(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년12월17일
(11) 등록번호 10-1930106
(24) 등록일자 2018년12월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 491/04 (2006.01) *A61K 31/4188* (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7026499
(22) 출원일자(국제) 2012년03월08일
심사청구일자 2017년03월06일
(85) 번역문제출일자 2013년10월07일
(65) 공개번호 10-2014-0025375
(43) 공개일자 2014년03월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/028309
(87) 국제공개번호 WO 2012/122391
국제공개일자 2012년09월13일
(30) 우선권주장
61/450,482 2011년03월08일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
US20090105305 A1

(73) 특허권자
3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴 코트
(72) 발명자
오슬롭, 요한 디.
미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴 코트, 씨/오 3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드
맥도웰, 로버트 에스.
미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴 코트, 씨/오 3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
손민

전체 청구항 수 : 총 40 항 심사관 : 김범수

(54) 발명의 명칭 **지질 합성의 헤테로사이클릭 조절자**

(57) 요 약

지방산 합성 조절자인 화합물이 제공된다. 상기 화합물은 지방산 합성효소 경로 및/또는 기능을 조절함으로써 지방산 합성효소 기능의 조절장애를 특징으로 하는 질환의 치료하기 위해 사용할 수 있다. 또한, 바이러스 감염, 예컨대 C형 간염 감염, 암 및 대사 질환을 포함하는 질환을 치료하는 방법이 제공된다.

(72) 발명자

존슨, 러셀

미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴 코트, 씨/오 3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드

양, 한비아오

미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴 코트, 씨/오 3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드

에반칙, 마크

미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴 코트, 씨/오 3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드

자하리아, 크리스티아나 에이.

미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴 코트, 씨/오 3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드

카이, 하이잉

미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴 코트, 씨/오 3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드

후, 릴리 더블유.

미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴 코트, 씨/오 3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드

(30) 우선권주장

61/450,561 2011년03월08일 미국(US)

61/508,611 2011년07월16일 미국(US)

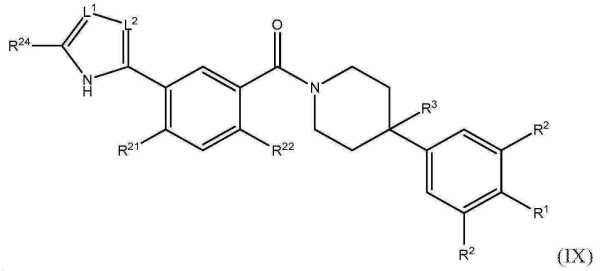
61/585,642 2012년01월11일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (IX)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



(IX)

상기 식에서,

R^1은 H, -CN, 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, -O-(C_3-C_5 사이클로알킬), 또는 -O-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)이고, 여기에서 C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하며; R^1이 H, -CN, 또는 할로겐이 아닌 경우, 임의로 하나 이상의 할로겐으로 치환되고;

각각의 R^2는 독립적으로 수소, 할로겐, 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고;

R^3은 H, -OH, 또는 할로겐이고;

R^{21}은 H, 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이며, 여기에서 C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하고;

R^{22}는 H, 할로겐, 또는 C_1-C_2 알킬이고;

R^{24}는 H, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, -(C_1-C_4 알킬)$_t$-OH, -(C_1-C_4 알킬)$_t$-O$_t$-(C_3-C_5 사이클로알킬), 또는 -(C_1-C_4 알킬)$_t$-O-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)이고, 여기에서 t는 0 또는 1이고; C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하고;

L^1은 CR^{23} 또는 N이고;

L^2는 CH 또는 N이고;

L^1 또는 L^2 중 적어도 하나는 N이고;

R^{23}은 H 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^{24}는 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 -(C_1-C_4 알킬)$_t$-O-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)이고, 여기에서 t는 0 또는 1인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^{21}은 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이며, 여기에서 C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하는 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^3은 H 또는 할로겐인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1은 할로겐, -CN, 또는 C_1-C_2 할로알킬인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, L^1 및 L^2는 N인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R^{21}은 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이고, R^{22}는 C_1-C_2 알킬인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R^{21}은 C_3-C_5 사이클로알킬이고, R^{22}는 C_1-C_2 알킬인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R^{24}는 -(C_1-C_2 알킬)$_t$-O-(C_1-C_2 알킬)이고, 여기에서 t는 0 또는 1인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, R^{21}은 C_3-C_5 사이클로알킬이고, R^{22}는 C_1-C_2 알킬이고, R^{24}는 C_1-C_2 알킬인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, R^{21}은 사이클로부틸이고, R^{22}는 C_1-C_2 알킬이고, R^{24}는 C_1-C_2 알킬인 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, R^{21}은 사이클로부틸인 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, R^3은 H 또는 F인 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, R^1은 -CN인 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, R^1은 $-CF_3$인 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서, R^{22}는 H, 메틸, 또는 에틸인 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, R^{22}는 H인 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, R^{22}는 메틸인 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서, R^1은 -CN이고, 각각의 R^2는 H이고, R^3은 H 또는 F이고, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고, R^{22}는 메틸이고, L^1 및 L^2는 N이고, R^{24}는 메틸, 에틸, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 또는 2-메톡시에틸인 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서, R^1은 -CN이고, 각각의 R^2는 H이고, R^3는 H 또는 F이고, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고, R^{22}는 메틸이고, L^1 및 L^2는 N이고, R^{24}는 메톡시 또는 에톡시인 화합물.

청구항 21

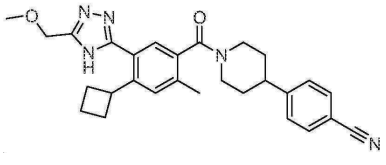
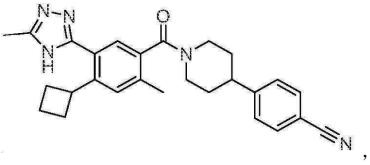
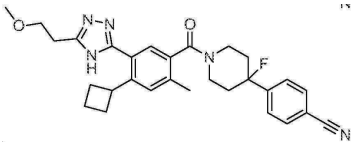
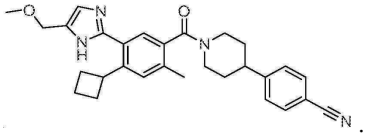
제1항에 있어서, R^1은 -CN이고, 각각의 R^2는 H이고, R^3는 H 또는 F이고, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고, R^{22}는 메틸이고, L^1은 CH이고, L^2는 N이고, R^{24}는 메틸, 에틸, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 또는 2-메톡시에틸인 화합물.

청구항 22

제1항에 있어서, R^1은 -CN이고, 각각의 R^2는 H이고, R^3는 H 또는 F이고, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고, R^{22}는 메틸이고, L^1은 N이고, L^2는 CH이고, R^{24}는 메틸, 에틸, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 또는 2-메톡시에틸인 화합물.

청구항 23

제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식을 갖는 화합물:


,

,

및

.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물 중의 어느 하나, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는 바이러스 감염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 바이러스 감염은 C형 간염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물 중의 어느 하나, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 암은 유방암인 약학적 조성물.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 암은 난소암(ovary cancer), 폐암(lung cancer), 갑상선암(thyroid cancer), 림프절암(lymph node cancer), 신장암(kidney cancer), 요관암(ureter cancer), 방광암(bladder cancer), 고환암(teste cancer), 전립선암(prostate cancer), 골암(bone cancer), 골격근암(skeletal muscle cancer), 골수암(bone marrow cancer), 위암(stomach cancer), 식도암(esophagus cancer), 소장암(small bowel cancer), 결장암(colon cancer), 직장암(rectum cancer), 췌장암(pancreas cancer), 간암(liver cancer), 평활근암(smooth muscle cancer), 뇌암(brain cancer), 척수암(spinal cord cancer), 신경암(nerves cancer), 귀암(ear cancer), 눈암(eye cancer), 비인두암(nasopharynx cancer), 중인두암(oropharynx cancer), 타액선암(salivary gland cancer), 및 심장 조직 암(heart tissue cancer)으로 이루어진 군에서 선택되는 약학적 조성물.

청구항 29

제26항에 있어서, 상기 암은 폐암인 약학적 조성물.

청구항 30

제26항에 있어서, 상기 암은 난소암인 약학적 조성물.

청구항 31

제26항에 있어서, 상기 암은 전립선암인 약학적 조성물.

청구항 32

제26항에 있어서, 상기 암은 결장암인 약학적 조성물.

청구항 33

제26항에 있어서, 상기 암은 직장암인 약학적 조성물.

청구항 34

제26항에 있어서, 상기 암은 갑상선암인 약학적 조성물.

청구항 35

제26항에 있어서, 상기 암은 림프절암인 약학적 조성물.

청구항 36

제26항에 있어서, 상기 암은 식도암인 약학적 조성물.

청구항 37

제26항에 있어서, 상기 암은 비인두암인 약학적 조성물.

청구항 38

제26항에 있어서, 상기 암은 중인두암인 약학적 조성물.

청구항 39

제26항에 있어서, 상기 암은 타액선암인 약학적 조성물.

청구항 40

제26항에 있어서, 상기 암은 뇌암인 약학적 조성물.

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2011년 3월 8일자로 출원된 미국 가출원 번호 제61/450,561호; 2011년 7월 16일자로 출원된 미국 가출원 번호 제61/508,611호; 및 2012년 1월 11일자로 출원된 미국 가출원 번호 제61/585,642호의 우선권을 주장하고, 이들 각각은 모든 목적을 위하여 전부 참조로 본 명세서에 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 지질 합성의 헤테로사이클릭 조절자 및 이의 사용방법에 관한 것이다. 상기 지질 합성의 헤테로사이클릭 조절자는 지방산 합성효소 경로 및/또는 지방산 합성효소 기능을 조절함으로써 대상(subject)의 지방산 합성효소 기능의 조절장애를 특징으로 하는 질환의 치료를 위하여 사용할 수 있다.

배 경 기 술

[0005] 바이러스 질환은 대부분의 인간 집단을 위협하는 중대한 건강상의 관심사이다. 건강 관리 전문가의 관심사인 바이러스 감염과 관련된 몇몇의 특징은 이의 높은 전염성 성질(예를 들어, HIV, SARS 등) 및 높은 변이성을 포함한다. 일부 바이러스는 또한 발암성(예컨대, HPV, EBV and HBV)이다. 바이러스는 구조적으로 가장 단순한 유기체 중의 하나이면서, 이들은 제어하기 가장 어려운 것 중의 하나이며 항바이러스 약물 R&D를 위한 만만찮은 도전을 제공하는 것으로 여겨진다.

[0006] 지금까지, 인플루엔자를 위한 아만타딘 및 오셀타미비어, HSV-관련 감염을 위한 아실클로비어, CMV 감염을 위한 간시클로비어, 및 AIDS 치료를 위한 함께 제형화된(co-formulated) 약물(에파바이렌즈, 엠트리시타빈, 및 톤포비어 디소프록실 푸마레이트)을 포함하는 다수의 약제와 같은 환자에게 널리 사용되는 소수의 항바이러스 약물이 있어 왔다. 이들 약물은 다양한 바람직하지 않은 신경학적인, 대사적인 및 면역학적인 부작용을 갖는다. 따라서, 새로운 항바이러스 치료제의 개발이 의학 및 제약학적 조사 및 개발의 주요 주안점이 되어 왔다.

[0007] C형 간염 바이러스 (HCV)에 의한 감염은 심각한 건강 문제이다. 전세계의 1억 7천만 인구가 HCV에 만성 감염되어 있는 것으로 추정된다. HCV 감염은 만성 간염, 간경변, 간 부전 및 간세포암을 초래할 수 있다. 따라서, 만성 HCV 감염은 간-관련 이른 사망의 주요한 세계적인 원인이다.

[0008] HCV 감염을 위한 치료 처방(care treatment regimen)의 현재의 표준은 종종 직접-작용(direct-acting) 프로테아제 억제제(텔라프레이버 또는 보세프레비어)를 추가한, 인터페론-알파 및 리바비린의 조합 치료법을 포함한다. 상기 치료는 다루기 어렵고 때때로 쇠약하게 만들고 부작용을 심하게 한다. 이러한 이유로, 많은 환자들이 질환의 초기 단계에 치료되지 않는다. 또한, 일부 환자 집단은 치료에 영속적으로 반응하지 않는다. HCV 감염을 치료하는 새롭고 효과적인 방법이 시급히 요구된다.

[0009] 암을 치료하기 위해 현재 사용되는 주요한 치료적 접근법은 원발성 종양의 외과적 제거, 종양 방사선 치료, 및 세포분열 저지성 세포독성 약제의 비경구적 적용을 포함한다. 불행하게도, 단지 비교적 작은 단면의 암 환자만이 특이적인 경로에 "빠져있는(addicted)" 종양을 가지고, 이에 따라 더욱 새로운 표적화된 약제로 치료될 수 있다. 대부분의 암에 대한 생존율의 향상의 부족은 이들 장기 수립된 치료법의 지속적인 우세를 반영한다. 제한된 임상적 성공 이외에, 치명적인 부작용이 전통적인 치료법에 동반된다. 방사선- 및 세포독성-기초의 치료법은 모두 급속히 분할하는 조혈 및 장 상피 세포의 파괴를 초래하여 손상된 면역 기능, 빈혈, 및 약화된 영양 흡수로 이어진다. 외과적 개입은 종종 종양 세포의 순환 또는 림프계로의 방출로 이어지고 이로부터 전이된 종양이 이후에 초래될 수 있다. 암 치료를 위한 개선된 방법이 요구된다.

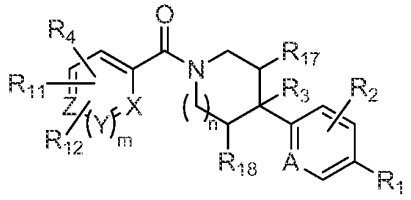
발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 향상된 항바이러스 및 항암 활성을 갖는 지질 합성의 신규한 헤테로사이클릭 조절자(heterocyclic modulator)를 제공함으로써 항바이러스 및 항암 치료의 부족을 해결한다.

과제의 해결 수단

[0011] 다양한 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0012] (I)

[0013] 상기 식에서,

[0014] X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 CR 또는 NR'이고, 여기에서 R은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며, R'는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 부재이고;

[0015] A는 CH 또는 N이고;

[0016] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0017] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0018] R_{20}은 수소 또는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0019] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 R_2 및 R_3와 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0020] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이거나, 또는 R_2 및 R_3와 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0021] R_4는 수소, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-C(=O)N(R_5R_6)$, $-N(R_7)C(=O)R_8$, $-N(R_9R_{10})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0022] R_{11}은 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0023] R_{12}는 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0024] R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{13}, 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

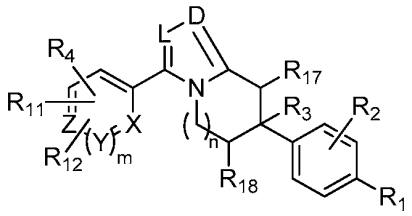
[0025] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 알킬아미노이고;

[0026] R_{17} 및 R_{18}은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 또는 임의로 함께 합쳐져 결합을 형성할 수 있고;

[0027] n은 1 또는 2이고;

[0028] m은 0 또는 1이다.

[0029] 다양한 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



(II)

[0030]

[0031] 상기 식에서,

[0032] X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 CR 또는 NR'이고, 여기에서 R은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며, R'는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 부재이고;

[0033] L 및 D는 각각 독립적으로 C 또는 N이고;

[0034] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0035] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0036] R_{20}은 수소 또는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0037] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0038] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0039] R_4는 수소, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-C(=O)N(R_5R_6)$, $-N(R_7)C(=O)R_8$, $-N(R_9R_{10})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0040] R_{11}은 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0041] R_{12}는 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0042] R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{13}, 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

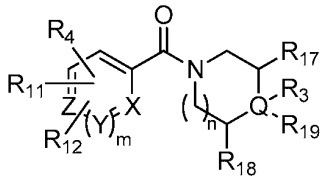
[0043] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 알킬아미노이고;

[0044] R_{17} 및 R_{18}은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 또는 임의로 함께 합쳐져 결합을 형성할 수 있고;

[0045] n은 1 또는 2이고;

[0046] m은 0 또는 1이다.

[0047] 다양한 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



(III)

[0048]

[0049] 상기 식에서,

[0050] X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 CR 또는 NR'이고, 여기에서 R은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며, R'는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 부재이고;

[0051] Q는 C 또는 N이고;

[0052] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이거나, 또는 Q가 N이면 R_3는 부재이고;

[0053] R_4는 수소, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-C(=O)N(R_5R_6)$, $-N(R_7)C(=O)R_8$, $-N(R_9R_{10})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0054] R_{11}은 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0055] R_{12}는 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0056] R_{20}은 수소 또는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0057] R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{13}, 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0058] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 알킬아미노이고;

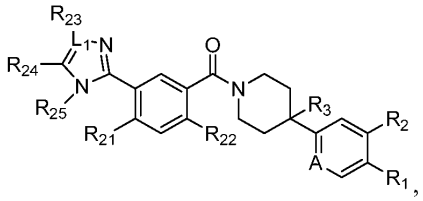
[0059] R_{17} 및 R_{18}은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 또는 임의로 함께 합쳐져 결합을 형성할 수 있고;

[0060] R_{19}는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클일이고;

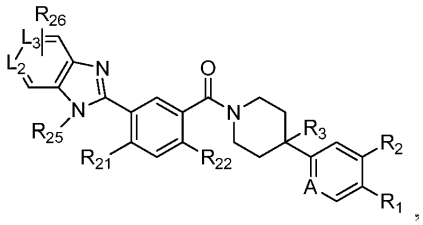
[0061] n은 0, 1 또는 2이고;

[0062] m은 0 또는 1이다.

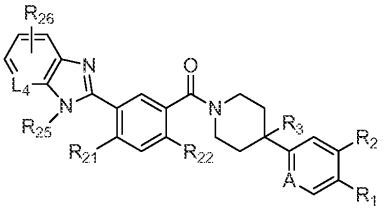
[0063] 다양한 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (IV-A), (IV-B), 또는 (IV-C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0064] 

(IV-A)



(IV-B) 또는

[0065] 

(IV-C)

[0066] 상기 식에서,

[0067] L_1, L_2, L_3, L_4, 및 A는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0068] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0069] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0070] R_{20}은 수소 또는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0071] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0072] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0073] R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0074] R_{23}은 수소, $-N(R_{13})(R_{14})$, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이거나, L_1이 N인 경우 부재이거나, 또는 R_{23} 및 R_{24}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 사이클로알킬을 형성하고;

[0075] R_{24}는 수소, $-N(R_{13})(R_{14})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-(C_{1-6}$ 알콕시)(헤테로사이클일), 또는 헤테로사이클일이거나, 또는 R_{23} 및 R_{24}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 사이클로알킬을 형성하고;

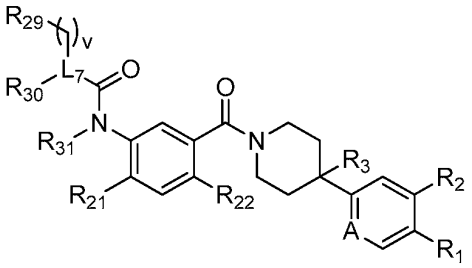
[0076] R_{26}은 수소, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-N(R_{13})(R_{14})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0077] R_{13} 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0078] R_{25}는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0079] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 또는 알킬아미노이다.

[0080] 다양한 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0081] (V)

[0082] 상기 식에서,

[0083] L_7은 N 또는 O이고, 여기에서 L_7이 O인 경우 R_{30}은 부재이고;

[0084] A는 CH 또는 N이고;

[0085] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0086] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0087] R_{20}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0088] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0089] R_3는 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0090] R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, CF_3, $-OCF_3$, 또는, $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0091] R_{29} 및 R_{30}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 히드록시알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-N(R_{15}R_{16})$, $-C(=O)R_{46}$, 또는 $-R_{48}C(=O)R_{47}$이거나, 또는 R_{29} 및 R_{30}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴 또는 헤테로사이클일을 형성하며, 여기에서 L_7가 O인 경우 R_{30}은 부재이고;

[0092] R_{46} 및 R_{47}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0093] R_{48}은 알킬이거나 부재이고;

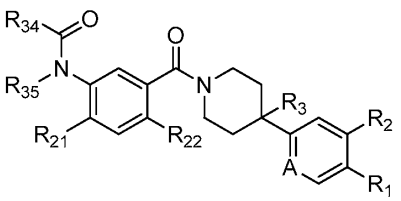
[0094] R_{31}은 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0095] R_{13} 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0096] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 또는 알킬아미노이고;

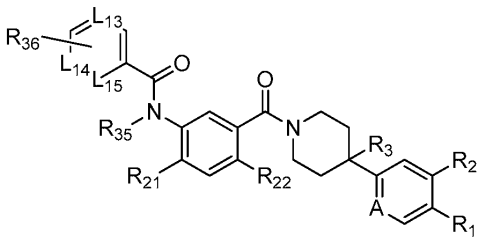
[0097] v는 0 또는 1이다.

[0098] 다양한 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (VI-A) 또는 (VI-B)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0099] 

(VI-A)

또는



(VI-B)

[0100] 상기 식에서,

[0101] L_{13}, L_{14}, L_{15}, 및 A는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0102] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0103] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0104] R_{20}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0105] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0106] R_3은 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0107] R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0108] R_{34}는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 사이클로알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 알킬아미노, CF_3, $-OCF_3$, $-S(=O)_2R_{20}$, 또는 $-N(R_{15}R_{16})$이고;

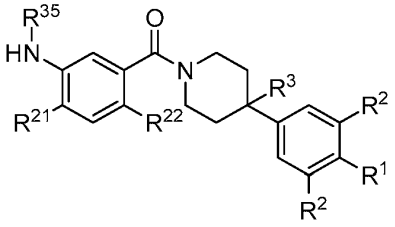
[0109] R_{35}는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0110] R_{36}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{15}R_{16})$, 헤테로사이클일, 또는 헤테로아릴이고;

[0111] R_{13} 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0112] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 또는 알킬아미노이다.

[0113] 다양한 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (VI-J)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0114] 

(VI-J)

[0115] 상기 식에서,

[0116] R^1은 H, -CN, 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, -O-(C_3-C_5 사이클로알킬), 또는 -O-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)이고, 여기에서,

[0117] C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하며; R^1이 H, -CN 또는 할로겐이 아닌 경우, 이는 임의로 하나 이상의 할로겐으로 치환되고;

[0118] 각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고;

[0119] R^3는 H, -OH, 또는 할로겐이고;

[0120] R^{21}은 사이클로부틸, 아제티딘-1-일, 또는 사이클로프로필이고;

[0121] R^{22}는 H, 할로겐, 또는 C_1-C_2 알킬이고;

[0122] R^{35}는 -C(O)-R^{351}, -C(O)-NHR^{351}, -C(O)-O-R^{351} 또는 S(O)$_2R^{351}$이고;

[0123] R^{351}은 C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0124] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^3는 H 또는 할로겐이다.

[0125] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^1은 할로겐, -CN 또는 C_1-C_2 할로알킬이다.

[0126] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{22}는 C_1-C_2 알킬이다.

[0127] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{21}은 사이클로부틸이고 R^{22}는 C_1-C_2 알킬이다.

[0128] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{21}은 사이클로부틸이다.

[0129] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^3은 H 또는 F이다.

[0130] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이다.

[0131] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^1은 -CF_3이다.

[0132] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{22}는 H, 메틸 또는 에틸이다.

[0133] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{22}는 H이다.

[0134] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{22}는 메틸이다.

[0135] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{35}는 -C(O)-NHR^{351}이다.

[0136] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{351}은 이소프로필, 이소부틸, (R)-3-테트라하이드로퓨라닐, (S)-3-테트라하이드로퓨라닐, (R)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸, (S)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸, (R)-테트라하이드로-2*H*-파이란-3-일 또는 (S)-테트라하이드로-2*H*-파이란-3-일이다.

[0137] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{351}은 (R)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 또는 (S)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸이다.

[0138] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이고, 각각의 R^2는 수소이고, R^3는 H 또는 F이고, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고, R^{22}는 H이고, R^{35}는 -C(O)-NHR^{351}이며, 여기에서 R^{351}은 이소프로필, 이소부틸, (R)-3-테트라하이드로퓨라닐, (S)-3-테트라하이드로퓨라닐, (R)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸, (S)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸, (R)-테트라하이드로-2*H*-파이란-3-일 또는 (S)-테트라하이드로-2*H*-파이란-3-일이다.

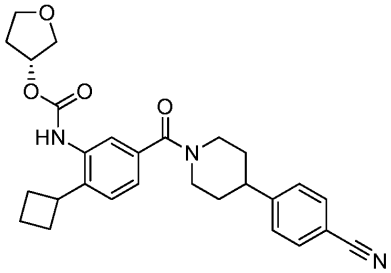
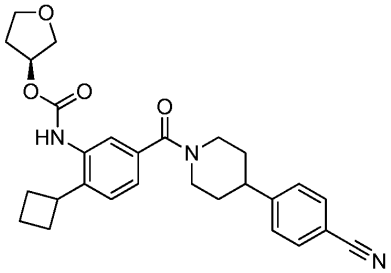
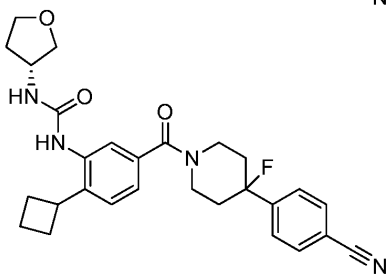
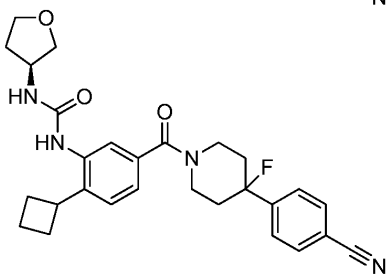
[0139] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{35}는 -C(O)-O-R^{351}이다.

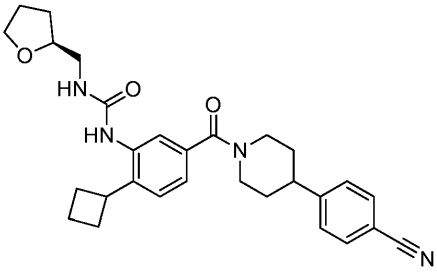
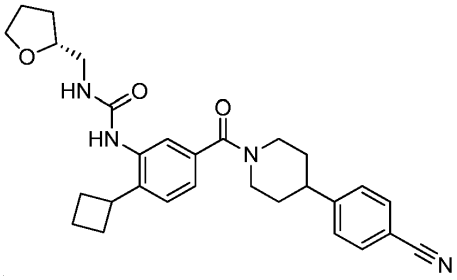
[0140] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{351}은 이소프로필, 이소부틸, (R)-3-테트라하이드로퓨라닐, (S)-3-테트라하이드로퓨라닐, (R)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸, (S)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸, (R)-테트라하이드로-2*H*-파이란-3-일 또는 (S)-테트라하이드로-2*H*-파이란-3-일이다.

[0141] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{1}은 -CN이고, 각각의 R^{2}는 H이고, R^{3}는 H 또는 F이고, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고, R^{22}는 H이고, R^{35}는 -C(O)-O-R^{351}이며, 여기에서 R^{351}은 이소프로필, 이소부틸, (R)-3-테트라하이드로퓨라닐, (S)-3-테트라하이드로퓨라닐, (R)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸, (S)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸, (R)-테트라하이드로-2*H*-파이란-3-일 또는 (S)-테트라하이드로-2*H*-파이란-3-일이다.

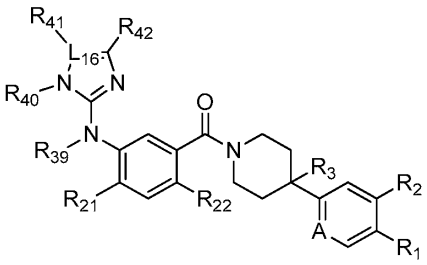
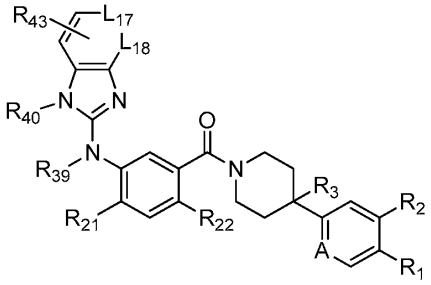
[0142] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{351}은 (R)-3-테트라하이드로퓨라닐 또는 (S)-3-테트라하이드로퓨라닐이다.

[0143] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식을 갖는다:

[0144]  ,  ,  ,  ,

[0145]  및  .

[0146] 다양한 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (VII-A) 또는 (VII-B)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0147]  (VII-A) 또는  (VII-B)

[0148] 상기 식에서,

[0149] L_{16}은 C 또는 N이고, 여기에서 L_{16}이 N인 경우 R_{41}은 부재이고;

[0150] L_{17}, L_{18}, 및 A는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0151] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0152] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0153] R_{20}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0154] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0155] R_3은 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0156] R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0157] R_{40}, R_{42}, 및 R_{43}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-S(=O)_2R_{20}$, $-C(=O)R$, 히드록시알킬, 히드록실, 또는 $-N(R_{13}R_{14})$이거나, 또는 R_{41} 및 R_4와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴 또는 헤테로사이클일을 형성하고;

[0158] R_{41}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-S(=O)_2R_{20}$, $-C(=O)R$, 히드록시알킬, 히드록실, 또는 $-N(R_{13}R_{14})$이거나, L_{16}이 N인 경우 R_{41}은 부재이거나, 또는 R_{41} 및 R_{42}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴 또는 헤테로사이클일을 형성하고;

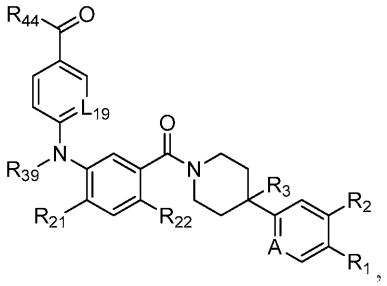
[0159] R은 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0160] R_{39}는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

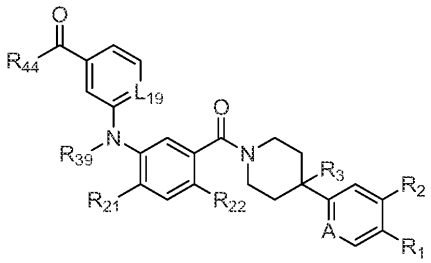
[0161] R_{13} 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0162] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 또는 알킬아미노이다.

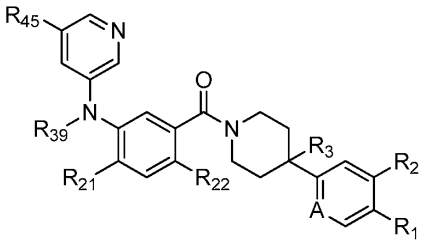
[0163] 다양한 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (VIII-A), (VIII-B), 또는 (VIII-C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0164] 

(VIII-A)



(VIII-B) , 또는

[0165] 

(VIII-C)

[0166] 상기 식에서,

[0167] L_{19} 및 A는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0168] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-(=O)_2R_{20}$이고;

[0169] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0170] R_{20}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0171] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0172] R_3은 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0173] R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

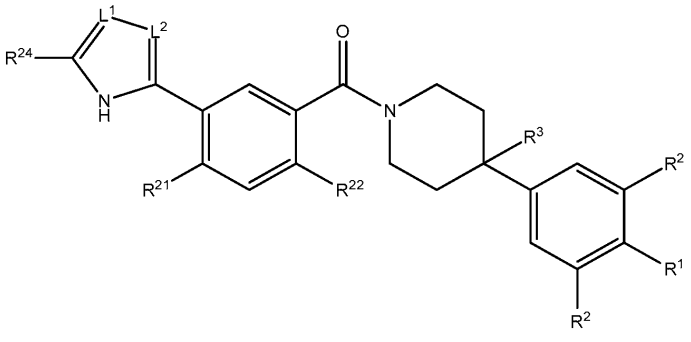
[0174] R_{39}는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0175] R_{44} 및 R_{45}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 사이클로알킬, 히드록시알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 알킬아미노, $-S(=O)_2R_{20}$, $-C(=O)R$, 또는 $-N(R_{13}R_{14})$이고;

[0176] R_{13} 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0177] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 또는 알킬아미노이다.

[0178] 다양한 양태에서, 하기 화학식 (IX)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

[0179] 

(IX)

[0180] 상기 식에서,

[0181] R^1은 H, -CN, 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, -O-(C_3-C_5 사이클로알킬), 또는 -O-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)이고, 여기에서,

[0182] C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하며; R^1이 H, -CN 또는 할로겐이 아닌 경우, 이는 임의로 하나 이상의 할로겐으로 치환되고;

[0183] 각각의 R^2는 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고;

[0184] R^3은 H, -OH, 또는 할로겐이고;

[0185] R^{21}은 H, 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이며, 여기에서 C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하고;

[0186] R^{22}는 H, 할로겐, 또는 C_1-C_2 알킬이고;

[0187] R^{24}는 H, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, -(C_1-C_4 알킬)$_t$-OH, -(C_1-C_4 알킬)$_t$-O$_t$-(C_3-C_5 사이클로알킬), 또는 -(C_1-C_4 알킬)$_t$-O-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)이고, 여기에서,

[0188] t는 0 또는 1이고;

[0189] C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하고;

[0190] L^1은 CR^{23} 또는 N이고;

[0191] L^2는 CH 또는 N이고;

[0192] L^1 또는 L^2 중 적어도 하나는 N이고;

[0193] R^{23}은 H 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬이다.

[0194] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{24}는 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 -(C_1-C_4 알킬)$_t$-O-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)이고, 여기에서 t는 0 또는 1이다.

[0195] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{21}은 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬(여기에서, C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함함), -S(O)$_u$-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)(여기에서, u는 0 또는 2임), 또는 -S(O)$_u$-(C_3-C_5 사이클로알킬)(여기에서, u는 0 또는 2임)이다.

[0196] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^3은 H 또는 할로겐이다.

[0197] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^1은 할로겐, -CN 또는 C_1-C_2 할로알킬이다.

[0198] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, L^1 및 L^2는 둘다 N이다.

[0199] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{21}은 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이고, R^{22}는 C_1-C_2 알킬이다.

[0200] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{21}은 C_3-C_5 사이클로알킬이고, R^{22}는 C_1-C_2 알킬이다.

[0201] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{24}는 -(C_1-C_2 알킬)$_t$-O-(C_1-C_2 알킬)이고, 여기에서 t는 0 또는 1.

[0202] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{21}은 C_3-C_5 사이클로알킬이고, R^{22}는 C_1-C_2 알킬이고, R^{24}는 C_1-C_2 알킬이다.

[0203] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{21}은 사이클로부틸이고, R^{22}는 C_1-C_2 알킬이고, R^{24}는 C_1-C_2 알킬이다.

[0204] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{21}은 사이클로부틸이다.

[0205] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^3은 H 또는 F이다.

[0206] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이다.

[0207] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^1은 $-CF_3$이다.

[0208] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{22}는 H, 메틸 또는 에틸이다.

[0209] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{22}는 H이다.

[0210] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{22}는 메틸이다.

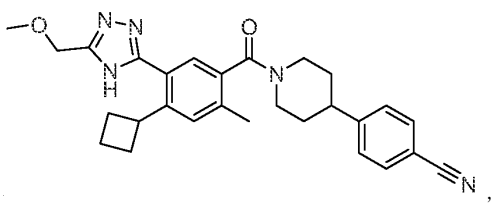
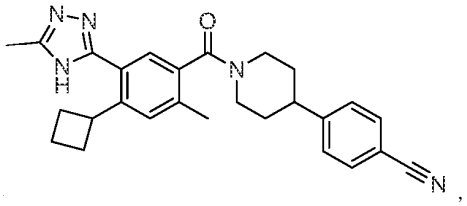
[0211] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이고, 각각의 R^2는 H이고, R^3는 H 또는 F이고, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고, R^{22}는 메틸이고, L^1 및 L^2는 N이고, R^{24}는 메틸, 에틸, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 2-메톡시에틸이다.

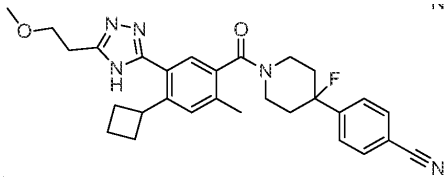
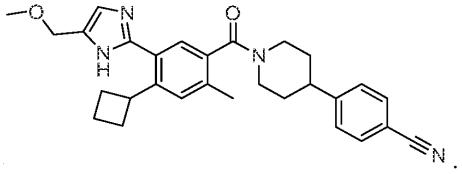
[0212] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이고, 각각의 R^2는 H이고, R^3는 H 또는 F이고, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고, R^{22}는 메틸이고, L^1 및 L^2는 N이고, R^{24}는 메톡시 또는 에톡시이다.

[0213] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이고, 각각의 R^2는 H이고, R^3는 H 또는 F이고, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고, R^{22}는 메틸이고, L^1은 CH이고, L^2는 N이고, R^{24}는 메틸, 에틸, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 또는 2-메톡시에틸이다.

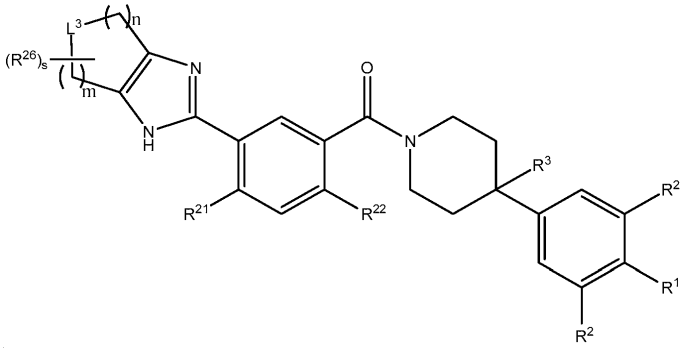
[0214] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이고, 각각의 R^2는 H이고, R^3는 H 또는 F이고, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고, R^{22}는 메틸이고, L^1은 N이고, L^2는 CH이고, R^{24}는 메틸, 에틸, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 또는 2-메톡시에틸이다.

[0215] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식을 갖는다:

[0216]  ,  ,

[0217]  및  .

[0218] 다양한 양태에서, 하기 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

[0219]  X

[0220] 상기 식에서,

[0221] R^1은 H, -CN, 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, -O-(C_3-C_5 사이클로알킬), 또는 -O-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)이고, 여기에서

[0222] C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하며; R^1이 H, -CN 또는 할로겐이 아닌 경우, 이는 임의로 하나 이상의 할로겐으로 치환되고;

[0223] 각각의 R^2는 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고;

[0224] R^3은 H, -OH 또는 할로겐이고;

[0225] L^3은 $C(R^{60})_2$, O 또는 NR^{50}이고;

[0226] 각각의 R^{60}은 독립적으로 H, -OH, -CN, $-O_t$-(C_3-C_5 사이클로알킬), -O-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬), 또는 $-C(O)-N(R^{601})_2$이고, 여기에서

[0227] t는 0 또는 1이며,

[0228] C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하고;

[0229] 각각의 R^{50}은 독립적으로 H, $-C(O)-O_t$-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬), $-C(O)-O_t$-(C_3-C_5 사이클릭 알킬), 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하는 -C_3-C_5 사이클릭 알킬, $-C(O)-N(R^{501})_2$, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고, 여기에서

[0230] t는 0 또는 1이고,

[0231] C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하고;

[0232] n은 1, 2 또는 3이고;

[0233] m은 1 또는 2이고;

[0234] R^{21}은 H, 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 C_3-C_5 사이클릭 알킬이며, 여기에서 C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하고;

[0235] R^{22}는 H, 할로겐, 또는 C_1-C_2 알킬이고;

[0236] 각각의 R^{26}은 독립적으로 -OH, -CN, 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, -(C_1-C_4 알킬)$_t$-O$_t$-(C_3-C_5 사이클로알킬), -(C_1-C_4 알킬)$_t$-O-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬), -C(O)-O$_t$-(C_1-C_4 알킬), 또는 -C(O)-N(R^{501})$_2$이며, 여기에서

[0237] t는 0 또는 1이고,

[0238] C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하고;

[0239] s는 0, 1 또는 2이고;

[0240] 각각의 R^{601} 및 R^{501}은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고;

[0241] 여기에서, R^{26}, R^{60}, R^{50}, R^{501} 및 R^{601} 중의 2개가 임의로 합쳐져 고리를 형성하고, 여기에서, R^{26}, R^{60}, R^{50}, R^{501} 및 R^{601} 중의 2개는 2개의 R^{26}, 2개의 R^{60}, 2개의 R^{50}, 2개의 R^{501} 또는 2개의 R^{601} 일 수 있다.

[0242] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^{21}은 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이다.

[0243] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^3은 H 또는 할로겐이다.

[0244] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^1은 -CN 또는 C_1-C_2 할로알킬이다.

[0245] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^3은 H 또는 F이다.

[0246] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이다.

[0247] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^1은 -CF_3이다.

[0248] 화학식 (X)의 일부 양태에서, n은 1이다.

[0249] 화학식 (X)의 일부 양태에서, n은 2이다.

[0250] 화학식 (X)의 일부 양태에서, m은 1이다.

[0251] 화학식 (X)의 일부 양태에서, m은 2이다.

[0252] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^{21}은 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이고 R^{22}는 C_1-C_2 알킬이다.

[0253] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^{21}은 C_3-C_5 사이클로알킬이고 R^{22}는 C_1-C_2 알킬이다.

[0254] 화학식 (X)의 일부 양태에서, n은 2이고, m은 1이고, L^3은 -N-C(O)-O-(C_1-C_2 알킬)이다.

[0255] 화학식 (X)의 일부 양태에서, L^3은 NR^{50}이고; R^{50}은 C_1-C_2 알킬이고; R^{21}은 사이클로부틸이고; R^{22}는 H 또는 메틸이고; R^3은 H이고; R^1은 -CN이고; m은 2이고; n은 1 또는 2이다.

[0256] 화학식 (X)의 일부 양태에서, n은 2이고, m은 1이고, L^3는 O이고 s는 0이다.

[0257] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^{22}는 H, 메틸 또는 에틸이다.

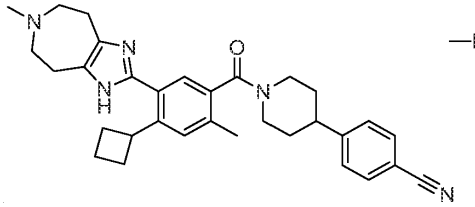
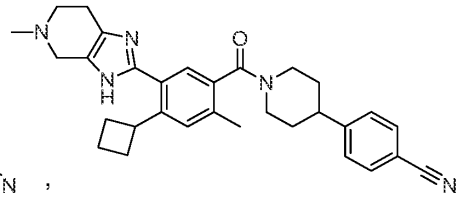
[0258] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^{22}는 메틸이다.

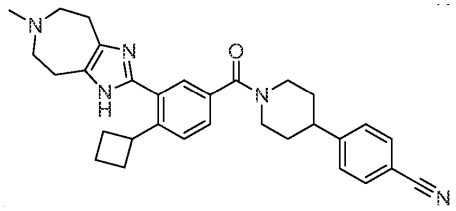
[0259] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^{22}는 H이다.

[0260] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이고, 각각의 R^2는 H이고, R^3은 H 또는 F이고, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고, R^{22}는 메틸이고, n은 2이고 L^3은 NR^{50}이고, 여기에서 R^{50}은 메틸 또는 에틸이다.

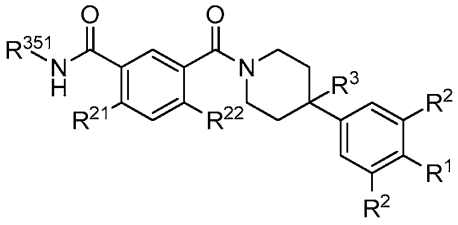
[0261] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이고, 각각의 R^2는 H이고, R^3은 H 또는 F이고, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고, R^{22}는 메틸이고, n은 2이고 L^3은 O이다.

[0262] 화학식 (X)의 일부 양태에서, 상기 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식을 갖는다:

[0263]  ,  및

[0264] 

[0265] 다양한 양태에서, 화학식 (XI)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

[0266]  (XI)

[0267] 상기 식에서,

[0268] R^1은 H, -CN, 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, -O-(C_3-C_5 사이클로알킬), 또는 -O-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)이며, 여기에서

[0269] C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하고; R^1이 H, -CN 또는 할로겐이 아닌 경우, 이는 임의로 하나 이상의 할로겐으로 치환되고;

[0270] 각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고;

[0271] R^3은 H, -OH, 또는 할로겐이고;

[0272] R^{21}은 사이클로부틸, 아제티딘-1-일, 또는 사이클로프로필이고;

[0273] R^{22}는 H, 할로겐, 또는 C_1-C_2 알킬이고;

[0274] R^{351}은 C_1-C_2 알킬 또는 C_2-O-(C_1 또는 C_2 알킬)이다.

[0275] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^3은 H 또는 할로겐이다.

[0276] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^1은 할로겐, -CN 또는 C_1-C_2 할로알킬이다.

[0277] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고 R^{22}는 C_1-C_2 알킬이다.

[0278] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^{21}은 사이클로부틸이고 R^{22}는 C_1-C_2 알킬이다.

[0279] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^{21}은 사이클로부틸이다.

[0280] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^3은 H 또는 F이다.

[0281] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이다.

[0282] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^1은 $-CF_3$이다.

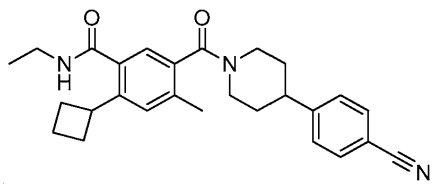
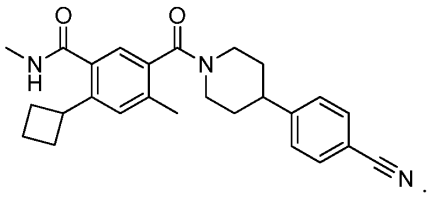
[0283] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^{22}는 H, 메틸 또는 에틸이다.

[0284] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^{22}는 H이다.

[0285] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^{22}는 메틸이다.

[0286] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이고, 각각의 R^2는 H이고, R^3은 H 또는 F이고, R^{21}은 사이클로부틸이고, R^{22}는 메틸이고 R^{351}은 메틸 또는 에틸이다.

[0287] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, 상기 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 갖는다:

[0288]  및  .

[0289] 다양한 양태에서, 본 발명은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) 또는 (XI)의 화합물 중의 어느 하나, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0290] 다양한 양태에서, 본 발명은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) 또는 (XI) 중의 어느 하나의 화합물의 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상의 지방산 합성효소 기능의 조절장애를 특징으로 하는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 다양한 양태에서, 상기 지방산 합성효소 기능의 조절장애를 특징으로 하는 상태는 바이러스 감염 또는 암이다. 다양한 양태에서, 상기 바이러스 감염은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) 또는 (XI) 중의 어느 하나의 화합물과 하나 이상의 추가적인 항바이러스 치료제를 조합하여 사용하여 치료된다. 다양한 양태에서, 상기 암은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) 또는 (XI) 중의 어느 하나의

화합물과 하나 이상의 추가적인 암 치료제를 조합하여 사용하여 치료된다. 다양한 양태에서, 상기 바이러스 감염은 C형 간염이다.

도면의 간단한 설명

[0291] 도 1은 FASN 억제와 HCV 억제 간의 상관관계를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0292] 본 발명은 지질 합성의 신규한 헤테로사이클릭 조절자를 제공함으로써, 대상의 FASN 기능의 조절장애를 특징으로 하는 상태, 예컨대 바이러스 감염, 암 및 대사 질환을 치료함에 있어서의 결함을 해결한다.

[0293] 특정한 양태에서, 본 발명은 바이러스 감염의 치료를 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 일반적으로, 상기 바이러스 감염의 치료를 위한 조성물 및 방법은 지방산 합성 경로의 조절에 대해 지시된다. 지방산 합성 경로는 숙주 세포 내로의 바이러스의 복제에 수반된다. 본 발명은 바이러스 감염, 예컨대 C형 간염 감염, 황열 감염, 및 인간 리노바이러스 감염, 또는 지방산 합성 경로를 표적으로 하는 임의의 바이러스의 치료를 위한 방법을 구현한다.

[0294] 특정한 양태에서, 본 발명은 암의 치료를 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 지방산 합성효소는 지방산 생합성의 초기 반응인, 말로닐-CoA의 장쇄 지방산으로의 전환을 담당한다. 지방산 합성효소는 다수의 암 세포에서 과발현된다. 임의의 특별한 이론에 얽매이지 않고, 지방산 합성효소 발현 또는 지방산 합성효소 활성 선택성의 억제가, 정상 세포에 대해 거의 독성 없이, 암 세포의 증식을 억제하고 세포사를 유도하는 것으로 가정된다.

[0295] 또한, 본 발명은 바이러스가 표적으로 하는 숙주 세포 표적을 조절하기 위한 화합물 및 방법을 제공한다. 이러한 숙주 세포 표적의 조절은 숙주 세포 표적의 활성화 또는 억제 중 어느 하나를 포함할 수 있다. 따라서, 비-바이러스 단백질, 예를 들어 숙주 세포 단백질, 예를 들어 지방산 합성 경로의 성분의 활성을 조절, 예를 들어 억제하는 화합물이 항바이러스 약학적 약제로서 사용될 수 있다.

[0296] <u>정의</u>

[0297] 1가 화학적 부분(chemical moiety)(예를 들어, 알킬, 아릴 등)으로서 언급된 화학적 부분은, 당업자가 이해하듯이, 구조적으로 허용되는 다가 부분을 또한 포함한다. 예를 들어, "알킬" 부분은 일반적으로 1가 라디칼(예를 들어, CH_3CH_2-)을 언급하면서, 적절한 상황에서 "알킬" 부분은 2가 라디칼(예를 들어, "알킬렌"기에 해당하는, -CH_2CH_2-)을 또한 언급할 수 있다. 유사하게, 2가 부분이 요구되는 상황 하에서, 당업자는 용어 "아릴"이 상응하는 2가 아릴렌기를 언급한다는 것을 이해할 것이다.

[0298] 모든 원자는 결합 형성을 위한 이들의 정상 원자가 수(예를 들어, 탄소의 경우 4, N의 경우 3, O의 경우 2, 및 원자의 산화 상태에 따라 S의 경우 2, 4, 또는 6)를 가지는 것으로 이해된다. 부분이 예를 들어 $(A)_aB$로서 정의될 수 있는 경우, 여기에서 a는 0 또는 1이다. 이러한 경우에, a가 0이면 상기 부분은 B이고 a가 1이면 상기 부분은 AB이다.

[0299] 치환기가 동일한 종류의 원자 또는 기의 수에 있어서 달라질 수 있는 경우(예를 들어 알킬기는 C_1, C_2, C_3 등일 수 있음), 반복되는 원자 또는 기의 수는 범위(예를 들어, C_1-C_6 알킬)로 나타낼 수 있으며, 이는 상기 범위의 각각 및 모든 수, 및 임의의 및 모든 하위 범위를 포함한다. 예를 들어, C_1-C_3 알킬은 C_1, C_2, C3, C_{1-2}, C_{1-3}, 및 C_{2-3} 알킬을 포함한다.

[0300] "알카노일"은 치환기로서 저급 알킬기를 갖는 카보닐기를 언급한다.

[0301] "알킬아미노"는 알킬기로 치환된 아미노기를 언급한다.

[0302] "알콕시"는 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬기로 치환된 O-원자, 예를 들어 메톡시 [-OCH_3, C_1알콕시]를 언급한다. 용어 "C_{1-6} 알콕시"는 C_1 알콕시, C_2 알콕시, C_3 알콕시, C_4 알콕시, C5 알콕시, C_6 알콕시, 및 이의 임의의 하위-범위를 포함한다.

[0303] "알콕시카보닐"은 치환기로서 알콕시를 갖는 카보닐기를 언급한다.

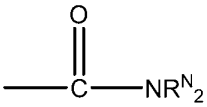
[0304] "알킬", "알케닐", 및 "알키닐"은 1 내지 30개의 탄소 원자, 바람직하기로 1 내지 15개의 탄소 원자, 더욱 바람직하기로 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는, 임의로 치환된, 직쇄 및 분지쇄 지방족기를 언급한다. 알킬기의 예로는, 제한 없이, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 터트-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 비닐, 알릴, 이소부테닐, 에티닐, 및 프로피닐을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "헤테로알킬"은 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 알킬을 의도한다.

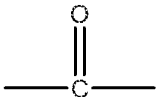
[0305] "알킬렌"은 지정된 수의 탄소 원자를 포함하고 2개의 부착 지점을 갖는, 분지 또는 비분지의 탄화수소 단편인, 임의로 치환된 2가 라디칼을 언급한다. 예로는 프로필렌 [$-CH_2CH_2CH_2-$, C_3알킬렌]이 있다.

[0306] "아미노"는 $-NH_2$ 기를 언급한다.

[0307] "아릴"은 컨쥬게이트된 파이(pi) 전자 시스템을 갖는 적어도 하나의 고리를 갖는 임의로 치환된 방향족기를 언급하며, 카보사이클릭 아릴 및 바이아릴 기를 포함하며, 이들 모두는 임의로 치환될 수 있다. 페닐 및 나프틸기는 카보사이클릭 아릴기가 바람직하다.

[0308] "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은 알킬-치환된 아릴기를 언급한다. 아르알킬기의 예로는 부틸페닐, 프로필페닐, 에틸페닐, 메틸페닐, 3,5-디메틸페닐, 터트-부틸페닐을 포함한다.

[0309] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "카바모일"은 구조  의 기를 의도하며, 여기에서, R^N은 수소, -OH, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 알콕시, 알콕시카보닐, 알카노일, 카바모일, 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0310] "카보닐"은 구조  의 기를 언급한다.

[0311] "사이클로알킬"은 포화 또는 불포화일 수 있고 전적으로 탄소 원자로부터 형성된 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 트리사이클릭일 수 있는, 임의로 치환된 고리를 언급한다. 사이클로알킬기의 예로는 5개의 탄소의 (C_5) 불포화 사이클로알킬기인, 사이클로펜테닐기 (C_5H_7-)가 있다.

[0312] "헤테로사이클"은 N, O 또는 S로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, 임의로 하나의 이중 결합을 포함하는, 임의로 치환된 5- 내지 7-원 사이클로알킬 고리 시스템을 언급한다.

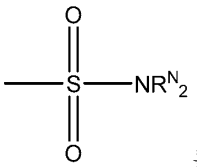
[0313] "할로겐"은 클로로, 브로모, 플루오로 또는 아이오도 원자 라디칼을 언급한다. 용어 "할로겐"은 또한 용어 "할로" 또는 "할라이드"를 의도한다.

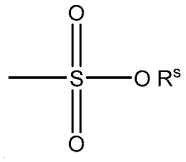
[0314] "헤테로원자"는 비-탄소 원자를 언급하며, 본 발명의 화합물에서 붕소, 질소, 산소, 황 및 인이 바람직한 헤테로원자이며, 질소, 산소 및 황이 특히 바람직한 헤테로원자이다.

[0315] "헤테로아릴"은 1 내지 9개의 탄소 원자를 갖고 나머지 원자가 헤테로원자인 임의로 치환된 아릴기를 언급하며, "Handbook of Chemistry and Physics," 49th edition, 1968, R. C. Weast, editor; The Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohio에 개시된 헤테로사이클릭 시스템을 포함한다. 특히 섹션 C, Rules for Naming Organic Compounds, B. Fundamental Heterocyclic Systems을 참고한다. 적합한 헤테로아릴로는 티에닐, 피릴, 퓨릴, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피라졸일, 옥사졸일, 이속사졸일, 이미다졸일, 티아졸일, 피라닐, 테트라졸일, 피롤일, 피롤리닐, 피리다지닐, 트리아졸일, 인돌일, 이소인돌일, 인돌리지닐, 벤지미다졸일, 퀴놀일, 이소퀴놀일, 인다졸일, 벤조트리아졸일, 테트라졸로피리다지닐, 옥사디아졸일, 벤족사졸일, 벤족사디아졸일, 티아디아졸일, 벤조티아졸일, 벤조티아디아졸일 등을 포함한다.

[0316] "임의로 치환된" 부분은 1개 내지 4개, 바람직하기로 1개 내지 3개, 더욱 바람직하기로 1개 또는 2개의 비-수소 치환기로 치환될 수 있다. 만일 달리 기술되지 않는다면, 치환기가 탄소 상에 있는 경우, 이는 -OH, -CN, $-NO_2$,

할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 알콕시, 알콕시카보닐, 알카노일, 카바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 중 아무것도 추가로 치환되지 않는다. 만일 달리 기술되지 않는다면, 치환기가 질소 상에 있는 경우, 이는 C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 알콕시, 알콕시카보닐, 알카노일, 카바모일, 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 중 아무것도 추가로 치환되지 않는다.

[0317] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "설폰아미드"는 구조  를 갖는 기를 의도하며, 여기에서, R^N은 수소, -OH, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 알콕시, 알콕시카보닐, 알카노일, 카바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0318] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "설포네이트"는 구조  를 갖는 기를 의도하며, 여기에서, R^s는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, C_1-C_{10} 알카노일, 또는 C_1-C_{10} 알콕시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0319] 본 명세서에서 단독으로 또는 또 다른 기의 부분으로서 사용되는 바와 같은 "설포닐"은 SO_2 기를 언급한다. SO_2 부분은 임의로 치환된다.

[0320] 본 발명의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심이 존재하는 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 입체이성질체는 키랄 탄소 원자 주위의 치환기의 배열에 따라 (R) 또는 (S)로 지명된다. 본 명세서에 사용된 용어 (R) 및 (S)는 참조로 본 명세서에 포함되는 IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., (1976), 45: 13-30에 정의된 바와 같은 배열이다. 본 발명은 다양한 입체이성질체 및 이의 혼합물을 의도하며, 이는 특히 본 발명의 범위 내에 포함된다. 입체이성질체는 에난티오머, 디아스테레오머, 및 에난티오머 또는 디아스테레오머의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 화합물의 개별적인 입체이성질체는 비대칭 또는 키랄 중심을 포함하는 상업적으로 입수가능한 출발 물질로부터 합성적으로 제조되거나, 당업자에게 잘 알려져 있는 라세미 혼합물의 제조 및 이후의 분해에 의하여 제조할 수 있다. 이들 분해 방법은 (1) 키랄 보조제에 대한 에난티오머의 혼합물의 부착, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 생성된 디아스테레오머의 혼합물의 분리, 및 상기 보조제로부터의 광학적으로 순수한 생성물의 유리, 또는 (2) 키랄 크로마토그래피 컬럼 상에서의 광학적 에난티오머의 혼합물의 직접적인 분리를 예로 들 수 있다.

[0321] 또한, 다수의 토토머 형태로 존재하는 본 명세서에 개시된 부분은 주어진 토토머 구조에 의해 포함되는 모든 이러한 형태를 포함한다.

[0322] 개시된 화합물의 개별적인 원자들은 그러한 원자의 임의의 동위원소일 수 있다. 예를 들어, 수소는 중수소의 형태일 수 있다.

[0323] "약학적으로 허용가능한"은 미국 연방 또는 주(state) 정부의 감독 기관에 의해 승인된 또는 승인가능한, 또는 미국 약전(U.S. Pharmacopoeia)에 기록된, 또는 다른 동물, 더욱 특히 인간용으로 일반적으로 인식된 약물류를 의미한다. 이는 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않은 물질일 수 있으며, 즉 상기 물질은 임의의 바람직하지 않은 생물학적 영향을 야기하거나 이것이 포함되어 있는 조성물의 임의의 성분과 해로운 방식으로 상호작용하지 않고 개체에 투여될 수 있다.

[0324] 용어 화합물의 "약학적으로 허용가능한 염"은 약학적으로 허용가능하고 모 화합물의 바람직한 약리학적인 활성을 보유하는 염을 의미한다. 이러한 염은 예를 들어, 산 부가염 및 염기 부가염을 포함한다.

[0325] 본 발명에 따른 "산 부가염"은 무기산, 예컨대 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등으로 형성되거나; 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥사노산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄디설폰산, 2-히드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-메틸비사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4-메틸렌비스-(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 터셔리 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산 등으로 형성된다.

[0326] 본 발명에 따른 "염기 부가염"은 모 화합물 중에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온, 또는 알루미늄 이온으로 교체되거나; 또는 유기 염기와 배위결합하는 경우 형성된다. 허용가능한 유기 염기로는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등을 포함한다. 허용가능한 무기 염기로는 수산화 알루미늄, 수산화 칼슘, 수산화 칼륨, 탄산 나트륨, 수산화 나트륨 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염에 대한 언급은 이의 용매 부가 형태 또는 결정 형태, 특히 용매화물 또는 다형체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 용매화물은 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 포함하고, 종종 결정화 과정 도중에 형성된다. 용매가 물인 경우에 수화물이 형성되거나, 또는 용매가 알코올인 경우에 알코올레이트가 형성된다. 다형체는 화합물의 동일한 원소 조성의 상이한 결정 패킹(packing) 배열을 포함한다. 다형체는 일반적으로 상이한 X-선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도를 갖는다. 재결정화 용매, 결정화 속도, 및 저장 온도와 같은 다양한 인자들이 단일 결정 형태가 주를 이루도록 야기할 수 있다.

[0327] 용어 "치료하는(treating)"은 지방산 합성효소-관련 질환과 관련된 증상 또는 상태의 발달, 예를 들어 암과 관련된 종양 성장의 예방, 지연, 완화, 정지 또는 억제를 위한 대상에 대한 본 발명의 화합물 또는 약제의 투여를 포함한다. 숙련된 의사는 예를 들어, 환자를 검사하고 환자가 지방산 합성효소 활성과 관련된 것으로 알려져 있는 질환에 걸렸는지 여부를 결정함으로써, 또는 지방산 합성효소 관련 질환에 걸린 것으로 의심되는 개체의 혈장 또는 조직의 지방산 합성효소 수준을 분석하고, 건강한 개체의 혈장 또는 조직의 지방산 합성효소 수준을 지방산 합성효소 관련 질환에 걸린 것으로 의심되는 개체의 혈장 또는 조직의 지방산 합성효소 수준을 비교함으로써, 환자가 지방산 합성효소의 활성과 관련된 질환에 걸렸는지 여부를 결정하는 표준적인 방법을 사용하는 방법을 알 것이다. 증가된 세쿠린(securin) 수준이 질환의 지표이다. 따라서, 본 발명은 특히, 본 발명의 화합물을 개체에 투여하고 개체 내 지방산 합성효소 활성을 측정하는 방법을 제공한다. 개체 내 지방산 합성효소 활성은 화합물의 투여 전 및/또는 후에 측정될 수 있다.

[0328] "치료적으로 유효한 양" 또는 "약학적으로 유효한 양"은, 대상에게 투여되었을 때, 이것이 투여되는 목적의 효과를 생성하는 양을 의미한다. 예를 들어, 지방산 합성효소 활성을 억제하기 위하여 대상에게 투여될 때, "치료적으로 유효한 양"은 지방산 합성효소 활성을 억제하기에 충분하다. 질환을 치료하기 위하여 대상에게 투여될 때, "치료적으로 유효한 양"은 이러한 질환의 치료를 발휘하기에 충분하다.

[0329] 지적된 경우를 제외하고, 용어 "대상" 또는 "환자"는 교환가능하게 사용되며, 인간 환자 및 비-인간 영장류와 같은 포유동물은 물론 토끼, 래트 및 마우스와 같은 실험 동물 및 다른 동물을 언급한다. 따라서, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "대상" 또는 "환자"는 본 발명의 화합물이 투여될 수 있는 임의의 포유동물 환자 또는 대상을 의미한다. 본 발명의 예시적 양태에서, 본 발명의 방법에 따른 치료를 위한 대상 환자를 확인하기 위하여, 용인된 스크리닝 방법이, 표적화된 또는 의심되는 질환 또는 상태와 관련된 위험 인자를 측정하기 위하여, 또는 대상의 현존하는 질환 또는 상태의 상태를 측정하기 위하여 이용된다. 이들 스크리닝 방법은 예를 들어, 표적화된 또는 의심되는 질환 또는 상태와 관련된 위험 인자를 측정하기 위한 통상적인 정밀검사(work-up)를 포함한다. 이들 및 다른 일상적인 방법이 임상의가 본 발명의 방법 및 제형을 사용하는 치료법이 필요한 환자를 선별하도록 허용한다.

[0330] <u>FASN 경로 조절자</u>

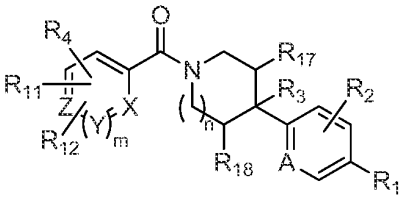
[0331] 본 발명의 일 양태는 지방산 합성 경로를 조절하는 약제를 세포와 접촉시킴으로써 바이러스 감염을 억제하거나 암을 치료하는 방법을 포함한다. 이러한 바이러스 감염을 억제하거나 암을 치료하는 방법은 지방산 합성 경로를 조절하는 약제를 바이러스 감염된/암 세포와 접촉시킴으로써 시험관 내에서, 또는 바이러스에 감염된/암을 갖는 대상에게 지방산 합성 경로를 조절하는 약제를 투여함으로써 생체 내에서 수행할 수 있다. 일 양태에서, 약제는

지방산 합성 경로의 억제제일 수 있다.

[0332] 본 발명의 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 지방산 합성 경로의 억제제의 예를 이하에서 설명한다.

[0333] <u>화학식 (I)의 화합물</u>

[0334] 다양한 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0335] (I)

[0336] 상기 식에서,

[0337] X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 CR 또는 NR'이고, 여기에서 R은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며, R'는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 부재이고;

[0338] A는 CH 또는 N이고;

[0339] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0340] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0341] R_{20}은 수소 또는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0342] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0343] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0344] R_4는 수소, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-C(=O)N(R_5R_6)$, $-N(R_7)C(=O)R_8$, $-N(R_9R_{10})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0345] R_{11}은 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0346] R_{12}는 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0347] R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{13}, 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0348] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 알킬아미노이고;

[0349] R_{17} 및 R_{18}은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 또는 임의로 함께 합쳐져 결합을 형성할 수 있고;

[0350] n은 1 또는 2이고;

[0351] m은 0 또는 1이다.

[0352] 화학식 (I)의 일부 양태에서, R_3은 F이다.

[0353] 화학식 (I)의 일부 양태에서, A는 CH이다.

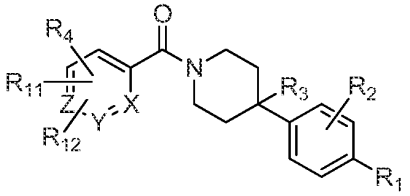
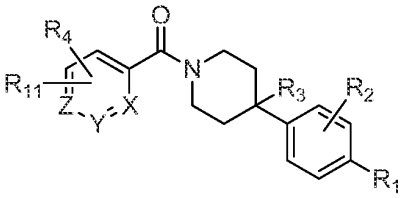
[0354] 화학식 (I)의 일부 양태에서, A는 N이다.

[0355] 화학식 (I)의 일부 양태에서, X, Y, 및 Z는 NR'이다.

[0356] 화학식 (I)의 일부 양태에서, R_4는 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-C(=O)N(R_5R_6)$, $-N(R_7)C(=O)R_8$, $-N(R_9R_{10})$, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성한다.

[0357] 화학식 (I)의 일부 양태에서, R_5는 수소이고 R_6은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0358] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-A) 또는 (I-B)의 화합물 중의 하나, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0359] 
(I-A)
또는

(I-B)

[0360] 상기 식에서,

[0361] X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 CR 또는 NR'이고, 여기에서 R은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며, R'는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 부재이고;

[0362] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0363] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0364] R_{20}은 수소 또는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0365] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0366] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0367] R_4는 수소, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-C(=O)N(R_5R_6)$, $-N(R_7)C(=O)R_8$, $-N(R_9R_{10})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0368] R_{11}은 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

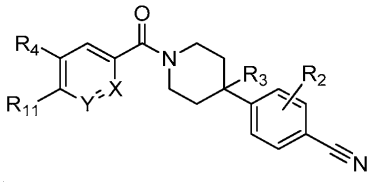
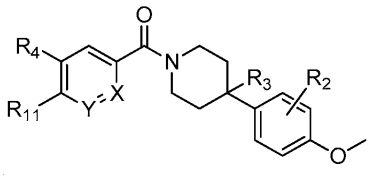
[0369] R_{12}는 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0370] R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{13}, 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0371] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 알킬아미노이고;

[0372] R_{17} 및 R_{18}은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 또는 임의로 함께 합쳐져 결합을 형성할 수 있다.

[0373] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-C) 또는 (I-D)의 화합물 중의 하나, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0374] 
(I-C) 또는 
(I-D)

[0375] 상기 식에서,

[0376] X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 CR 또는 NR'이고, 여기에서 R은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며, R'는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 부재이고;

[0377] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0378] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0379] R_4는 수소, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-C(=O)N(R_5R_6)$, $-N(R_7)C(=O)R_8$, $-N(R_9R_{10})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

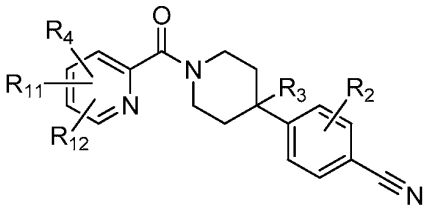
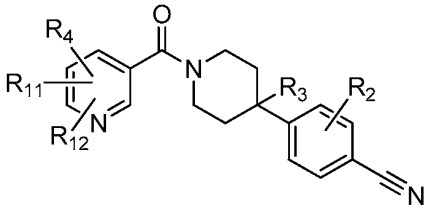
[0380] R_{20}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

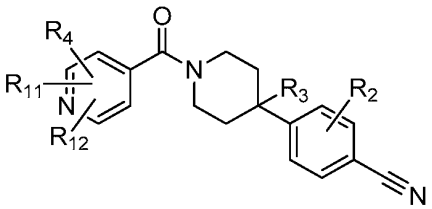
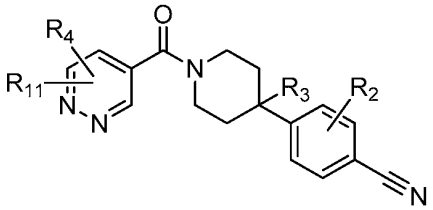
[0381] R_{11}은 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0382] R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 알킬아미노, 또는 $-N(R_{15}R_{16})$이고;

[0383] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 알킬아미노이다.

[0384] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-E), (I-F), (I-G), 또는 (I-H)의 화합물 중의 하나, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0385] 
(I-E), 
(I-F)

[0386] 
(I-G)
, 또는

(I-H)

[0387] 상기 식에서,

[0388] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0389] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0390] R_4는 수소, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-C(=O)N(R_5R_6)$, $-N(R_7)C(=O)R_8$, $-N(R_9R_{10})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0391] R_{20}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

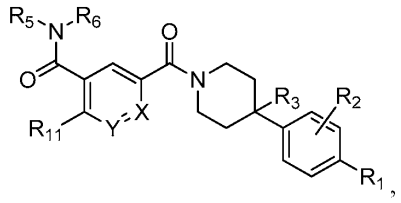
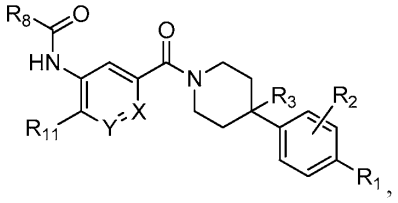
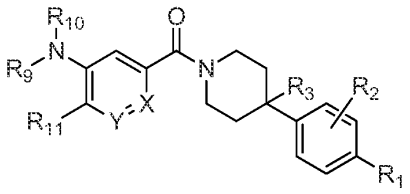
[0392] R_{11}은 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0393] R_{12}는 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0394] R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{13}, 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 알킬아미노, 또는 $-N(R_{15}R_{16})$이고;

[0395] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 알킬아미노이다.

[0396] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-I), (I-J), 또는 (I-K)의 화합물 중의 하나, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0397] 
(I-I)

(I-J)
또는

(I-K)

[0398]

[0399] 상기 식에서,

[0400] X 및 Y는 각각 독립적으로 CR 또는 NR'이고, 여기에서 R은 H 또는 C_{1-6} 알킬이며, R'는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 부재이고;

[0401] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0402] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0403] R_{20}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0404] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

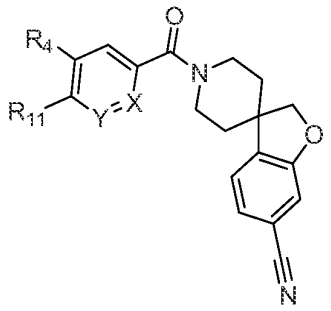
[0405] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0406] R_{11}은 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0407] R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 알킬아미노, 또는 $-N(R_{15}R_{16})$이고;

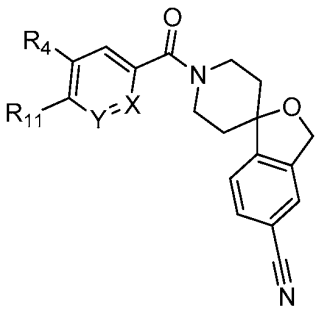
[0408] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 알킬아미노이다.

[0409] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-L) 또는 (I-M)의 화합물 중의 하나, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



(I-L)

또는



(I-M)

[0410]

[0411] 상기 식에서,

[0412] X 및 Y는 각각 독립적으로 CR 또는 NR'이고, 여기에서 R은 H 또는 C_{1-6} 알킬이며, R'는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 부재이고;

[0413] R_4는 수소, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-C(=O)N(R_5R_6)$, $-N(R_7)C(=O)R_8$, $-N(R_9R_{10})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0414] R_{20}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

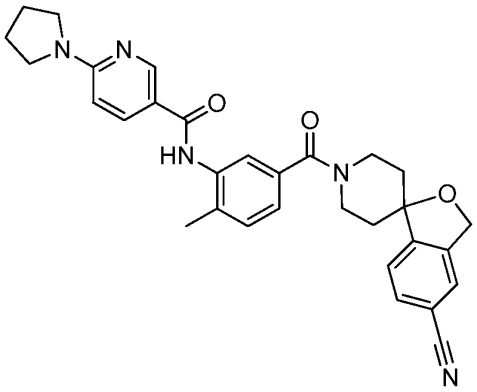
[0415] R_{11}은 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0416] R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 알킬아미노, 또는 $-N(R_{15}R_{16})$이고;

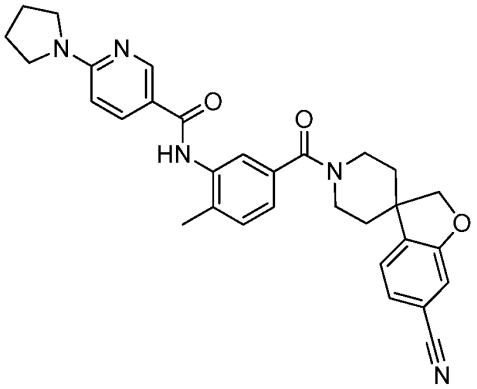
[0417] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 알킬아미노

이다.

[0418] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-N) 또는 (I-O)의 화합물 중의 하나, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

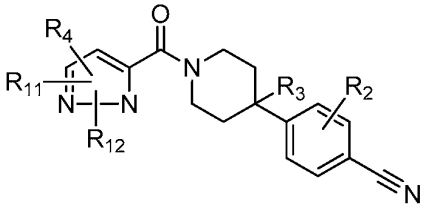


[0419] (I-N) , 또는



[0420] (I-O)

[0421] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-P)의 화합물 중의 하나, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0422] (I-P)

[0423] 상기 식에서,

[0424] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0425] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0426] R_4는 수소, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-C(=O)N(R_5R_6)$, $-N(R_7)C(=O)R_8$, $-N(R_9R_{10})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0427] R_{20}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

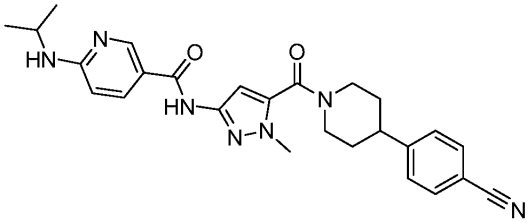
[0428] R_{11}은 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0429] R_{12}는 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

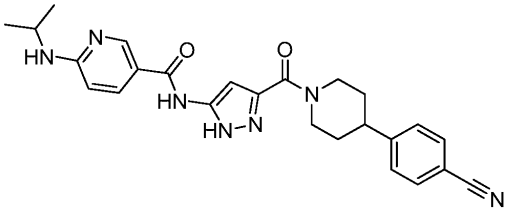
[0430] R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{13}, 및 R_{14}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 알킬아미노, 또는 $-N(R_{15}R_{16})$이고;

[0431] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 알킬아미노이다.

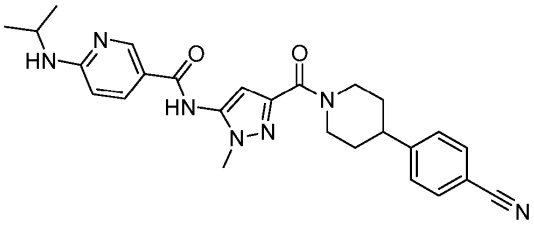
[0432] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-Q), (I-R), 또는 (I-S)의 화합물 중의 하나, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0433] (I-Q) ,

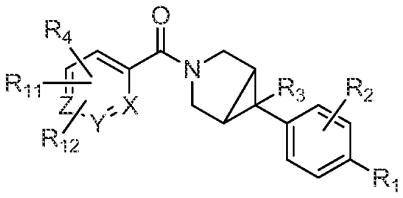


[0434] (I-R) , 또는



[0435] (I-S)

[0436] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-T)의 화합물 중의 하나, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0437] (I-T)

[0438] 상기 식에서,

[0439] X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 CR 또는 NR'이고, 여기에서 R은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며, R'는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 부재이고;

[0440] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0441] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0442] R_{20}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0443] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0444] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0445] R_4는 수소, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-C(=O)N(R_5R_6)$, $-N(R_7)C(=O)R_8$, $-N(R_9R_{10})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

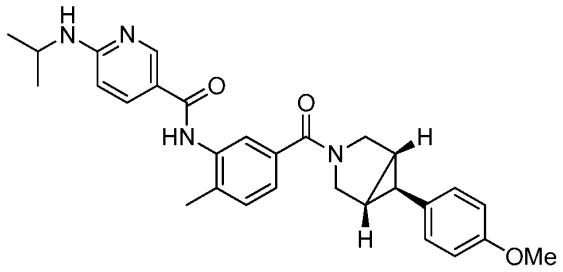
[0446] R_{11}은 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0447] R_{12}는 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0448] R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{13}, 및 R_{14}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 알킬아미노, 또는 $-N(R_{15}R_{16})$이고;

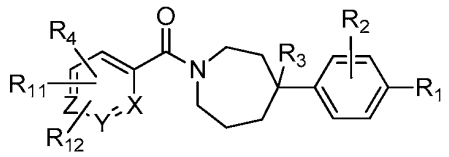
[0449] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 알킬아미노이다.

[0450] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-U)의 화합물 중의 하나, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0451] (I-U)

[0452] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-V)의 화합물 중의 하나, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0453] (I-V)

[0454] 상기 식에서,

[0455] X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 CR 또는 NR'이고, 여기에서 R은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며, R'는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 부재이고;

[0456] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0457] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0458] R_{20}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0459] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0460] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0461] R_4는 수소, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-C(=O)N(R_5R_6)$, $-N(R_7)C(=O)R_8$, $-N(R_9R_{10})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

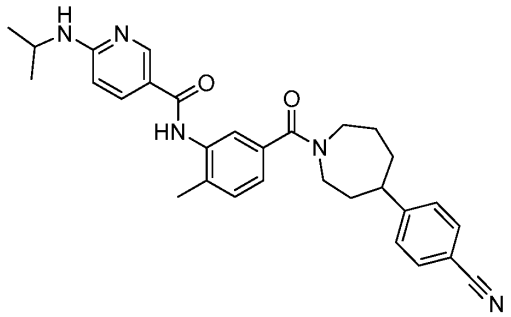
[0462] R_{11}은 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0463] R_{12}는 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0464] R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{13}, 및 R_{14}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 알킬아미노, 또는 $-N(R_{15}R_{16})$이고;

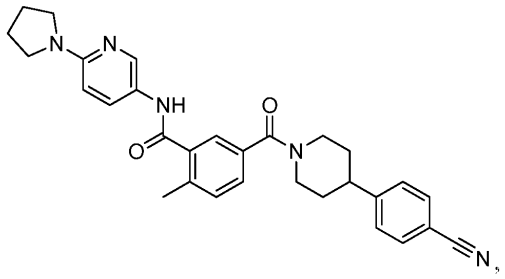
[0465] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 알킬아미노이다.

[0466] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-W)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

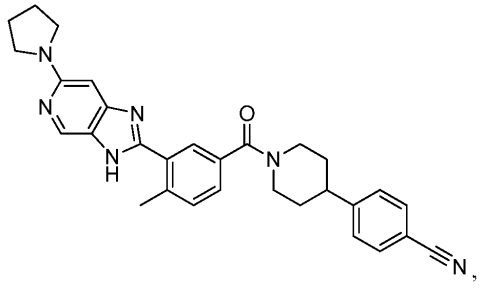


[0467] (I-W)

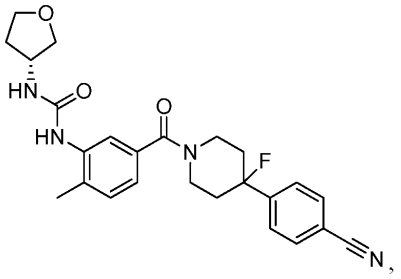
[0468] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-X), (I-Y), (I-Z), (I-AA), (I-AB), (I-AC), (I-AD), (I-AF), (I-AG), 또는 (I-AH)의 화합물 중의 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



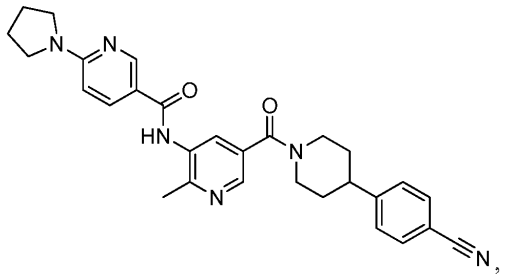
(I-X)



(I-Y)

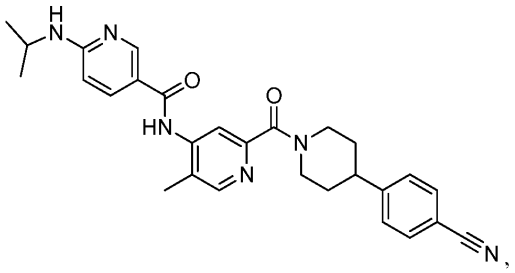


(I-Z)

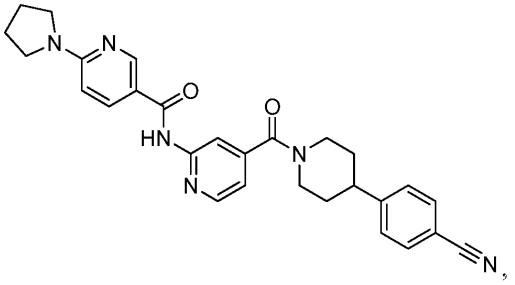


(I-AA)

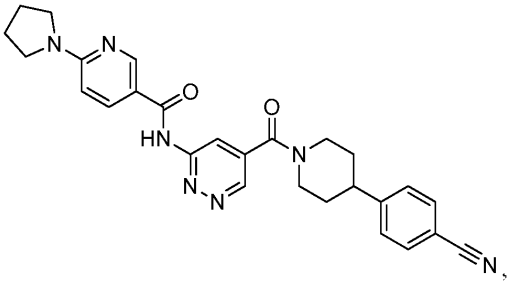
[0469]



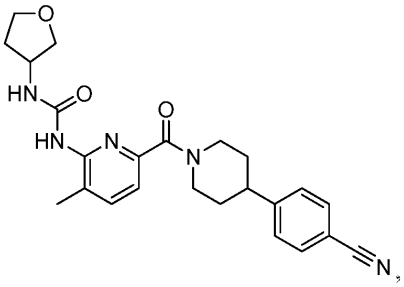
(I-AB)



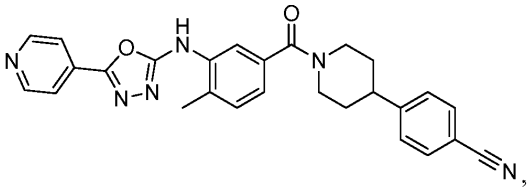
(I-AC)



(I-AD)

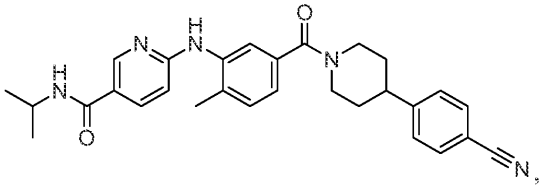


(I-AE)



(I-AF)

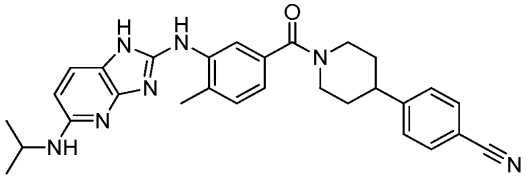
[0470]



(I-AG)

또는

[0471]

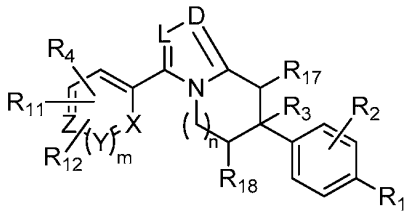


(I-AH)

[0472]

[0473] <u>화학식 (II)의 화합물</u>

[0474] 다양한 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0475] (II)

[0476] 상기 식에서,

[0477] X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 CR 또는 NR'이고, 여기에서 R은 H 또는 C_{1-6} 알킬이며, R'는 H, C_{1-6} 알킬, 또는 부재이고;

[0478] L 및 D는 각각 독립적으로 C 또는 N이고;

[0479] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0480] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0481] R_{20}은 수소 또는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0482] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0483] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0484] R_4는 수소, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-C(=O)N(R_5R_6)$, $-N(R_7)C(=O)R_8$, $-N(R_9R_{10})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0485] R_{11}은 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0486] R_{12}는 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0487] R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{13}, 및 R_{14}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 알킬아미노, 또는 $-N(R_{15}R_{16})$이고;

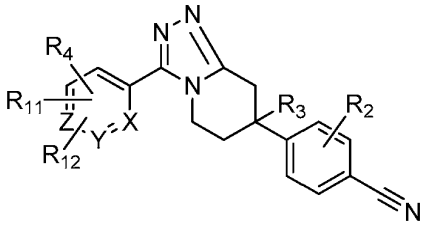
[0488] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 알킬아미노이고;

[0489] R_{17} 및 R_{18}은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 또는 임의로 함께 합쳐져 결합을 형성할 수 있고;

[0490] n은 1 또는 2이고;

[0491] m은 0 또는 1이다.

[0492] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (II-A)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0493] (II-A)

[0494] 상기 식에서,

[0495] X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 CR 또는 NR'이고, 여기에서 R은 H 또는 C_{1-6} 알킬이며, R'는 H, C_{1-6} 알킬, 또는 부재이고;

[0496] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0497] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0498] R_4는 수소, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-C(=O)N(R_5R_6)$, $-N(R_7)C(=O)R_8$, $-N(R_9R_{10})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0499] R_{20}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

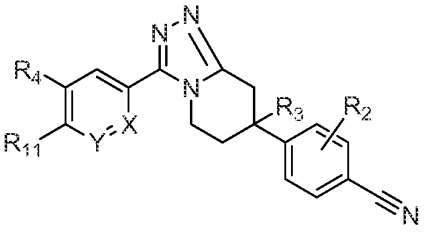
[0500] R_{11}은 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0501] R_{12}는 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0502] R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{13}, 및 R_{14}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 알킬아미노, 또는 $-N(R_{15}R_{16})$이고;

[0503] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 알킬아미노이다.

[0504] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (II-B)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0505] (II-B)

[0506] 상기 식에서,

[0507] X 및 Y는 각각 독립적으로 CR 또는 NR'이고, 여기에서 R은 H 또는 C_{1-6} 알킬이며, R'는 H, C_{1-6} 알킬, 또는 부재이고;

[0508] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0509] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0510] R_4는 수소, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-C(=O)N(R_5R_6)$, $-N(R_7)C(=O)R_8$, $-N(R_9R_{10})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0511] R_{20}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

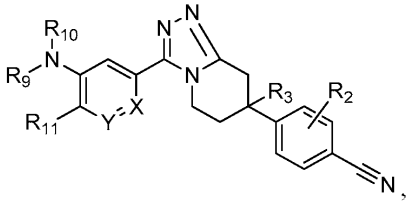
[0512] R_{11}은 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0513] R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 알킬아미노, 또는 $-N(R_{15}R_{16})$이고;

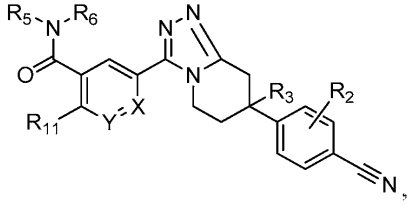
[0514] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 알킬아미노이다.

[0515] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (II-C), (II-D), 또는 (II-E)의 화합물 중의 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0516]

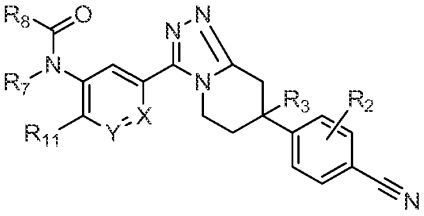


(II-C)



(II-D)

또는



(II-E)

[0517]

[0518] 상기 식에서,

[0519] X 및 Y는 각각 독립적으로 CR 또는 NR'이고, 여기에서 R은 H 또는 C_{1-6} 알킬이며, R'는 H, C_{1-6} 알킬, 또는 부재이고;

[0520] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0521] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이거나, 또는 R_2 및 R_3과 이들이 부착된 원자가 함께 5-원 헤테로사이클일을 형성하고;

[0522] R_{11}은 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

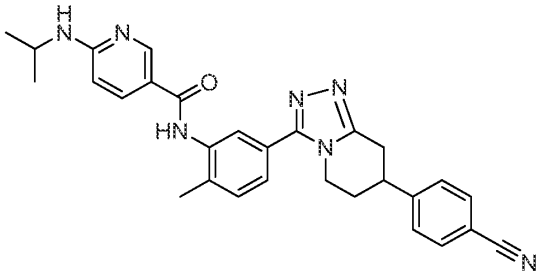
[0523] R_{20}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0524] R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴,

알킬아미노, 또는 $-N(R_{15}R_{16})$이고;

[0525] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 알킬아미노이다.

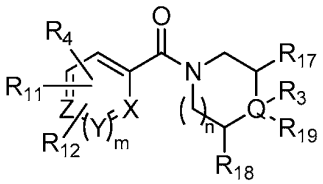
[0526] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (II-F)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0527] (II-F)

[0528] <u>화학식 (III)의 화합물</u>

[0529] 다양한 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0530] (III)

[0531] 상기 식에서,

[0532] X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 CR 또는 NR'이고, 여기에서 R은 H 또는 C_{1-6} 알킬이며, R'는 H, C_{1-6} 알킬, 또는 부재이고;

[0533] Q는 C 또는 N이고;

[0534] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이거나, 또는 Q가 N이면 R_3는 부재이고;

[0535] R_4는 수소, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-C(=O)N(R_5R_6)$, $-N(R_7)C(=O)R_8$, $-N(R_9R_{10})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0536] R_{20}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0537] R_{11}은 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0538] R_{12}는 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_{11} 및 R_{12}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0539] R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{13}, 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 알킬아미노, 또는 $-N(R_{15}R_{16})$이고;

[0540] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 알킬아미

노이고;

[0541] R_{17} 및 R_{18}은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 또는 임의로 함께 합쳐져 결합을 형성할 수 있고;

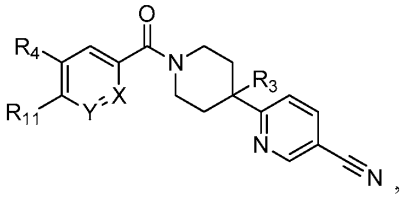
[0542] R_{19}는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클일이고;

[0543] n은 0, 1 또는 2이고;

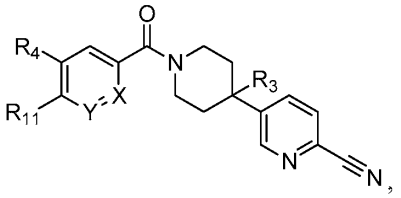
[0544] m은 0 또는 1이다.

[0545] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (III)의 화합물은 하기 화학식 (III-A), (III-B), 또는 (III-C)의 화합물 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0546]

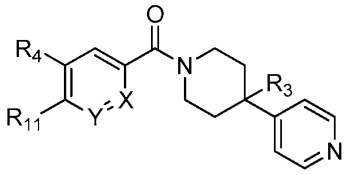


(III-A)



(III-B)

또는



(III-C)

[0547]

[0548] 상기 식에서,

[0549] X 및 Y는 각각 독립적으로 CR 또는 NR'이고, 여기에서 R은 H 또는 C_{1-6} 알킬이며, R'는 H, C_{1-6} 알킬, 또는 부재이고;

[0550] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

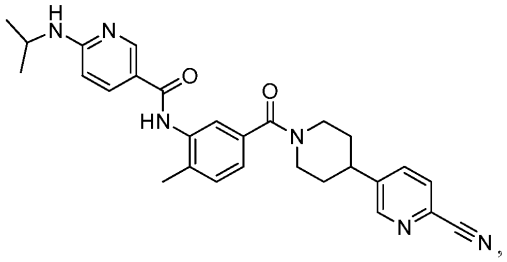
[0551] R_4는 수소, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-C(=O)N(R_5R_6)$, $-N(R_7)C(=O)R_8$, $-N(R_9R_{10})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

[0552] R_{11}은 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{13}R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 R_4 및 R_{11}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴을 형성하고;

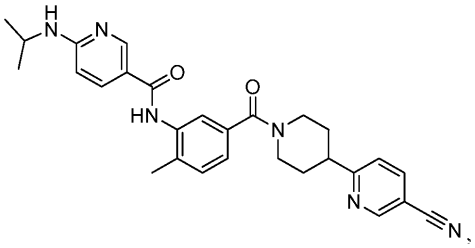
[0553] R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 알킬아미노, 또는 $-N(R_{15}R_{16})$이고;

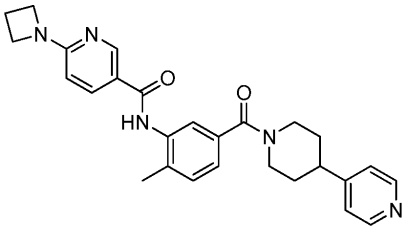
[0554] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 알킬아미노이다.

[0555] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (III)의 화합물은 하기 화학식 (III-D), (III-E), 또는 (III-F)의 화합물 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0556] 

(III-D)

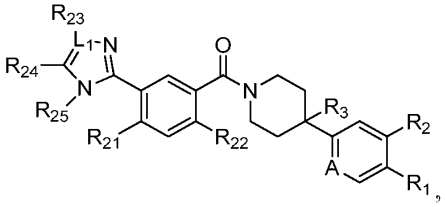
[0557] 

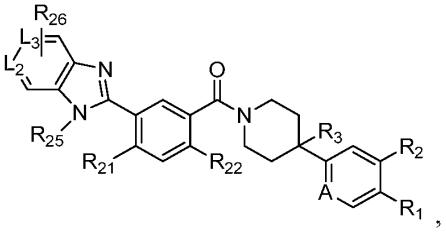
(III-E) 또는 

(III-F)

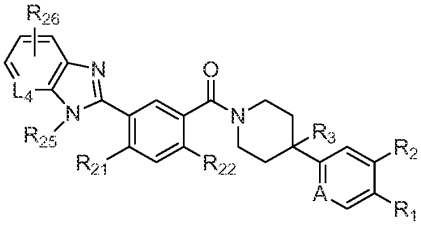
[0558] <u>화학식 (IV)의 화합물</u>

[0559] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (IV)의 화합물은 하기 화학식 (IV-A), (IV-B), 또는 (IV-C)의 화합물 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0560] 

(IV-A) 

(IV-B) 또는



[0561] (IV-C)

[0562] 상기 식에서,

[0563] L_1, L_2, L_3, L_4, 및 A는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0564] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0565] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0566] R_{20}은 수소 또는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0567] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0568] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0569] R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0570] R_{23}은 수소, $-N(R_{13})(R_{14})$, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이거나, L_1이 N인 경우 부재이거나, 또는 R_{23} 및 R_{24}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 사이클로알킬을 형성하고;

[0571] R_{24}는 수소, $-N(R_{13})(R_{14})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-(C_{1-6}$ 알콕시)(헤테로사이클일), 또는 헤테로사이클일이거나, 또는 R_{23} 및 R_{24}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 사이클로알킬을 형성하고;

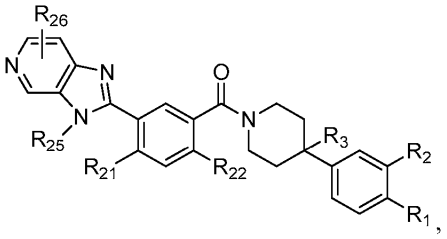
[0572] R_{26}은 수소, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-N(R_{13})(R_{14})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0573] R_{13} 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

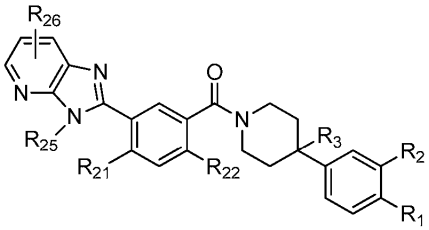
[0574] R_{25}는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0575] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 또는 알킬아미노이다.

[0576] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (IV)의 화합물은 하기 화학식 (IV-D) 및 (IV-E)의 화합물 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



(IV-D)



(IV-E)

[0577]

[0578] 상기 식에서,

[0579] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0580] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0581] R_{20}은 수소 또는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0582] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0583] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0584] R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0585] R_{26}은 수소, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-N(R_{13})(R_{14})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

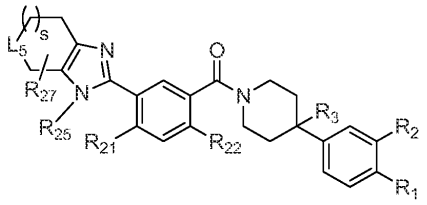
[0586] R_{13} 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0587] R_{25}는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

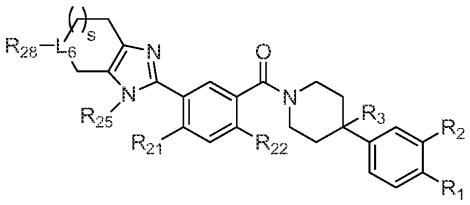
[0588] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴,

히드록시알킬, 또는 알킬아미노이다.

[0589] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (IV)의 화합물은 하기 화학식 (IV-F) 및 (IV-G)의 화합물 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



(IV-F)



(IV-G)

[0590] 또는

[0591] 상기 식에서,

[0592] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0593] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0594] R_{20}은 수소 또는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0595] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0596] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0597] R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0598] R_{13} 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0599] R_{25}는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0600] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 또는 알킬아미노이고;

[0601] s는 0, 1, 또는 2이고;

[0602] L_5는 CH_2, NH, S, 또는 O이고;

[0603] L_6은 CH 또는 N이고;

[0604] R_{27}은 수소, $-C(=O)R''$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0605] R_{28}은 수소, $-C(=O)R''$, $-S(=O)_2R_{20}$이거나, 또는 L_6이 O이면 부재이고;

[0606] R"는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이다.

[0607] 화학식 (IV)의 특정한 양태에서, R_1은 수소, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$이다.

[0608] 화학식 (IV)의 특정한 양태에서, R_1은 시아노이다.

[0609] 화학식 (IV)의 특정한 양태에서, R_2는 수소 또는 할로이고; R_2는 수소이다.

[0610] 화학식 (IV)의 특정한 양태에서, R_3는 수소이다.

[0611] 화학식 (IV)의 특정한 양태에서, R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0612] 화학식 (IV)의 특정한 양태에서, R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이다.

[0613] 화학식 (IV)의 특정한 양태에서, R_{25}는 수소이다.

[0614] 화학식 (IV)의 특정한 양태에서, L_2는 N이다.

[0615] 화학식 (IV)의 특정한 양태에서, L_1은 CH이다.

[0616] 화학식 (IV)의 특정한 양태에서, L_3은 CH이다.

[0617] 화학식 (IV)의 특정한 양태에서, L_4는 CH이다.

[0618] 화학식 (IV)의 특정한 양태에서, A는 N이다.

[0619] 화학식 (IV)의 특정한 양태에서, A는 CH이다.

[0620] 화학식 (IV)의 특정한 양태에서, R_{26}은 헤테로사이클일이다.

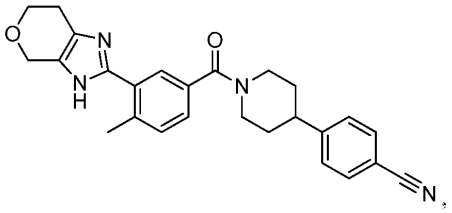
[0621] 화학식 (IV)의 특정한 양태에서, R_{24}는 $-N(R_{13})(R_{14})$이다.

[0622] 화학식 (IV)의 특정한 양태에서, L_5 및 L_6은 각각 독립적으로 N이다.

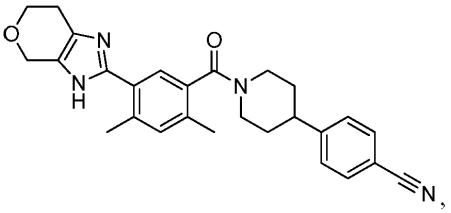
[0623] 화학식 (IV)의 특정한 양태에서, s는 1이다.

[0624] 화학식 (IV)의 특정한 양태에서, s는 0이다.

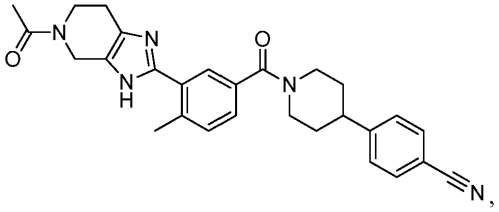
[0625] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (IV)의 화합물은 하기 화학식 (IV-H), (IV-I), (IV-J), (IV-K), (IV-L), (IV-M), (IV-N), 또는 (IV-O)의 화합물 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



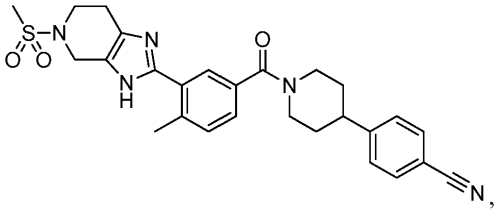
(IV-H)



(IV-I)

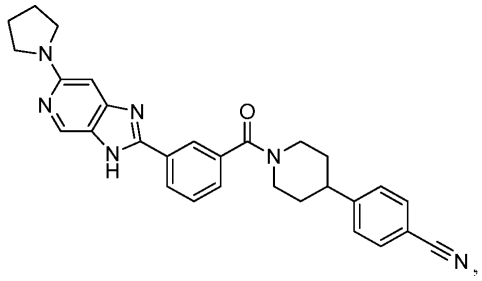


(IV-J)

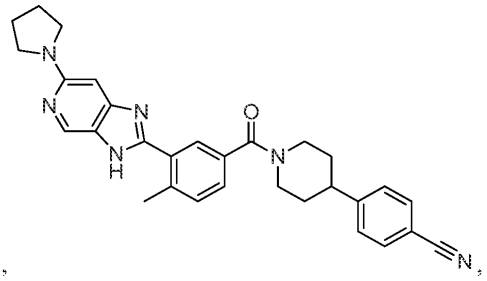


(IV-K)

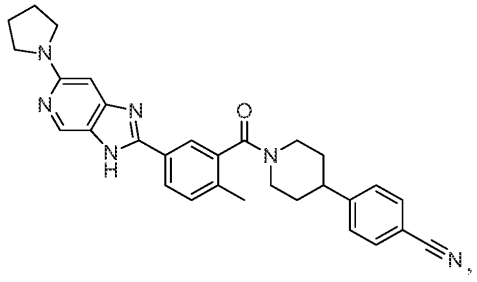
[0626]

[0627] 

(IV-L)

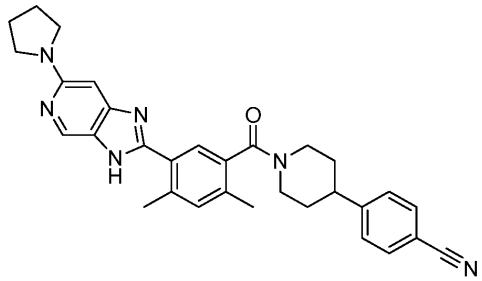


(IV-M)

[0628] 

(IV-N)

또는

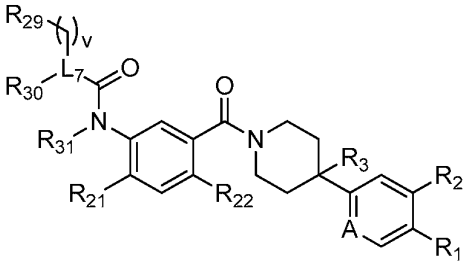
[0629] 

(IV-O)

.

[0630] <u>화학식 (V)의 화합물</u>

[0631] 다양한 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0632] 

(V)

[0633] 상기 식에서,

[0634] L_7은 N 또는 O이고, 여기에서 L_7이 O인 경우 R_{30}은 부재이고;

[0635] A는 CH 또는 N이고;

[0636] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0637] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0638] R_{20}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0639] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0640] R_3는 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0641] R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, CF_3, $-OCF_3$, 또는, $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0642] R_{29} 및 R_{30}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 히드록시알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-N(R_{15}R_{16})$, $-C(=O)R_{46}$, 또는 $-R_{48}C(=O)R_{47}$이거나, 또는 R_{29} 및 R_{30}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴 또는 헤테로사이클일을 형성하며, 여기에서 L_7가 0인 경우 R_{30}은 부재이고;

[0643] R_{46} 및 R_{47}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0644] R_{48}은 알킬이거나 부재이고;

[0645] R_{31}은 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

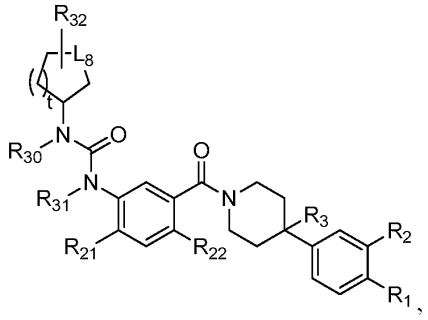
[0646] R_{13} 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0647] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 또는 알킬아미노이고;

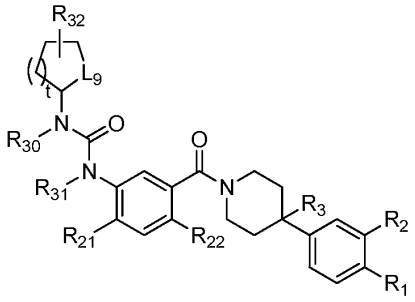
[0648] v는 0 또는 1이다.

[0649] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (V)의 화합물은 하기 화학식 (V-A), (V-B), (V-C), 또는 (V-D)의 화합물 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

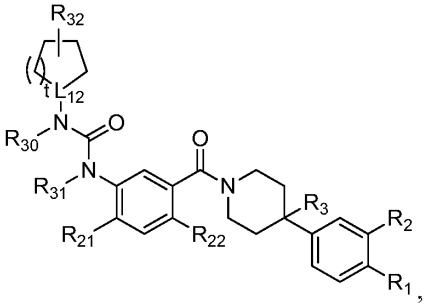
[0650]



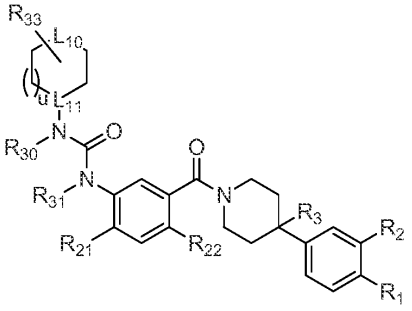
(V-A)



(V-B)



(V-C)



(V-D)

[0651] 또는

[0652] 상기 식에서,

[0653] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0654] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0655] R_{20}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0656] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0657] R_3는 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0658] R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, CF_3, $-OCF_3$, 또는, $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0659] R_{30}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 히드록시알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-N(R_{15}R_{16})$, $-C(=O)R_{46}$, 또는 $-R_{48}C(=O)R_{47}$이고, 여기에서 L_7가 0인 경우 R_{30}은 부재이고;

[0660] R_{46} 및 R_{47}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0661] R_{48}은 알킬이거나 부재이고;

[0662] R_{31}은 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0663] R_{13} 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0664] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 또는 알킬아미노이고;

[0665] L_8, L_9, 및 L_{10}은 각각 독립적으로 CH_2, NH, 또는 O이고;

[0666] L_{11} 및 L_{12}는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0667] R_{32} 및 R_{33}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-S(=O)_2R_{20}$, $-C(=O)R_{46}$, 히드록시알킬, 또는 히드록실이거나, 또는 부재이고;

[0668] u는 0, 1, 또는 2이고;

[0669] t는 0, 1, 또는 2이다.

[0670] 화학식 (V)의 특정한 양태에서, L_7은 N이다.

[0671] 화학식 (V)의 특정한 양태에서, L_7은 O이다.

[0672] 화학식 (V)의 특정한 양태에서, A는 N이다.

[0673] 화학식 (V)의 특정한 양태에서, A는 CH이다.

[0674] 화학식 (V)의 특정한 양태에서, R_1은 수소, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$이다.

[0675] 화학식 (V)의 특정한 양태에서, R_1은 시아노이다.

[0676] 화학식 (V)의 특정한 양태에서, R_2는 수소 또는 할로이다.

[0677] 화학식 (V)의 특정한 양태에서, R_2는 수소이다.

[0678] 화학식 (V)의 특정한 양태에서, R_3는 플루오린이다.

[0679] 화학식 (V)의 특정한 양태에서, R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0680] 화학식 (V)의 특정한 양태에서, R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이다.

[0681] 화학식 (V)의 특정한 양태에서, R_{31}은 수소이다.

[0682] 화학식 (V)의 특정한 양태에서, R_{30}은 수소이다.

[0683] 화학식 (V)의 특정한 양태에서, L_8은 O이다.

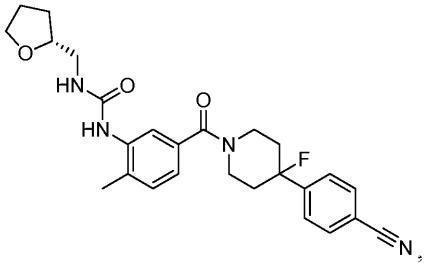
[0684] 화학식 (V)의 특정한 양태에서, L_9는 O이다.

[0685] 화학식 (V)의 특정한 양태에서, L_{10}은 O이고 L_{11}은 N이다.

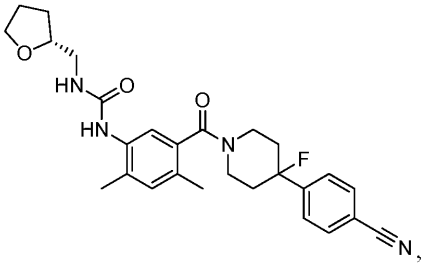
[0686] 화학식 (V)의 특정한 양태에서, L_{12}는 N이다.

[0687] 화학식 (V)의 특정한 양태에서, R_{32} 및 R_{33}은 각각 독립적으로 수소이다.

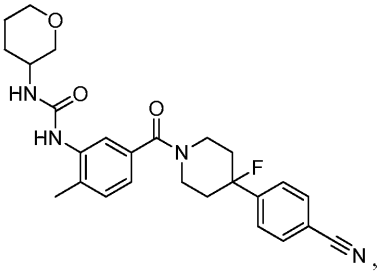
[0688] 특정한 양태에서, 상기 화학식 (V)의 화합물은 하기 화학식 (V-I), (V-J), (V-K), (V-L), (V-M), (V-N) 또는 (V-O)의 화합물 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



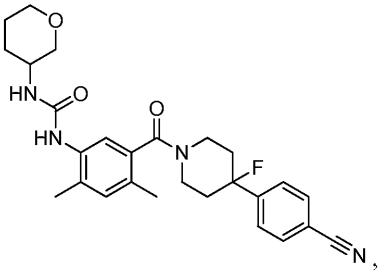
(V-I)



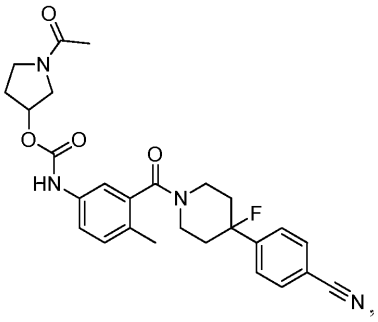
(V-J)



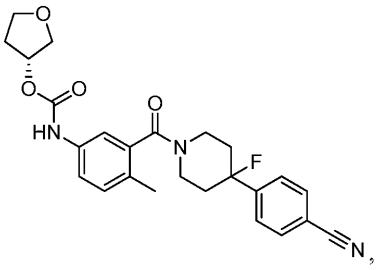
(V-K)



(V-L)

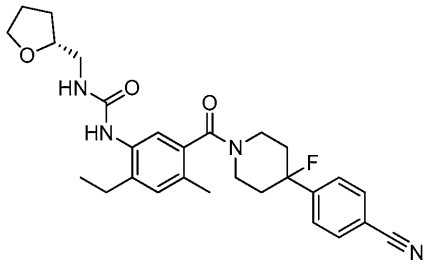


(V-M)



(V-N)

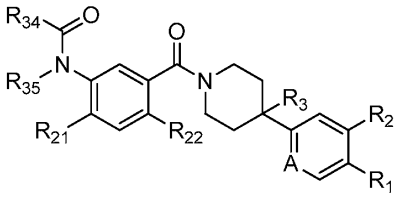
[0689]

[0690] 

(V-O)

[0691] <u>화학식 (VI)의 화합물</u>

[0692] 특정한 양태에서, 화학식 (VI)의 화합물은 하기 화학식 (VI-A) 또는 (VI-B)의 화합물 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0693] 

(VI-A) 또는 (VI-B)

[0694] 상기 식에서,

[0695] L_{13}, L_{14}, L_{15}, 및 A는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0696] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0697] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0698] R_{20}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0699] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0700] R_3은 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0701] R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0702] R_{34}는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 사이클로알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 알킬아미노, CF_3, $-OCF_3$, $-S(=O)_2R_{20}$, 또는 $-N(R_{15}R_{16})$이고;

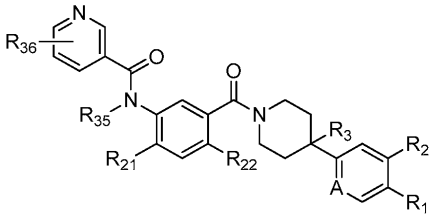
[0703] R_{35}는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0704] R_{36}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{15}R_{16})$, 헤테로사이클일, 또는 헤테로아릴이고;

[0705] R_{13} 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

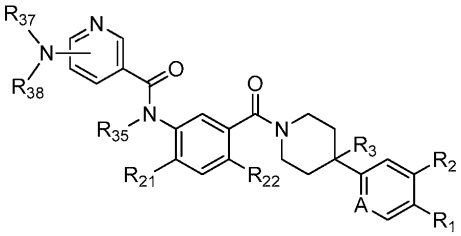
[0706] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 또는 알킬아미노이다.

[0707] 특정한 양태에서, 화학식 (VI)의 화합물은 하기 화학식 (VI-C) 또는 (VI-D)의 화합물 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



(VI-C)

[0708] 또는



(VI-D)

[0709] 상기 식에서,

[0710] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0711] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0712] R_{20}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0713] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0714] R_3은 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0715] R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0716] R_{35}는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0717] R_{36}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-N(R_{15}R_{16})$, 헤테로사이클일, 또는 헤테로아릴이고;

[0718] R_{13} 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0719] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 또는 알킬아미노이고;

[0720] R_{37} 및 R_{38}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 히드록시알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클일이거나, 또는 R_{37} 및 R_{38}과 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴 또는 헤테로사이클일을 형성한다.

[0721] 화학식 (VI)의 특정한 양태에서, R_1은 수소, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$이다.

[0722] 화학식 (VI)의 특정한 양태에서, R_1은 시아노이다.

[0723] 화학식 (VI)의 특정한 양태에서, R_2는 수소, 또는 할로이다.

[0724] 화학식 (VI)의 특정한 양태에서, R_2는 수소이다.

[0725] 화학식 (VI)의 특정한 양태에서, R_3은 플루오린이다.

[0726] 화학식 (VI)의 특정한 양태에서, R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0727] 화학식 (VI)의 특정한 양태에서, R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이다.

[0728] 화학식 (VI)의 특정한 양태에서, R_{35}는 수소이다.

[0729] 화학식 (VI)의 특정한 양태에서, R_{34}는 헤테로아릴이다.

[0730] 화학식 (VI)의 특정한 양태에서, R_{34}는 티에닐, 피릴, 퓨릴, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피라졸일, 옥사졸일, 이속사졸일, 이미다졸일, 티아졸일, 피라닐, 테트라졸일, 피롤일, 피롤리닐, 피리다지닐, 트리아졸일, 인돌일, 이소인돌일, 인돌리지닐, 벤지미다졸일, 퀴놀일, 이소퀴놀일, 인다졸일, 벤조트리아졸일, 테트라졸로피리다지닐, 옥사디아졸일, 벤족사졸일, 벤족사디아졸일, 티아디아졸일, 벤조티아졸일, 또는 벤조티아디아졸일이다.

[0731] 화학식 (VI)의 특정한 양태에서, L_{13}은 N이다.

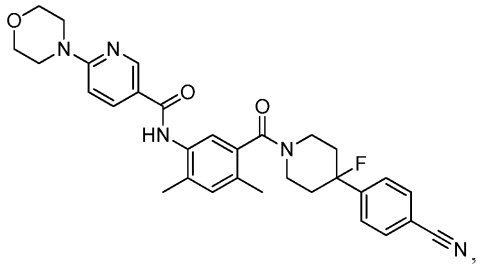
[0732] 화학식 (VI)의 특정한 양태에서, L_{14} 및 L_{15}는 각각 독립적으로 CH이다.

[0733] 화학식 (VI)의 특정한 양태에서, A는 N이다.

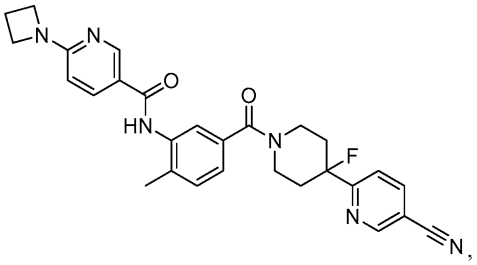
[0734] 화학식 (VI)의 특정한 양태에서, A는 CH이다.

[0735] 특정한 양태에서, 화학식 (VI)의 화합물은 하기 화학식 (VI-E), (VI-F), (VI-G), (VI-H), 또는 (VI-I)의 화합물 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0736]

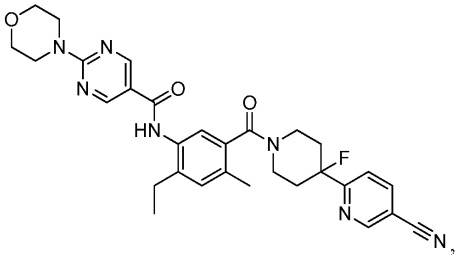


(VI-E)

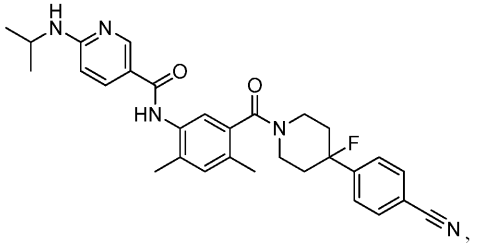


(VI-F)

[0737]

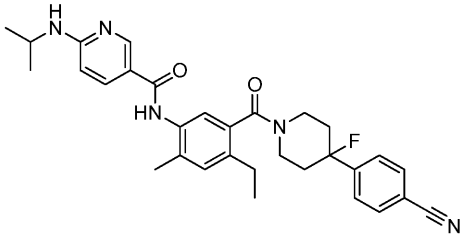


(VI-G)



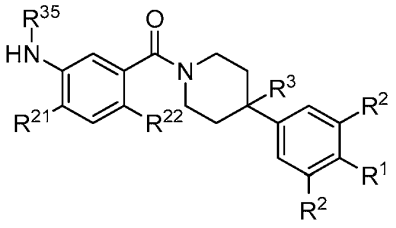
(VI-H)

[0738] 또는

[0739] 

(VI-I) .

[0740] 다양한 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (VI-J)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0741] 

(VI-J)

[0742] 상기 식에서,

[0743] R^1은 H, -CN, 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, -O-(C_3-C_5 사이클로알킬), 또는 -O-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)이고, 여기에서,

[0744] C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하며; R^1이 H, -CN 또는 할로겐이 아닌 경우, 이는 임의로 하나 이상의 할로겐으로 치환되고;

[0745] 각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고;

[0746] R^3는 H, -OH, 또는 할로겐이고;

[0747] R^{21}은 사이클로부틸, 아제티딘-1-일, 또는 사이클로프로필이고;

[0748] R^{22}는 H, 할로겐, 또는 C_1-C_2 알킬이고;

[0749] R^{35}는 -C(O)-R^{351}, -C(O)-NHR^{351}, -C(O)-O-R^{351} 또는 S(O)$_2R^{351}$이고;

[0750] R^{351}은 C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 임의로 치환된다.

[0751] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^3는 H 또는 할로겐이다.

[0752] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^1은 할로겐, -CN 또는 C_1-C_2 할로알킬이다.

[0753] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{22}는 C_1-C_2 알킬이다.

[0754] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{21}은 사이클로부틸이고 R^{22}는 C_1-C_2 알킬이다.

[0755] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{21}은 사이클로부틸이다.

[0756] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^3은 H 또는 F이다.

[0757] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이다.

[0758] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^1은 $-CF_3$이다.

[0759] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{22}는 H, 메틸 또는 에틸이다.

[0760] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{22}는 H이다.

[0761] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{22}는 메틸이다.

[0762] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{35}는 $-C(O)-NHR^{351}$이다.

[0763] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{351}은 이소프로필, 이소부틸, (R)-3-테트라하이드로퓨라닐, (S)-3-테트라하이드로퓨라닐, (R)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸, (S)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸, (R)-테트라하이드로-2*H*-파이란-3-일 또는 (S)-테트라하이드로-2*H*-파이란-3-일이다.

[0764] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{351}은 (R)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 또는 (S)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸이다.

[0765] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이고, 각각의 R^2는 수소이고, R^3는 H 또는 F이고, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고, R^{22}는 H이고, R^{35}는 $-C(O)-NHR^{351}$이며, 여기에서 R^{351}은 이소프로필, 이소부틸, (R)-3-테트라하이드로퓨라닐, (S)-3-테트라하이드로퓨라닐, (R)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸, (S)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸, (R)-테트라하이드로-2*H*-파이란-3-일 또는 (S)-테트라하이드로-2*H*-파이란-3-일이다.

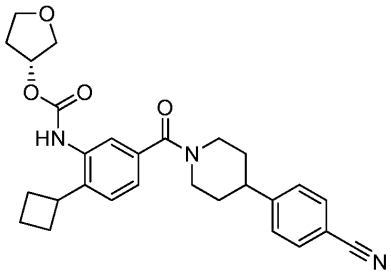
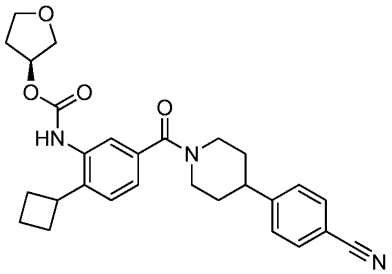
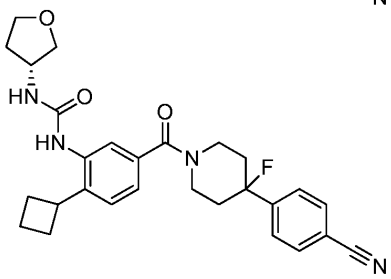
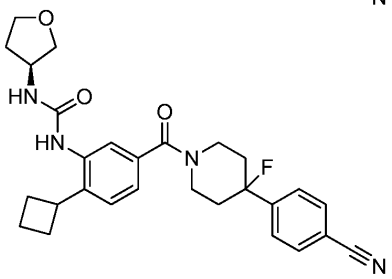
[0766] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{35}는 $-C(O)-O-R^{351}$이다.

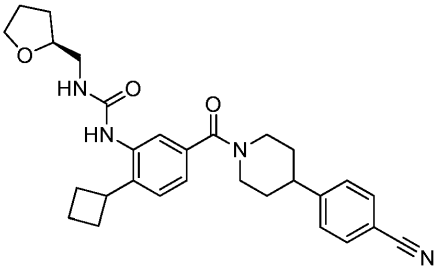
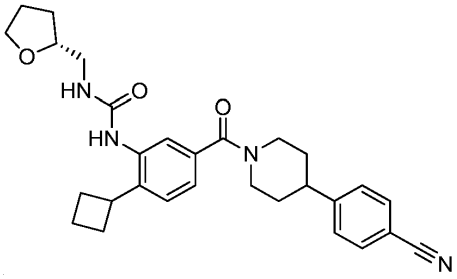
[0767] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{351}은 이소프로필, 이소부틸, (R)-3-테트라하이드로퓨라닐, (S)-3-테트라하이드로퓨라닐, (R)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸, (S)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸, (R)-테트라하이드로-2*H*-파이란-3-일 또는 (S)-테트라하이드로-2*H*-파이란-3-일이다.

[0768] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이고, 각각의 R^2는 H이고, R^3는 H 또는 F이고, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고, R^{22}는 H이고, R^{35}는 $-C(O)-O-R^{351}$이며, 여기에서 R^{351}은 이소프로필, 이소부틸, (R)-3-테트라하이드로퓨라닐, (S)-3-테트라하이드로퓨라닐, (R)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸, (S)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸, (R)-테트라하이드로-2*H*-파이란-3-일 또는 (S)-테트라하이드로-2*H*-파이란-3-일이다.

[0769] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, R^{351}은 (R)-3-테트라하이드로퓨라닐 또는 (S)-3-테트라하이드로퓨라닐이다.

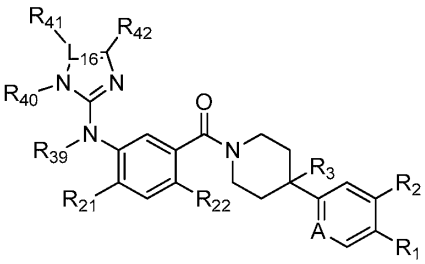
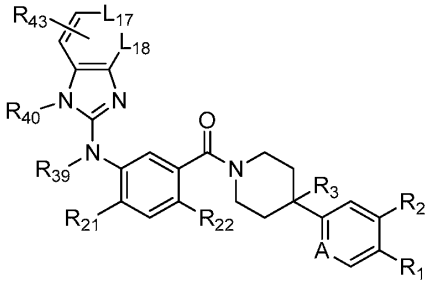
[0770] 화학식 (VI-J)의 일부 양태에서, 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는다:

[0771]  ,  ,  ,  ,

[0772]  및  .

[0773] <u>화학식 (VII)의 화합물</u>

[0774] 특정한 양태에서, 화학식 (VII)의 화합물은 하기 화학식 (VII-A) 또는 (VII-B)의 화합물 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0775] 
(VII-A)
또는

(VII-B)

[0776] 상기 식에서,

[0777] L_{16}은 C 또는 N이고, 여기에서 L_{16}이 N인 경우 R_{41}은 부재이고;

[0778] L_{17}, L_{18}, 및 A는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0779] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0780] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0781] R_{20}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0782] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0783] R_3은 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0784] R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0785] R_{40}, R_{42}, 및 R_{43}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-S(=O)_2R_{20}$, $-C(=O)R$, 히드록시알킬, 히드록실, 또는 $-N(R_{13}R_{14})$이거나, 또는 R_{41} 및 R_{42}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴 또는 헤테로사이클일을 형성하고;

[0786] R_{41}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-S(=O)_2R_{20}$, $-C(=O)R$, 히드록시알킬, 히드록실, 또는 $-N(R_{13}R_{14})$이거나, L_{16}이 N인 경우 R_{41}은 부재이거나, 또는 R_{41} 및 R_{42}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로아릴 또는 헤테로사이클일을 형성하고;

[0787] R은 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0788] R_{39}는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0789] R_{13} 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0790] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 또는 알킬아미노이다.

[0791] 화학식 (VII)의 특정한 양태에서, R_1은 수소, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$이다.

[0792] 화학식 (VII)의 특정한 양태에서, R_1은 시아노이다.

[0793] 화학식 (VII)의 특정한 양태에서, R_2는 수소 또는 할로이다.

[0794] 화학식 (VII)의 특정한 양태에서, R_2는 수소이다.

[0795] 화학식 (VII)의 특정한 양태에서, R_3은 수소이다.

[0796] 화학식 (VII)의 특정한 양태에서, R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0797] 화학식 (VII)의 특정한 양태에서, R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이다.

[0798] 화학식 (VII)의 특정한 양태에서, R_{39}는 수소이다.

[0799] 화학식 (VII)의 특정한 양태에서, R_{40}은 수소이다.

[0800] 화학식 (VII)의 특정한 양태에서, L_{16}은 N이다.

[0801] 화학식 (VII)의 특정한 양태에서, L_{17}은 N이다.

[0802] 화학식 (VII)의 특정한 양태에서, L_{18}은 CH이다.

[0803] 화학식 (VII)의 특정한 양태에서, L_{18}은 N이다.

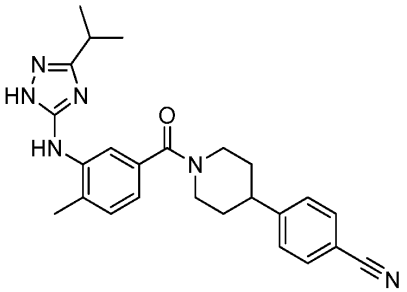
[0804] 화학식 (VII)의 특정한 양태에서, A는 N이다.

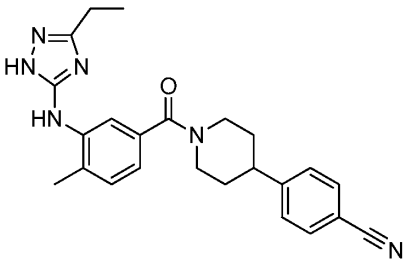
[0805] 화학식 (VII)의 특정한 양태에서, A는 CH이다.

[0806] 화학식 (VII)의 특정한 양태에서, R_{42}는 C_{1-6} 알킬이다.

[0807] 화학식 (VII)의 특정한 양태에서, R_{41}은 C_{1-6} 알킬이다.

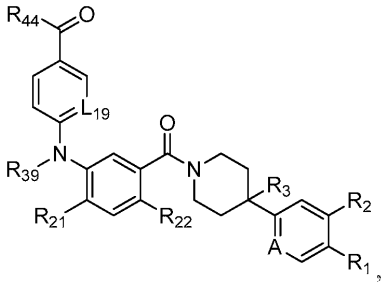
[0808] 특정한 양태에서, 화학식 (VII)의 화합물은 하기 화학식 (VII-C) 또는 (VII-D)의 화합물 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

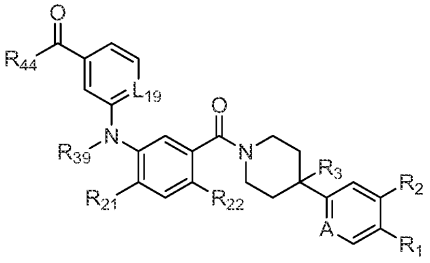


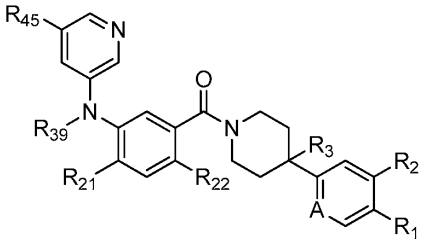
[0809] (VII-C) 또는  (VII-D) .

[0810] <u>화학식 (VIII)의 화합물</u>

[0811] 특정한 양태에서, 화학식 (VIII)의 화합물은 하기 화학식 (VIII-A), (VIII-B), 또는 (VIII-C)의 화합물 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0812] (VIII-A)  (VIII-B) , 또는



[0813] (VIII-C)

[0814] 상기 식에서,

[0815] L_{19} 및 A는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0816] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-(=O)_2R_{20}$이고;

[0817] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0818] R_{20}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0819] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0820] R_3은 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0821] R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0822] R_{39}는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0823] R_{44} 및 R_{45}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 사이클로알킬, 히드록시알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 알킬아미노, $-S(=O)_2R_{20}$, $-C(=O)R$, 또는 $-N(R_{13}R_{14})$이고;

[0824] R_{13} 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0825] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 또는 알킬아미노이다.

[0826] 화학식 (VIII)의 특정한 양태에서, R_1은 수소, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-C(=O)NN(R_{13})(R_{14})$이다.

[0827] 화학식 (VIII)의 특정한 양태에서, R_1은 시아노이다.

[0828] 화학식 (VIII)의 특정한 양태에서, R_2는 수소 또는 할로이다.

[0829] 화학식 (VIII)의 특정한 양태에서, R_2는 수소이다.

[0830] 화학식 (VIII)의 특정한 양태에서, R_3은 수소이다.

[0831] 화학식 (VIII)의 특정한 양태에서, R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0832] 화학식 (VIII)의 특정한 양태에서, R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이다.

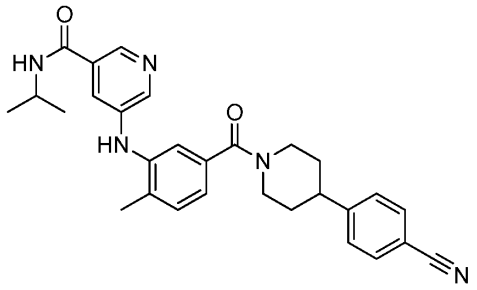
[0833] 화학식 (VIII)의 특정한 양태에서, R_{39}는 수소이다.

[0834] 화학식 (VIII)의 특정한 양태에서, L_{19}는 N이다.

[0835] 화학식 (VIII)의 특정한 양태에서, A는 N이다.

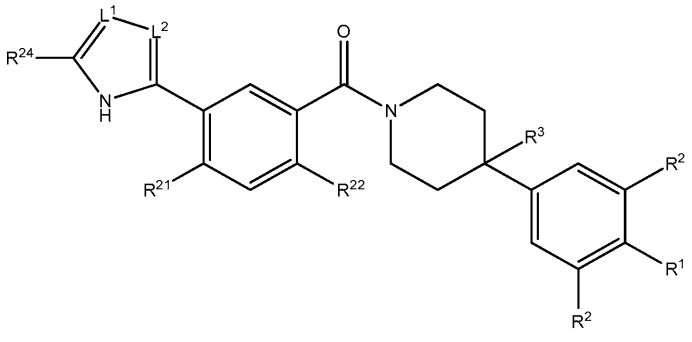
[0836] 화학식 (VIII)의 특정한 양태에서, A는 CH이다.

[0837] 특정한 양태에서, 화학식 (VIII)의 화합물은 하기 화학식 (VIII-D)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0838] (VIII-D) .

[0839] 다양한 양태에서, 하기 화학식 (IX)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

[0840] 

(IX)

[0841] 상기 식에서,

[0842] R^1은 H, -CN, 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, -O-(C_3-C_5 사이클로알킬), 또는 -O-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)이고, 여기에서,

[0843] C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하며; R^1이 H, -CN 또는 할로겐이 아닌 경우, 이는 임의로 하나 이상의 할로겐으로 치환되고;

[0844] 각각의 R^2는 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고;

[0845] R^3은 H, -OH, 또는 할로겐이고;

[0846] R^{21}은 H, 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이며, 여기에서 C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하고;

[0847] R^{22}는 H, 할로겐, 또는 C_1-C_2 알킬이고;

[0848] R^{24}는 H, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, -(C_1-C_4 알킬)$_t$-OH, -(C_1-C_4 알킬)$_t$-O$_t$-(C_3-C_5 사이클로알킬), 또는 -(C_1-C_4 알킬)$_t$-O-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)이고, 여기에서,

[0849] t는 0 또는 1이고;

[0850] C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하고;

[0851] L^1은 CR^{23} 또는 N이고;

[0852] L^2는 CH 또는 N이고;

[0853] L^1 또는 L^2 중 적어도 하나는 N이고;

[0854] R^{23}은 H 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬이다.

[0855] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{24}는 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 -(C_1-C_4 알킬)$_t$-O-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)이고, 여기에서 t는 0 또는 1이다.

[0856] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{21}은 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬(여기에서, C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함함), -S(O)$_u$-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)(여기에서, u는 0 또는 2임), 또는 -S(O)$_u$-(C_3-C_5 사이클로알킬)(여기에서, u는 0 또는 2임)이다.

[0857] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^3은 H 또는 할로겐이다.

[0858] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^1은 할로겐, -CN 또는 C_1-C_2 할로알킬이다.

[0859] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, L^1 및 L^2는 둘다 N이다.

[0860] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{21}은 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이고, R^{22}는 C_1-C_2 알킬이다.

[0861] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{21}은 C_3-C_5 사이클로알킬이고, R^{22}는 C_1-C_2 알킬이다.

[0862] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{24}는 -(C_1-C_2 알킬)$_t$-O-(C_1-C_2 알킬)이고, 여기에서 t는 0 또는 1.

[0863] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{21}은 C_3-C_5 사이클로알킬이고, R^{22}는 C_1-C_2 알킬이고, R^{24}는 C_1-C_2 알킬이다.

[0864] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{21}은 사이클로부틸이고, R^{22}는 C_1-C_2 알킬이고, R^{24}는 C_1-C_2 알킬이다.

[0865] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{21}은 사이클로부틸이다.

[0866] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^3은 H 또는 F이다.

[0867] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이다.

[0868] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^1은 $-CF_3$이다.

[0869] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{22}는 H, 메틸 또는 에틸이다.

[0870] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{22}는 H이다.

[0871] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^{22}는 메틸이다.

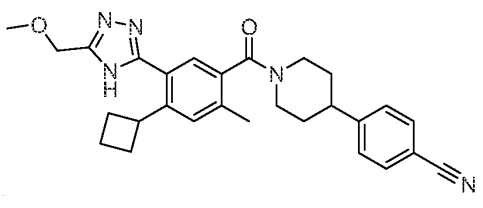
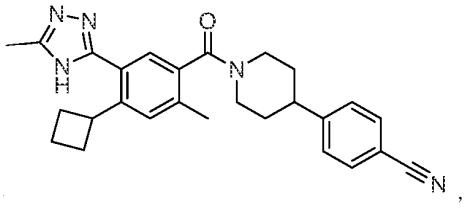
[0872] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이고, 각각의 R^2는 H이고, R^3는 H 또는 F이고, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고, R^{22}는 메틸이고, L^1 및 L^2는 N이고, R^{24}는 메틸, 에틸, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 2-메톡시에틸이다.

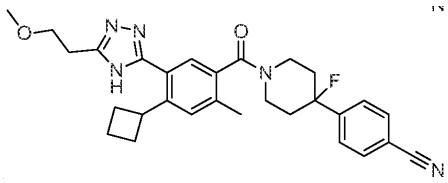
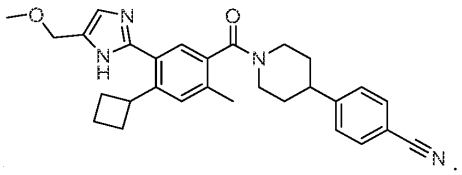
[0873] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이고, 각각의 R^2는 H이고, R^3는 H 또는 F이고, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고, R^{22}는 메틸이고, L^1 및 L^2는 N이고, R^{24}는 메톡시 또는 에톡시이다.

[0874] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이고, 각각의 R^2는 H이고, R^3는 H 또는 F이고, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고, R^{22}는 메틸이고, L^1은 CH이고, L^2는 N이고, R^{24}는 메틸, 에틸, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 또는 2-메톡시에틸이다.

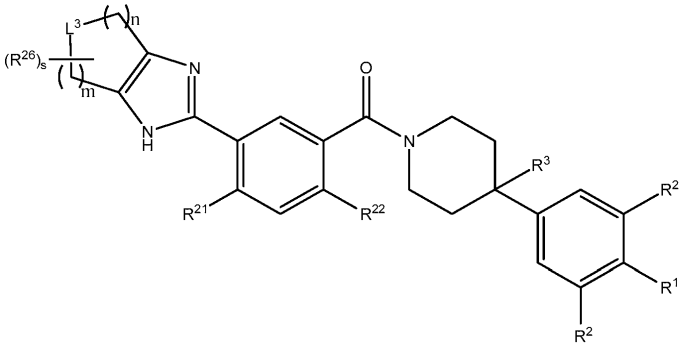
[0875] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이고, 각각의 R^2는 H이고, R^3는 H 또는 F이고, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고, R^{22}는 메틸이고, L^1은 N이고, L^2는 CH이고, R^{24}는 메틸, 에틸, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 또는 2-메톡시에틸이다.

[0876] 화학식 (IX)의 일부 양태에서, 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는다:

[0877]  ,  ,

[0878]  및  .

[0879] 다양한 양태에서, 하기 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

[0880]  X

[0881] 상기 식에서,

[0882] R^1은 H, -CN, 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, -O-(C_3-C_5 사이클로알킬), 또는 -O-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)이고, 여기에서

[0883] C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하며; R^1이 H, -CN 또는 할로겐이 아닌 경우, 이는 임의로 하나 이상의 할로겐으로 치환되고;

[0884] 각각의 R^2는 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고;

[0885] R^3은 H, -OH 또는 할로겐이고;

[0886] L^3은 $C(R^{60})_2$, O 또는 NR^{50}이고;

[0887] 각각의 R^{60}은 독립적으로 H, -OH, -CN, $-O_t$-(C_3-C_5 사이클로알킬), -O-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬), 또는 $-C(O)-N(R^{601})_2$이고, 여기에서

[0888] t는 0 또는 1이며,

[0889] C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하고;

[0890] 각각의 R^{50}은 독립적으로 H, $-C(O)-O_t$-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬), $-C(O)-O_t$-(C_3-C_5 사이클릭 알킬), 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하는 -C_3-C_5 사이클릭 알킬, $-C(O)-N(R^{501})_2$, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고, 여기에서

[0891] t는 0 또는 1이고,

[0892] C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하고;

[0893] n은 1, 2 또는 3이고;

[0894] m은 1 또는 2이고;

[0895] R^{21}은 H, 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 C_3-C_5 사이클릭 알킬이며, 여기에서 C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하고;

[0896] R^{22}는 H, 할로겐, 또는 C_1-C_2 알킬이고;

[0897] 각각의 R^{26}은 독립적으로 -OH, -CN, 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, -(C_1-C_4 알킬)$_t$-O$_t$-(C_3-C_5 사이클로알킬), -(C_1-C_4 알킬)$_t$-O-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬), -C(O)-O$_t$-(C_1-C_4 알킬), 또는 -C(O)-N(R^{501})$_2$이며, 여기에서

[0898] t는 0 또는 1이고,

[0899] C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하고;

[0900] s는 0, 1 또는 2이고;

[0901] 각각의 R^{601} 및 R^{501}은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고;

[0902] 여기에서, R^{26}, R^{60}, R^{50}, R^{501} 및 R^{601} 중의 2개가 임의로 합쳐져 고리를 형성하고, 여기에서, R^{26}, R^{60}, R^{50}, R^{501} 및 R^{601} 중의 2개는 2개의 R^{26}, 2개의 R^{60}, 2개의 R^{50}, 2개의 R^{501} 또는 2개의 R^{601} 일 수 있다.

[0903] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^{21}은 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이다.

[0904] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^3은 H 또는 할로겐이다.

[0905] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^1은 -CN 또는 C_1-C_2 할로알킬이다.

[0906] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^3은 H 또는 F이다.

[0907] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이다.

[0908] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^1은 -CF_3이다.

[0909] 화학식 (X)의 일부 양태에서, n은 1이다.

[0910] 화학식 (X)의 일부 양태에서, n은 2이다.

[0911] 화학식 (X)의 일부 양태에서, m은 1이다.

[0912] 화학식 (X)의 일부 양태에서, m은 2이다.

[0913] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^{21}은 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이고 R^{22}는 C_1-C_2 알킬이다.

[0914] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^{21}은 C_3-C_5 사이클로알킬이고 R^{22}는 C_1-C_2 알킬이다.

[0915] 화학식 (X)의 일부 양태에서, n은 2이고, m은 1이고, L^3은 -N-C(O)-O-(C_1-C_2 알킬)이다.

[0916] 화학식 (X)의 일부 양태에서, L^3은 NR^{50}이고; R^{50}은 C_1-C_2 알킬이고; R^{21}은 사이클로부틸이고; R^{22}는 H 또는 메틸이고; R^3은 H이고; R^1은 -CN이고; m은 2이고; n은 1 또는 2이다.

[0917] 화학식 (X)의 일부 양태에서, n은 2이고, m은 1이고, L^3는 O이고 s는 0이다.

[0918] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^{22}는 H, 메틸 또는 에틸이다.

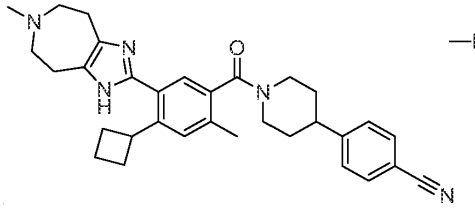
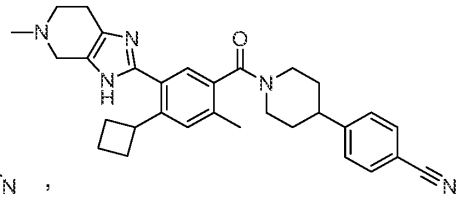
[0919] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^{22}는 메틸이다.

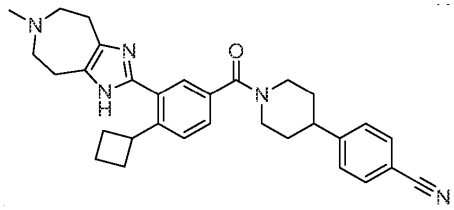
[0920] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^{22}는 H이다.

[0921] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이고, 각각의 R^2는 H이고, R^3은 H 또는 F이고, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고, R^{22}는 메틸이고, n은 2이고 L^3은 NR^{50}이고, 여기에서 R^{50}은 메틸 또는 에틸이다.

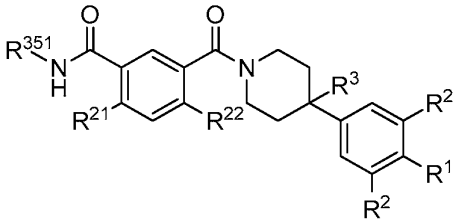
[0922] 화학식 (X)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이고, 각각의 R^2는 H이고, R^3은 H 또는 F이고, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고, R^{22}는 메틸이고, n은 2이고 L^3은 O이다.

[0923] 화학식 (X)의 일부 양태에서, 상기 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는다:

[0924]  ,  및

[0925] 

[0926] 다양한 양태에서, 화학식 (XI)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

[0927]  (XI)

[0928] 상기 식에서,

[0929] R^1은 H, -CN, 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, -O-(C_3-C_5 사이클로알킬), 또는 -O-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)이며, 여기에서

[0930] C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하고; R^1이 H, -CN 또는 할로겐이 아닌 경우, 이는 임의로 하나 이상의 할로겐으로 치환되고;

[0931] 각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고;

[0932] R^3은 H, -OH, 또는 할로겐이고;

[0933] R^{21}은 사이클로부틸, 아제티딘-1-일, 또는 사이클로프로필이고;

[0934] R^{22}는 H, 할로겐, 또는 C_1-C_2 알킬이고;

[0935] R^{351}은 C_1-C_2 알킬 또는 C_2-O-(C_1 또는 C_2 알킬)이다.

[0936] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^3은 H 또는 할로겐이다.

[0937] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^1은 할로겐, -CN 또는 C_1-C_2 할로알킬이다.

[0938] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^{21}은 C_3-C_4 사이클로알킬이고 R^{22}는 C_1-C_2 알킬이다.

[0939] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^{21}은 사이클로부틸이고 R^{22}는 C_1-C_2 알킬이다.

[0940] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^{21}은 사이클로부틸이다.

[0941] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^3은 H 또는 F이다.

[0942] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이다.

[0943] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^1은 $-CF_3$이다.

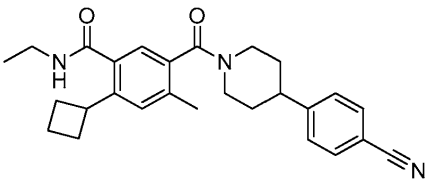
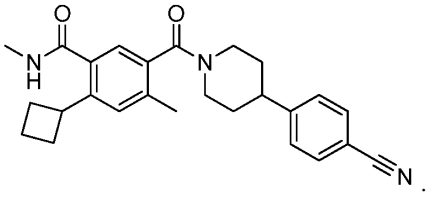
[0944] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^{22}는 H, 메틸 또는 에틸이다.

[0945] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^{22}는 H이다.

[0946] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^{22}는 메틸이다.

[0947] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, R^1은 -CN이고, 각각의 R^2는 H이고, R^3은 H 또는 F이고, R^{21}은 사이클로부틸이고, R^{22}는 메틸이고 R^{351}은 메틸 또는 에틸이다.

[0948] 화학식 (XI)의 일부 양태에서, 상기 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는다:

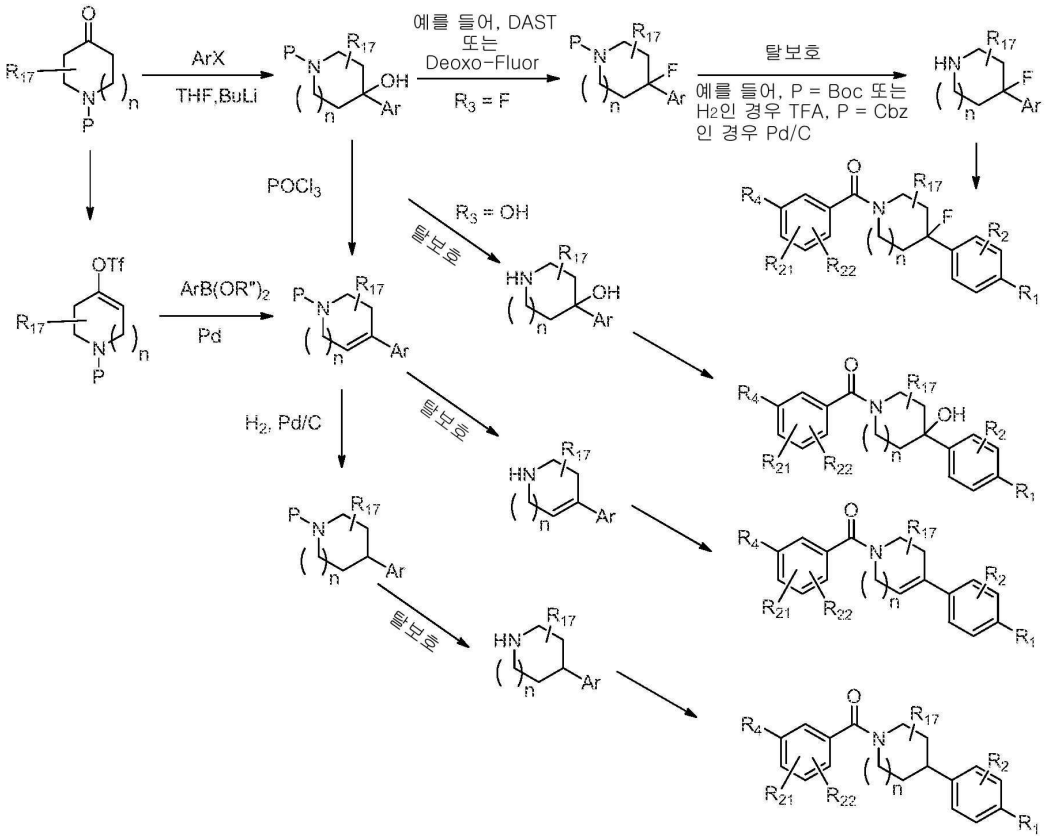
[0949]  및  .

[0950] 특정한 양태에서, 본 발명은 표 1에 기재된 임의의 하나의 구조를 갖는 화합물을 제공한다. 본 발명에 따라, 표 1의 화합물은 지방산 합성효소의 억제제이다.

[0951] <u>화합물의 합성</u>

[0952] 또한, 본 발명의 화합물을 합성하는 방법이 본 명세서에 개시된다. 본 발명의 화합물은 하기 **반응식 1-13**에 나타낸 바와 같이 합성될 수 있다.

[0953] <u>반응식 1</u>



[0954]

[0955] 상기 식에서,

[0956] R"는 수소 또는 알킬이고;

[0957] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0958] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0959] R_{20}은 수소 또는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0960] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0961] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

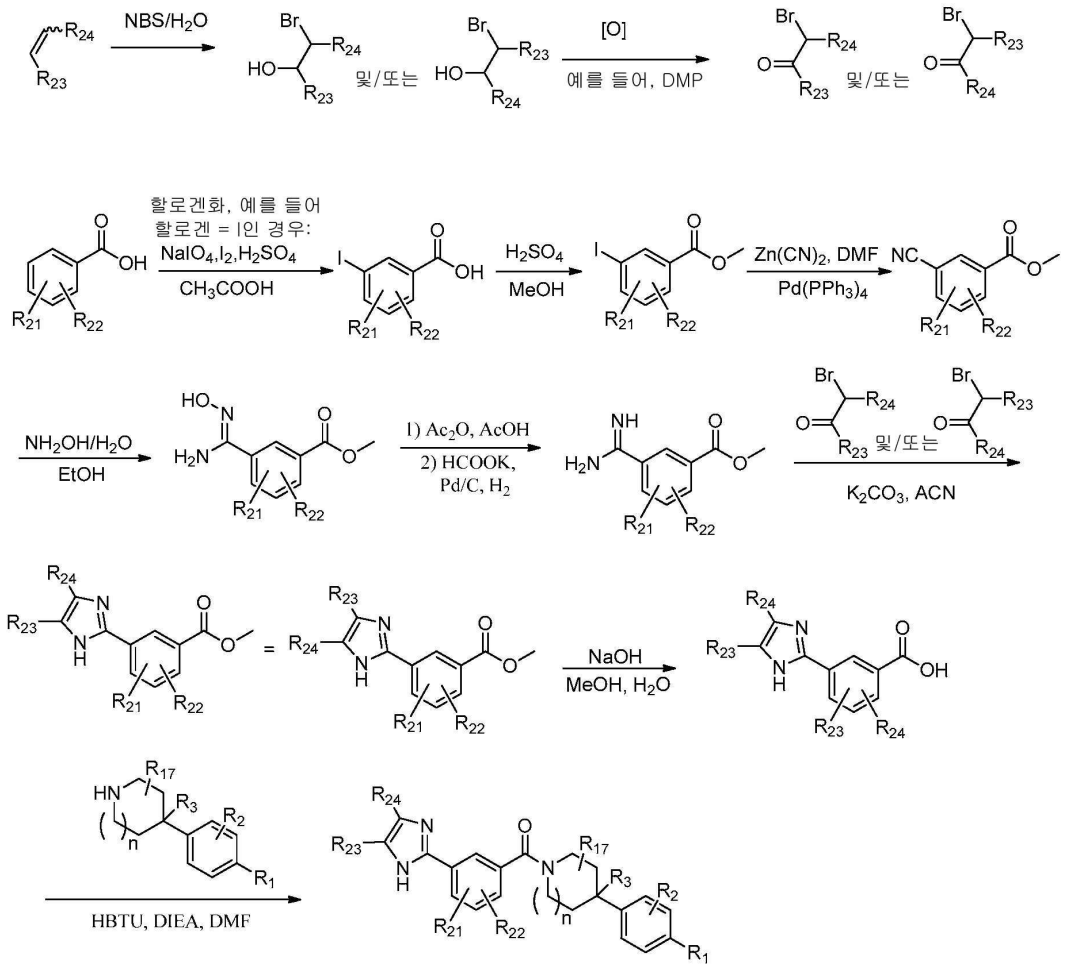
[0962] R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0963] R_{13} 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0964] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 또는 알킬아미노이고;

[0965] R_{17}은 수소 또는 알킬이다.

[0966] <u>반응식 2</u>



[0967]

[0968] 상기 식에서,

[0969] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0970] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0971] R_{20}은 수소 또는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0972] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0973] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0974] R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0975] R_{13} 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

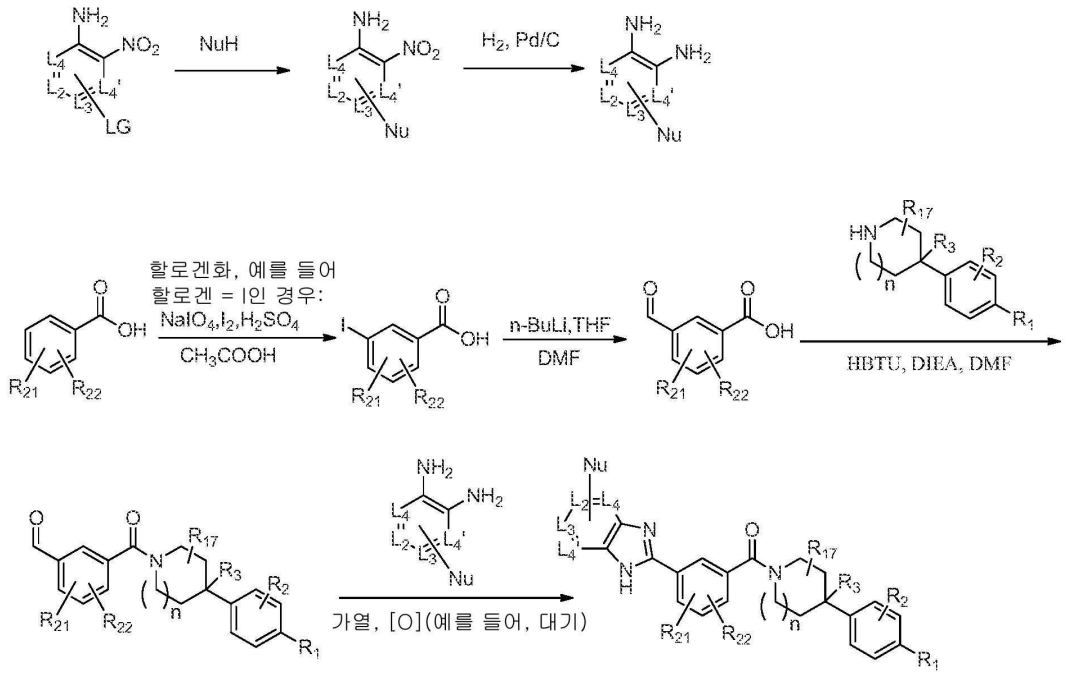
[0976] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 또는 알킬아미노이고;

[0977] R_{23}은 수소, $-N(R_{13})(R_{14})$, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이거나, L_1이 N인 경우 부재이거나, 또는 R_{23} 및 R_{24}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 사이클로알킬을 형성하고;

[0978] R_{24}는 수소, $-N(R_{13})(R_{14})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-(C_{1-6}$ 알콕시)(헤테로사이클일), 또는 헤테로사이클일

이거나, 또는 R_{23} 및 R_{24}와 이들이 부착된 원자가 함께 결합하여 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 또는 사이클로알킬을 형성한다.

[0979] <u>반응식 3</u>



[0980]

[0981] 상기 식에서,

[0982] LG는 이탈기(leaving group)이고;

[0983] Nu는 친핵체(nucleophile)이고;

[0984] L_2, L_3, L_4 및 $L_{4'}$는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0985] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0986] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0987] R_{20}은 수소 또는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[0988] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0989] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

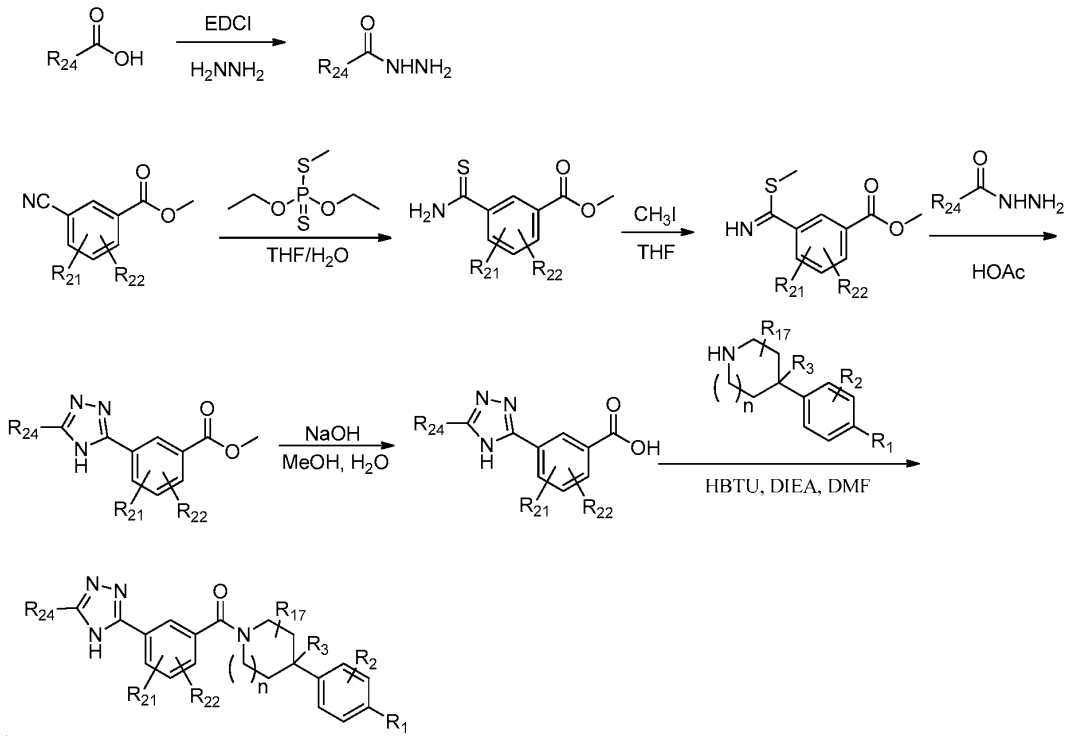
[0990] R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0991] R_{13} 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0992] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 또는 알킬아미노이고;

[0993] R_{17}은 수소 또는 알킬이다.

[0994] <u>반응식 4</u>



[0995]

[0996] 상기 식에서,

[0997] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[0998] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0999] R_{20}은 수소 또는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[1000] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[1001] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[1002] R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

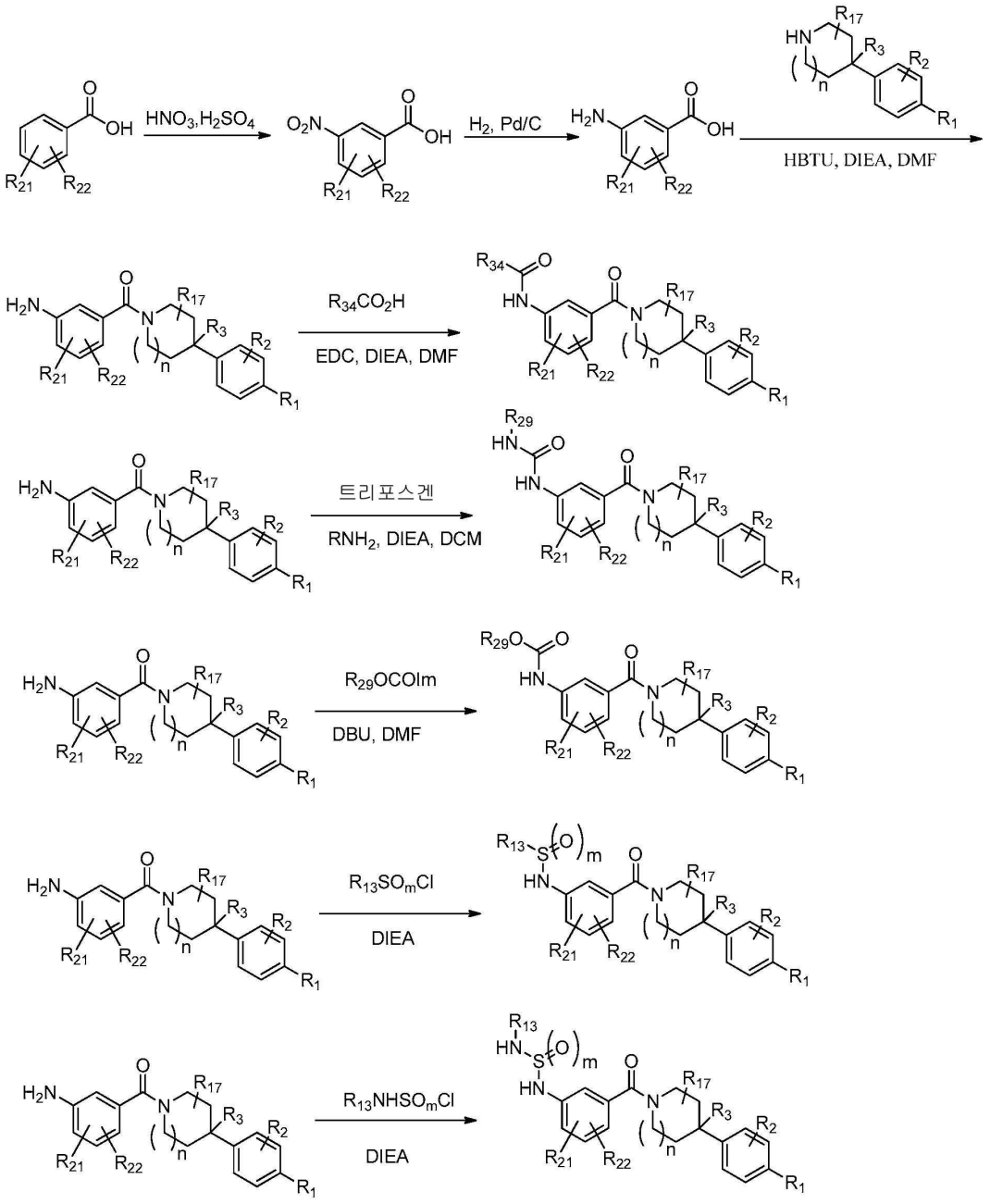
[1003] R_{13} 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[1004] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 또는 알킬아미노이고;

[1005] R_{17}은 수소 또는 알킬이고;

[1006] R_{24}는 수소, $-N(R_{13})(R_{14})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-(C_{1-6}$ 알콕시)(헤테로사이클일), 또는 헤테로사이클일이다.

[1007] <u>반응식 5</u>



[1008]

[1009] 상기 식에서,

[1010] R_1은 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$, $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[1011] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[1012] R_{20}은 수소 또는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-N(R_{13})(R_{14})$이고;

[1013] R_2는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[1014] R_3는 수소, 히드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[1015] R_{21} 및 R_{22}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, CF_3, $-OCF_3$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[1016] R_{13} 및 R_{14}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬,

알킬아미노, $-N(R_{15}R_{16})$, 또는 $-S(=O)_2R_{20}$이고;

[1017] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 히드록시알킬, 또는 알킬아미노이고;

[1018] R_{17}은 수소 또는 알킬이고;

[1019] R_{24}는 수소, $-N(R_{13})(R_{14})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-(C_{1-6}$ 알콕시)(헤테로사이클일), 또는 헤테로사이클일이고;

[1020] R_{29}는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 히드록시알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-N(R_{15}R_{16})$, $-C(=O)R_{46}$, 또는 $-R_{48}C(=O)R_{47}$이고;

[1021] R_{34}는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 사이클로알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 아릴, 헤테로사이클일, 헤테로아릴, 알킬아미노, CF_3, $-OCF_3$, $-S(=O)_2R_{20}$, 또는 $-N(R_{15}R_{16})$이고;

[1022] m은 0, 1, 또는 2이다.

[1023] **반응식 6-13**은 화학식 IX의 대표적인 화합물에 대한 합성을 제공하며;

[1024] 상기 식에서,

[1025] R^1은 H, -CN, 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, $-O-(C_3$-C_5 사이클로알킬), 또는 $-O-(C_1$-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)이고, 여기에서,

[1026] C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하며; R^1이 H, -CN 또는 할로겐이 아닌 경우, 이는 임의로 하나 이상의 할로겐으로 치환되고;

[1027] 각각의 R^2는 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고;

[1028] R^3은 H, -OH, 또는 할로겐이고;

[1029] R^{21}은 H, 할로겐, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이며, 여기에서 C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함하고;

[1030] R^{22}는 H, 할로겐, 또는 C_1-C_2 알킬이고;

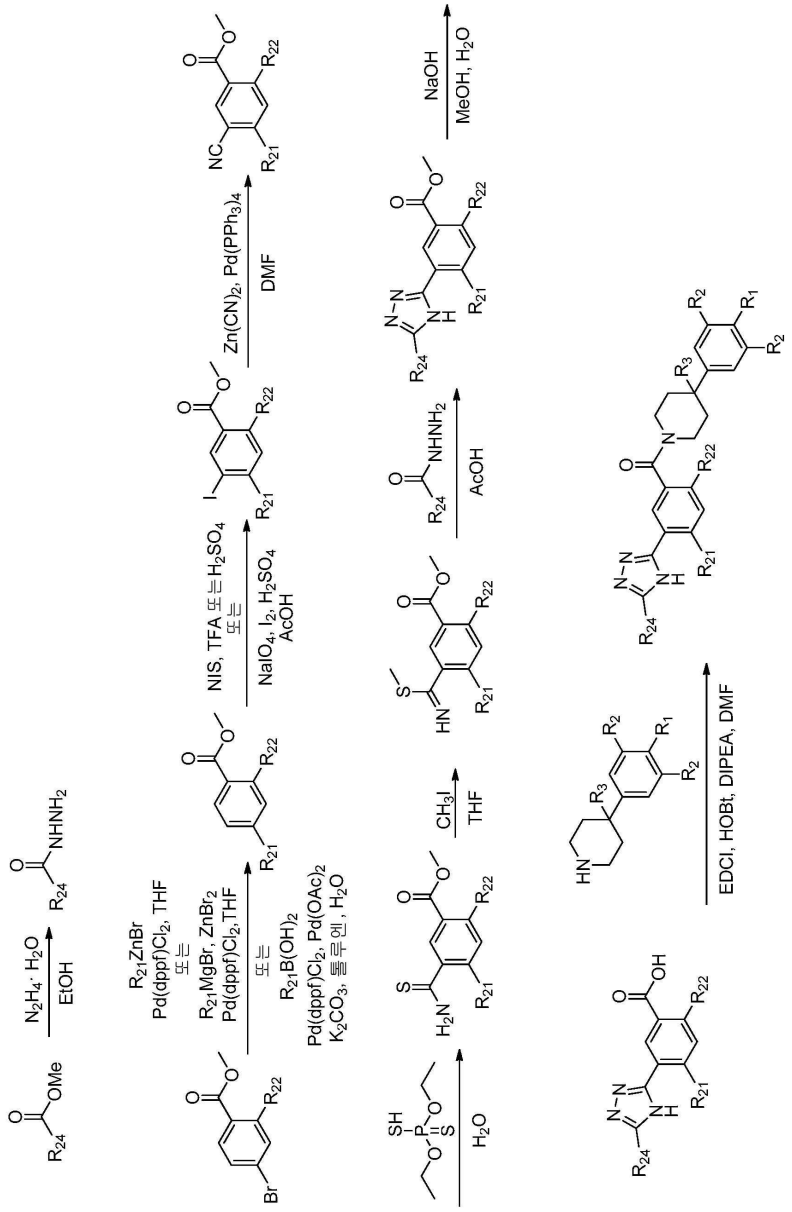
[1031] R^{23}은 H 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고;

[1032] R^{24}는 H, C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, $-(C_1$-C_4 알킬$)_t$-OH, $-(C_1$-C_4 알킬$)_t$-O_t-(C_3-C_5 사이클로알킬), 또는 $-(C_1$-C_4 알킬$)_t$-O-(C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)이고, 여기에서,

[1033] t는 0 또는 1이고;

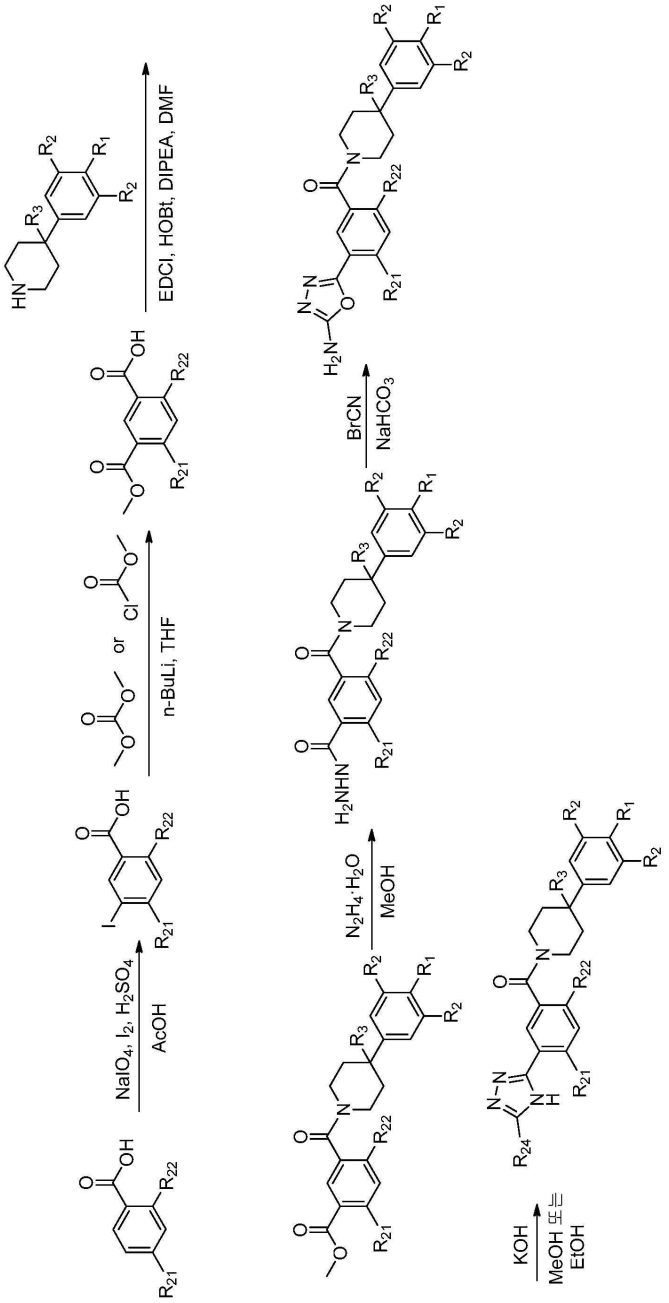
[1034] C_3-C_5 사이클로알킬은 임의로 산소 또는 질소 헤테로원자를 포함한다.

[1035] <u>반응식 6</u>



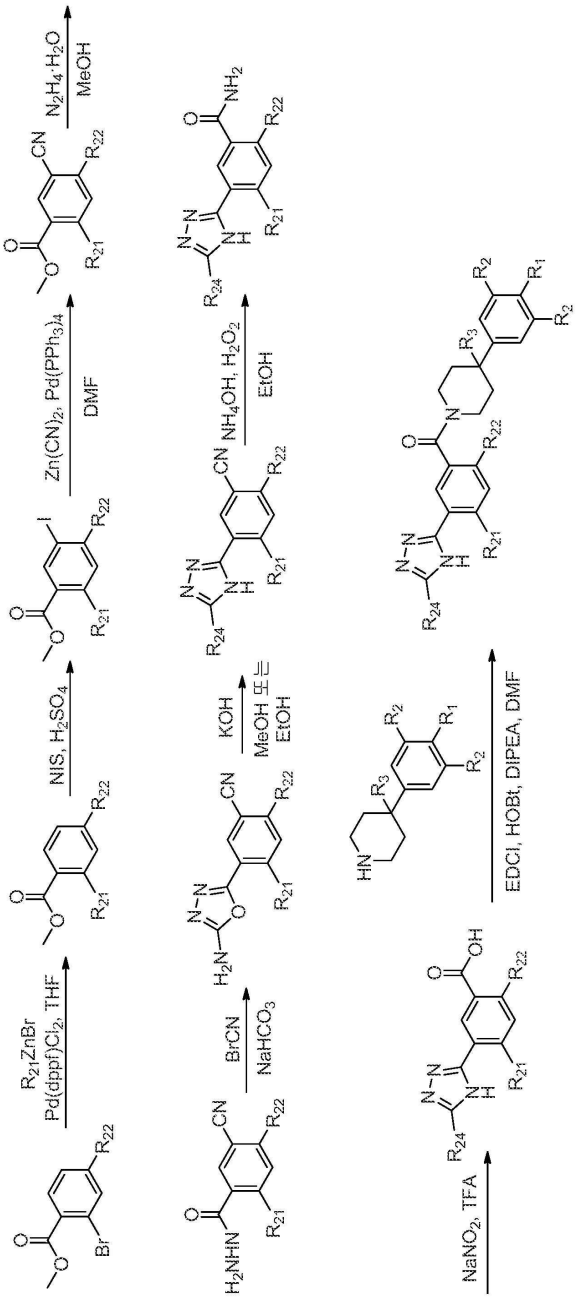
[1036]

[1037] <u>반응식 7</u>



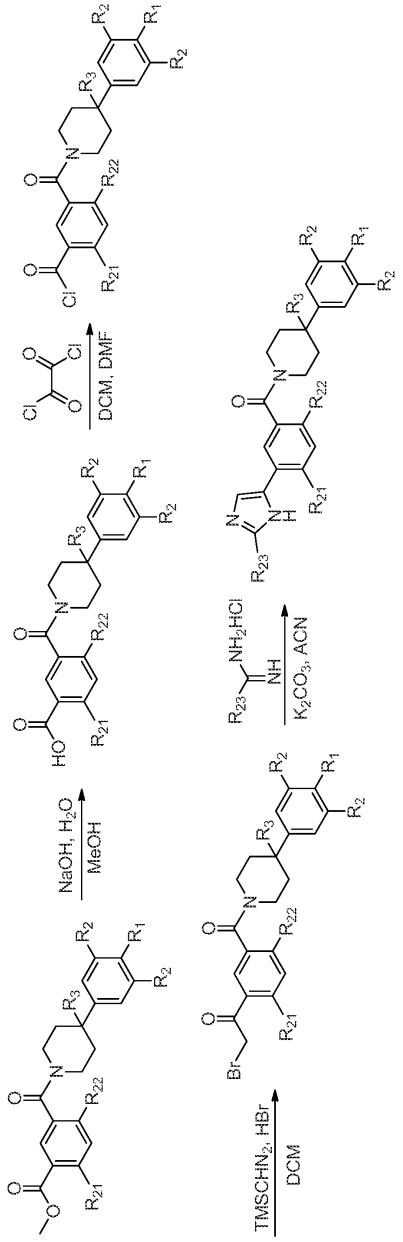
[1038]

[1039] <u>반응식 8</u>



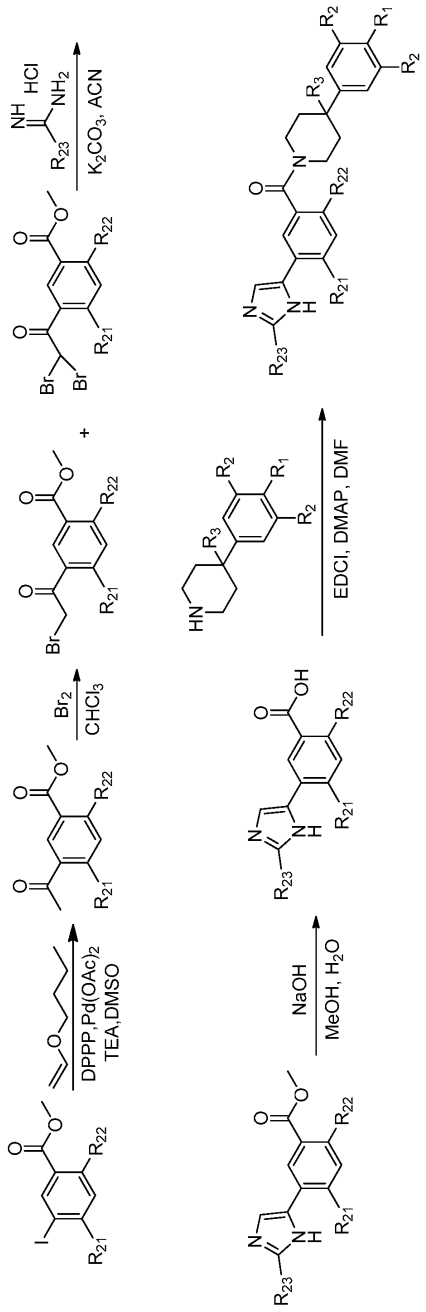
[1040]

[1041] <u>반응식 9</u>



[1042]

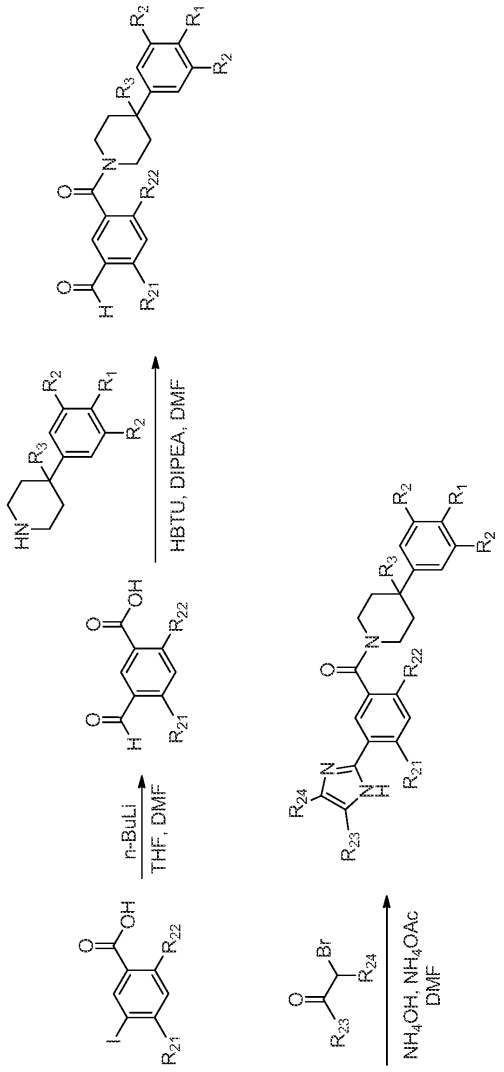
[1043] 반응식 10



[1044]

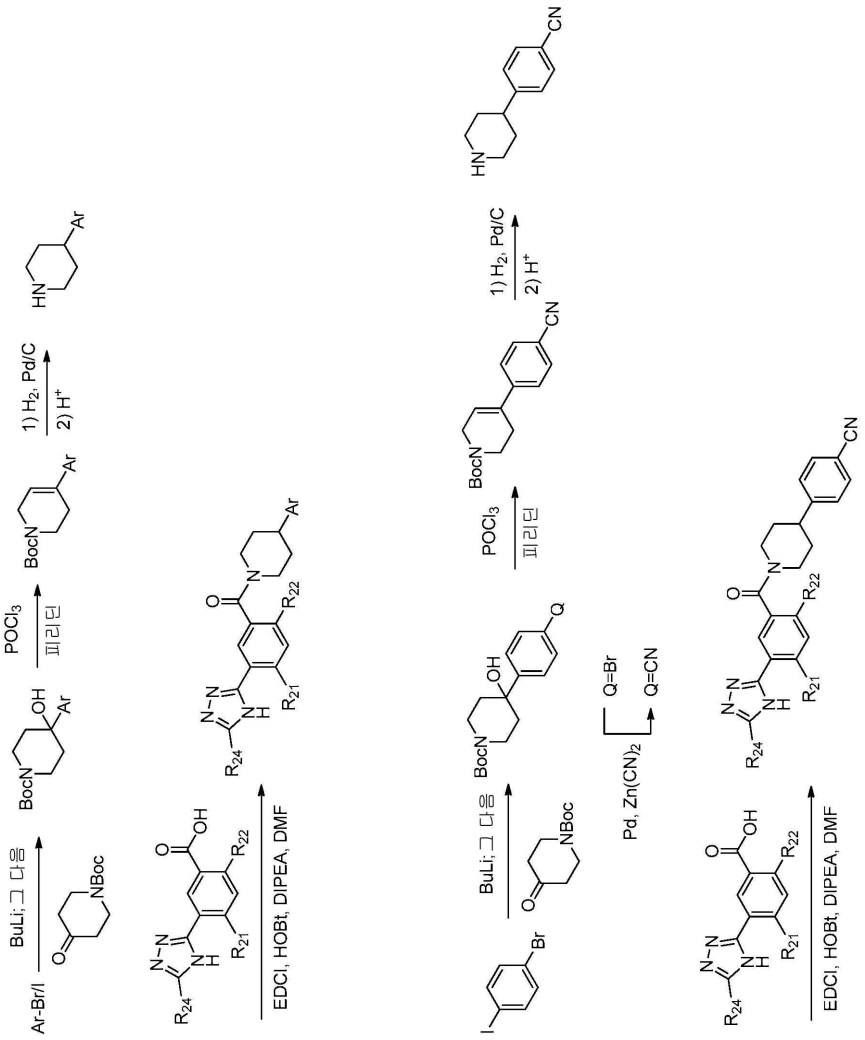
[1045] 반응식 11

[1046]



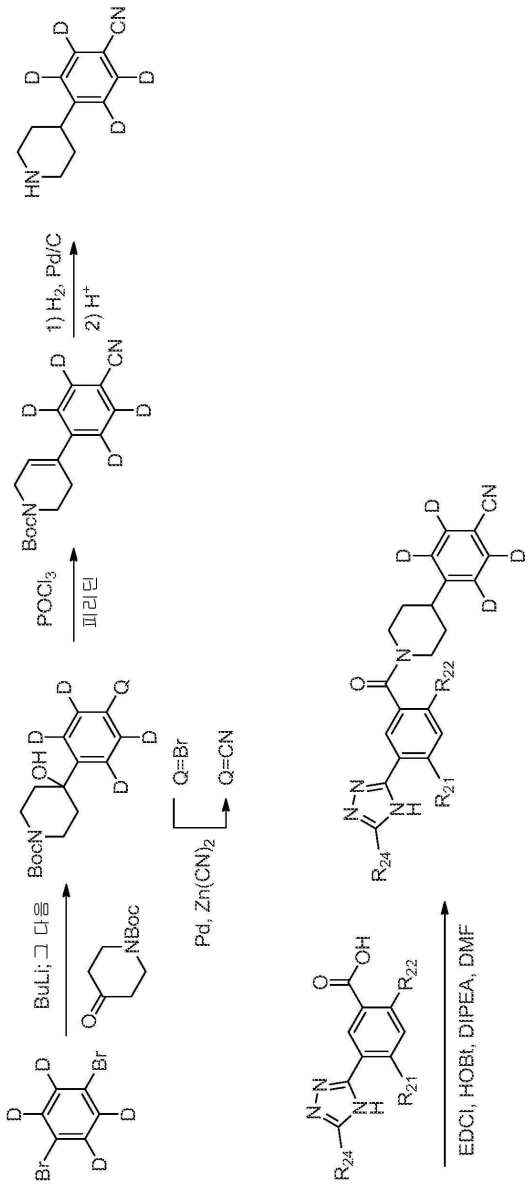
[1047] 반응식 12

[1048]



[1049] 반응식 13

[1050]



[1051] 본 발명에 따른 특별한 화합물을 제조하기 위한 추가적인 방법은 **실시예**에 제공되어 있다. 당업자는 다른 구조의 화합물이 당업자에게 알려져 있는 방법을 이용하여 구체적으로 개시된 반응식을 변형하여 제조될 수 있음을 이해할 것이다. 추가적인 실시예를 하기 표 1에서 확인할 수 있다.

[1052] 다수의 이러한 기술들이 당업계에 잘 알려져 있다. 그러나, 상기 공지 기술 중 다수가 Compendium of Organic Synthetic Methods (Vol. 1, 1971; Vol. 2, 1974; Vol. 3, 1977; Vol. 4, 1980; Vol. 5, 1984; and Vol. 6 as well as March in Advanced Organic Chemistry (1985); Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes (1993); Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis, Second Edition (1983); Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure, Second Edition (1977); Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition; 및 Comprehensive Organic Transformations (1999)에 상세히 언급되어 있다.

[1053] 바이러스 감염 경로

[1054] 본 발명의 화합물 및 방법에 의해 억제되는 숙주 세포 표적은 바이러스 복제 및/또는 감염 경로의 역할을 한다. 이러한 숙주 세포 표적을 표적화하는 것은 바이러스의 복제 및/또는 감염 경로를 조절한다. 바람직한 양태에서,

확인된 숙주 세포 표적은 본 발명의 조성물을 사용하여 직접적으로 또는 간접적으로 조절된다. 또한 이러한 숙주 세포 표적의 조절은 숙주 세포 표적의 상향 또는 하향 신호전달 경로로 독립체를 표적화함으로써 수행될 수 있다.

[1055] 본 발명에 따르면, 바이러스 감염은 지방산 합성 경로, 특히 지방산 합성효소를 표적화함으로써 치료될 수 있다. HRV는 본 발명에 따라 치료될 수 있는 대표적인 바이러스이다. 다른 바이러스와 같이, HRV의 복제는 6 단계; 전파, 진입, 복제, 생합성, 조립 및 탈출을 포함한다. 진입은 엔도사이토시스(endocytosis)에 의해 일어나고, 복제 및 vRNP 조립은 핵에서 수행하며, 바이러스는 원형질 막으로부터 시작된다. 감염된 환자에서, 바이러스는 기도 상피 세포를 표적한다. 본 발명 화합물 및 방법은 이러한 경로에 포함된 적어도 하나의 숙주 세포 표적을 표적하고 조절한다.

[1056] 몇몇의 바이러스의 경우, 숙주 세포의 감염 동안 수반되는 단계의 설명에 있어 많은 진전이 이루어져 왔다. 예를 들어, 1980년대 초기에 시작된 실험들은 인플루엔자 바이러스가 알파- 및 랍도바이러스와 같은 다른 바이러스와 공유되는 요소를 갖는 단계적인, 엔도사이토시스의 진입 프로그램을 수행한다는 점을 보여주었다 (Marsh and Helenius 1989; Whittaker 2006). 상기 단계는 1) 세포 표면 상의 시알산 함유 글리코컨쥬게이트 수용체에 대한 초기 부착; 2) 바이러스 입자에 의해 유도된 신호전달(signaling); 3) 클라트린-의존적 및 클라트린-독립적인 세포적 메커니즘에 의한 엔도사이토시스; 4) 말기 엔도좀으로부터의 산-유도된, 헤마글루티닌(HA)-매개의 침투; 5) 산-활성화된, M2 및 매트릭스 단백질(M1) 의존적인 캡시드의 탈외피; 및 6) vRNP의 사이토졸 내 수송 및 핵 이동을 포함한다. 이들 단계는 분류 수용체(sorting receptor), 소포(vesicle) 형성 기관, 키나제-매개 조절, 세포 기관 산성화, 및 가장 가능성이 있기로는 세포 골격의 활성의 형태로 숙주 세포로부터의 도움에 의존한다.

[1057] 세포 표면에 대한 인플루엔자 부착은 말단 시알산 잔기와 함께 올리고당 부분을 가지는 세포 표면 당단백 및 당지질에 대한 HA1 서브유닛의 바인딩을 통해 일어난다 (Skehel and Wiley 2000). 시알산이 다음 당에 연결되는 것에 의한 결합은 종 특이성에 기여한다. H5N1을 포함하는 조류 균주는 a-(2,3)-연결을 선호하고 인간 균주는 a-(2,6)-연결을 선호한다 (Matrosovich 2006). 상피 세포에서, 바인딩은 우선적으로 첨부 표면(apical surface) 상의 미세융모에 대해 일어나고, 엔도사이토시스는 이들의 확장에 기초하여 일어난다 (Matlin 1982). 수용체 바인딩이 세포가 침입에 대비하는 신호를 유도하는지 여부는 아직까지 알려져 있지 않으나, 단백질 키나제 C의 활성화 및 포스파티딜이노시톨-3-포스페이트 (PI3P)의 합성이 효과적인 진입을 위해 필요하기 때문에 이는 가능성이 높다 (Sieczkarski et al. 2003; Whittaker 2006).

[1058] 엔도사이토시스적인 내재화는 바인딩 이후 수분 내에 일어난다 (Matlin 1982; Yoshimura and Ohnishi 1984). 조직 배양 세포에서, 인플루엔자 바이러스는 다음의 3가지 상이한 타입의 세포적 과정을 사용한다: 1) 클라트린 코팅된 소공(pit)의 선재(preexisting), 2) 바이러스-유도된 클라트린 코팅된 소공, 및 3) 가시적인 코팅이 없는 소포 내 엔도사이토시스 (Matlin 1982; Sieczkarski and Whittaker 2002; Rust et al. 2004). 형광 바이러스를 사용하는 비디오 현미경은 바이러스 입자가 세포 외면(periphery)에서의 액틴-매개의 빠른 움직임을 수행하고 이어서 세포의 핵 주위 영역으로의 마이너스 종단-지향된, 미소관-매개의 수송을 수행한다는 점을 보여주었다. 활성 세포 이미징(live cell imaging)은 바이러스 입자가 먼저 침투를 수행하기 전 세포질 내로 더욱 깊이 이들을 전하는 활동적인 외면의 초기 엔도좀의 하위 집단(subpopulation)에 진입한다는 점을 나타내었다 (Lakadamyali et al. 2003; Rust et al. 2004). 엔도사이토시스적인 과정은 단백질 및 지질 키나제, 프로테아좀은 물론 Rab 및 유비퀴틴-의존적인 분류 인자에 의해 조절된다 (Khor et al. 2003; Whittaker 2006).

[1059] 막 침투 단계는 트리머의(trimeric) 준안정의 HA의 낮은 pH-매개의 활성화, 및 이러한 타입 I 바이러스 융합 단백질의 막 융합 가능한 구조(conformation)로의 전환에 의해 매개된다 (Maeda et al. 1981; White et al. 1982). 이는 내재화 이후 약 16분에 일어나고, pH 역치는 5.0-5.6 범위로 균주 간에 다양하다. 표적 막은 중간 및 후기 엔도좀의 제한적인 막이다. 융합의 메커니즘은 광범위하게 조사되어 왔다 (Kielian and Rey 2006). 또한, 융합 자체는 지질 이중층 막 및 기능적인 산성화 시스템을 제외하고 어떠한 숙주 세포 성분도 필요로 하지 않는 것으로 보이는 것으로 관찰되었다 (Maeda et al. 1981; White et al. 1982). 침투 단계는 라이좀 친화성 약염기, 카복실 이오노포어, 및 양성자 펌프 억제제와 같은 작용제에 의해 억제된다 (Matlin 1982; Whittaker 2006).

[1060] 들어오는 vRNP의 핵 이동을 허용하기 위하여, 캡시드가 분해되어야 한다. 이러한 단계는 아만타딘-민감성 M2-채널을 통한 바이러스 내부의 산성화를 수반하고 vRNP로부터 M1의 분리를 야기한다 (Bukrinskaya et al. 1982; Martin and Helenius 1991; Pinto et al. 1992). 개별적인 vRNP의 핵공 복합체로의 수송 및 핵 내로의 이동은

세포의 핵 이동 수용체에 의존한다 (O'Neill et al. 1995; Cros et al. 2005). 바이러스 RNA의 복제(양성 및 음성 가닥의 합성), 및 전사는 핵 내 염색질과 강하게 결합된 복합체에서 일어난다. 이는 비록 다수의 단계들이 바이러스 폴리머라제에 의해 촉매될지라도, RNA 폴리머라제 활성화 인자, 샤프롱 HSP90, hCLE, 및 인간 접합 인자(human splicing factor) UAP56을 포함하는 세포적 인자들이 관련된다는 증거이다. 바이러스 유전자 발현은 세포 키나제에 의존적인 제어 시스템인 전사적 수준의 복잡한 세포적 제어에 대한 대상이다 (Whittaker 2006).

[1061] 인플루엔자 입자의 최종적인 조립은 원형질 막에서의 버딩 과정(budding process) 동안 일어난다. 상피 세포에서, 버딩은 오로지 첨부 막(apical membrane) 도메인에서 일어난다 (Rodriquez-Boulan 1983). 먼저, 자손 v RNP가 핵막(nuclear envelope)으로 핵원형질 내에서 수송된 다음, 핵으로부터 세포질로 수송되고, 마지막으로 이들은 세포 외면에 축적된다. 핵으로부터의 탈출은 바이러스 단백질 NEP 및 M1, 및 CRM1(핵 유출 수용체), 카스파제, 및 가능하기로는 몇몇의 핵 단백질 샤프롱을 포함하는 다양한 세포 단백질에 의존적이다. 인산화는 M1 및 NEP 합성을 조절함으로써, 그리고 또한 MAPK/ERK 시스템을 통해 핵 유출에 영향을 끼친다 (Bui et al. 1996; Ludwig 2006). G 단백질 및 단백질 키나제 신호전달은 감염된 숙주 세포로부터의 인플루엔자 바이러스 버딩에 관련된다 (Hui E. and Nayak D, 2002).

[1062] 바이러스의 3가지 막 단백질이 ER 내에서 합성되고, 폴딩되어(folded), 올리고머로 조립된다 (Doms et al. 1993). 이들은 골지 복합체(Golgi complex)를 통과하고; 이들의 탄수화물 부분의 변형 및 단백질 분해적 분할을 통해 성숙분열(maturation)을 수행한다. 원형질 막에 도달한 후, 이들은 모든 8종의 vRNP의 포함 및 지질을 제외한 대부분의 숙주 세포 성분의 배제로 이어지는 버딩 과정에서 M1 및 vRNP와 결합한다.

[1063] 인플루엔자 감염은 MAPK 경로(ERK, JNK, p38 및 BMK-1/ERK5), IkB/NF-kB 신호전달 모듈, Raf/MEK/ERK 케스케이드(cascade), 및 프로그램화된 세포사를 포함하는 몇몇의 신호전달 케스케이드의 활성화와 연관이 있다 (Ludwig 2006). 이들은 IFNb의 전사적 활성화, 아폽토시스 세포사, 및 후기 엔도좀으로부터의 바이러스 탈출의 방해와 같은 감염의 진행을 제한하는 다양한 결과를 초래한다 (Ludwig 2006).

[1064] 바이러스-세포 상호작용에 대한 대부분의 이전의 연구는 조직 배양- 또는 난-적응된(egg-adapted) 바이러스 균주를 사용한 조직 배양에서 수행되었다. 이들 예의 바이러스는 수용체 바인딩 및 향성에 영향을 미치는 변화가 유도되는 방식으로 적응되었다 (Matrosovich 2006). 야생형 병원성 균주에 의한 감염은 숙주 단백질과 바이러스의 상호작용의 보다 더 자연적인 이해(picture)를 제공한다. 인간 기도에서 인플루엔자 A 및 B는 주로 NeuSAc a-(2,6)-Gal을 갖는 상부 호흡기관의 비섬모의 상피 세포를 감염시키는 반면, 조류 균주는 기도 내 더욱 깊이 있는 a-(2,3)-연결된 시알산을 갖는 섬모가 있는 상피 세포를 감염시키는 것으로 알려져 있다 (Matrosovich et al. 2004a).

[1065] 추가적으로, 숙주 세포의 HRV에 의한 감염 동안에 관련되는 단계들의 해명에 있어 진전이 있어 왔다. 정상적인 인간 기도의 리노바이러스 감염시 선택된 사건들은 순차적으로 발생하는 것으로서 간주될 수 있다. 리노바이러스 발병의 초기 단계는 코를 통한 바이러스 진입, 후인두로의 바이러스의 점막 섬모 수송, 및 상부 기도의 섬모 및 비섬모의 상피 세포 내 감염 개시를 포함하는 것으로 여겨진다. 바이러스 복제는 평균적으로 감염 개시 48 시간 이내에 최고조에 이르고 3주까지 지속된다. 감염은 인터류킨, 브래디키닌, 프로스타글란딘, 및 가능하기로는 히스타민의 방출 또는 생성, 및 부교감 신경 반사의 자극을 포함할 수 있는 몇몇의 염증 메커니즘의 활성화가 뒤따른다. 코 혈관의 혈관 확장, 혈장의 삼출, 선 분비, 및 통증을 야기하고 재채기 및 기침 반사를 유발하는 신경 섬유의 자극을 포함하는, 병리 생리학적인 과정이 개시된다. 결과적인 임상 질환은 리노부비동염(rhinosinusitis), dlsendua, 및 기관지염이고, 이들은 평균적으로 1주일 동안 지속된다.

[1066] 생체 내 리노바이러스 감염 동안의 유전자 발현 프로파일의 변화가 확인되었다 (Proud D. et al. Am J Respir Crit Care Med Vol 178. pp 962-968, 2008). 코 상피 제거물(epithelial scraping)을 실험적인 리노바이러스 감염 전과 도중에 얻고, 유전자 발현을 마이크로어레이로 평가하였다. 비페린(viperin)이 인터페론(IFN), 바이러스 감염, 및 병원균-관련 분자에 의해 유도된 항바이러스 단백질로서 확인되었다. 자연적으로 획득된 리노바이러스 감염, 배양된 인간 상피 세포, 및 짧은 간섭 RNA(short interfering RNA) 녹다운(knockdown)이 리노바이러스 감염에서 비페린의 역할을 추가로 검토하기 위하여 사용되었다. 증상 점수 및 바이러스 역가를 리노바이러스로 접종된 대상 또는 허위 대조군(sham control)에서 측정하고, 유전자 발현의 변화를 접종 후 8 및 48 시간에 평가하였다. 유전자 발현의 리노바이러스-유도된 변화는 바이러스 감염 후 8 시간에는 관찰되지 않았으나, 접종 후 2 일에 얻은 제거물에서는 11,887개 유전자 전사가 유의적으로 변경되었다. 상향-조절된 유전자의 주요 그룹은 케모카인, 신호전달 분자, 인터페론-반응성 유전자, 및 항바이러스물을 포함한다. 리노바이러스 감염은, 케모카인 및 항바이러스물을 포함하는, 면역 반응과 관련된 다수의 유전자의 발현을 유의적으로 변경한다. HRV-

16에 의해 현저하게 유도되는 몇몇의 유전자로는 이에 제한되는 것은 아니나 CCL2, CCL8, CXCL11, CXCL10, CXCL13, CXCL9, CCL20, IFIT2, GBP1, IFIT1, GIP2, IFIT4, IL28B, IRF7, CIG5, NOS2A, OAS3, OASL, OAS2, OAS1, MX2, MX1, PLSCR1, SOCS1, SOCS2, MDA5, RIG1, SOCS3, ICAM-1, HAPLN3, MMP12, EPSTI1, 및 TNC를 포함한다.

[1067] <u>지방산 합성 경로</u>

[1068] 본 발명의 다양한 양태는 바이러스 감염을 치료하거나 또는 암을 치료하기 위하여 지방산 합성 경로의 활성을 조절하는 조성물 및 방법에 관한 것이다. 인간의 지방산 합성 경로는 다음의 4개의 효소를 사용할 수 있다: 1) 말로닐-CoA를 합성할 수 있는, 아세틸-CoA 카복실라제 (ACC); 2) NADPH를 생산할 수 있는, 말산 효소; 3) 아세틸-CoA를 합성할 수 있는, 시트레이트 리아제; 및 4) 아세틸-CoA 및 말로닐-CoA로부터의 지방산의 NADPH-의존적 합성을 촉매할 수 있는, 지방산 합성효소. 다양한 양태에서, 본 발명은 지방산 합성효소 단백질의 활성을 조절함으로써 바이러스 감염 및 암의 치료하는 방법에 관한 것이다.

[1069] 지방산 합성효소의 최종 생산물은, 다른 생산물 내로의 결합(incorporation)을 위한 코엔자임-A를 사용하는 개별적인 효소적 유도체화(derivatization)를 사용할 수 있는 유리 지방산이다. 인간에서, 지방산 합성은 다음의 2가지 부위에서 일어날 수 있다: 팔미트산이 만들어질 수 있는 간 (Roncari, (1974) *Can. J. Biochem.*, 52:221-230) 및 C_{10}-C_{14} 지방산이 만들어질 수 있는 유즙 분비 유선 (Thompson, et al., (1985) *Pediatr. Res.*, 19:139-143).

[1070] 지방산은 아세틸-CoA로부터 세포질 내에서 합성될 수 있다. 아세틸-CoA는 피루베이트 디하이로데나제 (PDH)에 의해 피루베이트로부터 그리고 미토콘드리아 내 지방산의 β-산화에 의하여 생성될 수 있다. "시트레이트 셔틀(citrate shuttle)"은 미토콘드리아로부터 세포질로 아세틸-CoA를 수송할 수 있다. 아세틸-CoA는 옥살로아세테이트와 반응하여 시트레이트를 생산할 수 있으며, 트리카복실레이트 트랜스로카제는 미토콘드리아로부터 사이토졸로 시트레이트를 수송할 수 있다. 세포질 내에서, 시트레이트는 ATP-시트레이트 리아제에 의해 촉매될 수 있는 반응인, 옥살로아세테이트와 아세틸-CoA로 다시 분할될 수 있다. 옥살로아세테이트는 미토콘드리아 내로의 재진입을 위한 피루베이트로 다시 전환될 수 있다.

[1071] 아세틸-CoA는 말로닐-CoA로 전환될 수 있다. 아세틸-CoA 카복실라제 (ACC)는 아세틸-CoA의 말로닐-CoA로의 카복실화를 촉매할 수 있는 복합 다중기능적인 비오틴-함유 효소 시스템이다. 이러한 전환은 지방산 합성에 있어서의 비가역적이고 속도-제한적인 단계이다. ACC는 다음의 3가지 기능을 수행할 수 있다: 비오틴 카복실 운반 단백질, 비오틴 카복실라제 및 카복실트랜스퍼라제. 치환기(보조인자)인 비오틴의 ATP-의존적 카복실화에 이어 카복실기의 아세틸-CoA로의 이동이 뒤따를 수 있다.

[1072] HCO_3^- + ATP + 아세틸-CoA -> ADP + P_i + 말로닐-CoA

[1073] 2가지 상이한 유전자 *ACC-알파*(또한 *ACC*, *ACAC*, *ACC1*, *ACCA*, 및 *ACACA*로 알려져 있음)에 의해 인코딩되는 2가지 ACC 형태, 알파 및 베타가 있으며, 지질생성 조직 내에 고도로 풍부한 단백질을 인코딩할 수 있다. 서열이 상이한 다수의 대체 삽입된 전사 변이 및 인코딩하는 다른 아이소폼(isoform)이 이러한 유전자에 대해 밝혀져 왔다. *ACC-베타*(또한 *ACC2*, *ACCB*, *HACC275*, 및 *ACACB*로 알려져 있음)는 미토콘드리아에 의한 지방산 흡수 및 산화에 있어 속도-제한 단계인 카르니틴-팔미토일-CoA 트랜스퍼라제 I를 억제하는 말로닐-CoA의 능력에 의하여 지방산 산화를 제어하는 것으로 여겨지는 단백질을 인코딩할 수 있다. ACC-베타는 지방산 생합성보다는 지방산 산화의 조절에 관련될 수 있다. 2가지 ACC-베타 아이소폼의 존재에 대한 증거가 있다.

[1074] ACC는 표적화된 세린 잔기의 인산화/탈인산화에 의해 조절될 수 있다. 예를 들어, AMP-활성화된 키나제(AMPK)가 ACC를 인산화할 수 있으며, 이러한 인산화는 말로닐-CoA를 생산하는 ACC의 능력을 억제할 수 있다. ACACA 상에서, AMPK는 Ser79, Ser1200 및 Ser1215를 인산화할 수 있다 (Park S.H. et al. (2002) *J. Appl. Physiol.* 92:2475-82). AMPK는 ACACB 상에서 Ser218을 인산화할 수 있다 (Hardie D.G. (1992) *Biochem. Biophys. Acta* 1123:231-8). 또한, cAMP-의존적 단백질 키나제(Protein Kinase A, 또는 PKA)는 ACC를 인산화할 수 있다.

[1075] ACC는 시트레이트 또는 팔미토일-CoA에 의한 알로스테릭 형질전환에 의해 조절될 수 있다. 예를 들어, 시트레이트는 양성 작동체(즉, 시트레이트는 알로스테릭적으로 ACC를 활성화할 수 있음)일 수 있다. 시트레이트 농도는 크렙 사이클(Krebs Cycle)에 들어가는 적당한 아세틸-CoA가 존재할 때 높을 수 있다. 그 다음 과량의 아세틸-CoA는 말로닐-CoA를 통해 지방산으로 전환될 수 있다. 팔미토일-CoA는 음성 작동체일 수 있다. 지방산 합성효소

(FASN)의 생성물인 팔미토일-CoA는 ACC의 비활성 구조(conformation)를 촉진할 수 있으며, 이는 말로닐-CoA의 생성을 감소시킬 수 있다 (피드백 억제 과정). AMP는 말로닐-CoA의 이용가능성을 조절함으로써 지방산 합성을 조절할 수 있다. 수용체를 바인딩하는 인슐린은 ACC를 탈인산화하도록 포스파타제를 활성화할 수 있으며, 이는 억제 효과를 제거할 수 있다.

[1076] 지방산 합성효소 유전자(또한 FAS, OA-519, SDR27X1; MGC14367; MGC15706; FASN으로 알려져 있음)는 지방산 합성에 관련이 있다. 이러한 유전자에 의해 인코딩되는 효소는 지방산 생합성에서 역할을 할 수 있는, 각각 다른 효소 활성을 갖는 다중 도메인을 갖는 대략 272 kDa의 다중기능적인 단백질이다. FASN은 DADPH의 존재 하에서 아세틸-CoA 및 말로닐-CoA로부터 장쇄 포화 지방산으로의 팔미테이트의 합성을 촉매할 수 있다. 몇몇의 암 세포주에서, FASN 단백질은 에스트로겐 수용체-알파(ER-알파)와 융합되어 있는 것으로 확인되었으며, 이때 FASN의 N-말단은 ER-알파의 C-말단과 프레임 내(in-frame) 융합된다.

[1077] FASN 단백질은 동일한 서브유닛의 다이머로서 사이토졸 내에 존재할 수 있다. FASN은 N-말단 부분 내 3개의 촉매 도메인(-케토아실 합성효소(KS), 말로닐/아세틸트랜스퍼라제(MAT), 및 디하이드라제(DH))으로 이루어진다. N-말단 부분은 4개의 C-말단 도메인(에노일 리덕타제(ER), -케토아실 리덕타제(KR), 아실 운반 단백질 (ACP), 및 티오에스터라제(TE))으로부터 약 600개의 아미노산의 코어 영역에 의해 분리되어 있다. 포유동물 지방산 합성효소의 결정 구조가 보고된바 있다 (Maier T. et al. (2008) *Science* 321: 1315-1322). FASN의 각각의 촉매 도메인은 본 발명의 바이러스 감염을 치료하는 방법에서 표적화될 수 있다.

[1078] 지방산 합성의 효소적 단계는 탈카르복실화 축합, 환원, 탈수, 및 또 다른 환원을 포함할 수 있으며, 포화된 아실 부분을 초래할 수 있다. NADPH는 환원 반응의 전자 공여체일 수 있다.

[1079] <u>항바이러스 활성</u>

[1080] 다양한 양태에서, 본 발명은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI)의 화합물 또는 표 1에 제공된 바와 같은 화합물의 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 대상의 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[1081] 다양한 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[1082] 본 발명은 숙주의 지방산 합성 경로를 표적하고, 특히 지방산 합성효소의 활성을 조절함으로써 임의의 바이러스 감염을 치료하는 방법을 고려한다. 예를 들어, 본 발명은 인플루엔자 감염, 아데노바이러스 감염, 호흡기 세포융합 바이러스 감염, 폭스바이러스 감염, 척수성 소아마비 감염, C형 간염 감염, 황열 감염, 뎅기열 감염, 리노바이러스 감염 등을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[1083] 다양한 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 하나 이상의 화합물을 대상에게 투여함으로써 C형 간염 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 대상의 FASN 경로 조절시, C형 간염 감염이 치료된다. FASN의 발현은 이들 세포가 HCV로 감염될 경우 인간 간암 세포주 Huh7에서 상향조절되는 것으로 나타났다. FASN 억제제로 FASN 생산을 억제하는 것은 HCV의 생산을 감소시켰다. 따라서, 본 발명의 화합물을 대상에게 투여한다 (Yang, W. et al. (2008) *Hepatology* 48(5):1396-1403). **실시예**에서 FASN 억제가 HCV의 억제와 상관관계가 있음을 입증한다.

[1084] 특정한 양태에서, 바이러스 감염을 억제하는 방법은 시험관 내에서 수행될 수 있다. 다른 양태에서, 바이러스 감염을 억제하는 방법은 생체 내에서 수행될 수 있다.

[1085] 특정한 양태에서, 본 발명의 화합물은 바이러스 감염 치료시 다른 항바이러스 치료와 조합하여 사용될 수 있다.

[1086] 다양한 양태에서, 바이러스 감염은 인간 황열 감염이다. 다른 양태에서, 바이러스 감염은 인간 C형 간염 감염이다. 또 다른 양태에서, 바이러스 감염은 인간 리노바이러스 감염이다.

[1087] 다양한 양태에서, 본 발명의 화합물은 임의의 과다 바이러스에 의한 동물 대상, 예컨대 인간의 감염의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[1088] 특정한 양태에서, 본 발명의 화합물은 호흡기 바이러스에 의한 숙주의 억제를 위해 사용될 수 있다. 호흡기 바이러스는 공기매개 비말(airborne droplet) 또는 코 분비물에 의해 가장 흔하게 전염되며 광범위 질환으로 이어질 수 있다. 호흡기 바이러스는 호흡기 세포융합 바이러스(RSV), 인플루엔자 바이러스, SARS와 같은 코로나바이러스, 아데노바이러스, 파라인플루엔자 바이러스 및 리노바이러스(HRV)를 포함한다.

[1089] 일 양태에 따르면, 본 발명은 HRV에 의한 감염을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 리노바이러스 속은 피코르나비리다에(*Picornaviridae*)과 바이러스의 구성원이다. 상기 과 내의 속으로는 엔테로바이러스(*Enterovirus*), 리노바이러스, 카르디오바이러스(*Cardiovirus*), 아프토바이러스(*Aphthovirus*), 헤파토바이러스(*Hepatovirus*), 파레코바이러스(*Parechovirus*), 에르보바이러스(*Erbovirus*), 코부바이러스(*Kobuvirus*), 테쇼바이러스(*Teschovirus*) 속을 포함한다. 인간 리노바이러스(HRV)는 인간을 감염시키고 일반적인 감기를 야기할 수 있는 가장 흔한 바이러스를 포함한다. HRV는 자연에서 용해성(lytic)이다. 리노바이러스는 7.2 내지 8.5 kb의 길이의 단일-가닥 포지티브 센스 RNA 게놈을 갖는다. 이들 게놈의 5' 말단에, 포유동물 mRNA와 유사하게, 3' 폴리-A 테일이 또한 존재한다. 바이러스 RNA의 5'-말단 UMP가 작은 바이러스 단백질 VPg에 공유 결합된다 (Paul AV, et al. *Nature* 1998, 393(6682):280-284). 5'UTR은 2개의 구조 요소를 포함한다. 하나는 플러스-스트랜드 RNA 합성, 및 번역으로부터 복제로의 스위칭 과정과 관련되는 5'-클로버잎 구조이다 (Huang H, et al. *Biochemistry* 2001, 40(27):8055-8064). 다른 하나는 폴리단백질의 번역을 촉진하는 내부 리보좀 진입 부위(internal ribosomal entry site, IRES)이다. 또한, 종-특이적 내부 *시*스-작용(*cis*-acting) 복제 요소(*cre*)가 인간 엔테로바이러스(HEV), HRV-A 및 HRV-B에서 확인되었다 (Gerber K, Wimmer E, Paul AV, *J Virol* 2001, 75(22):10979-10990). 바이러스 입자는 그 자체로 외피를 갖지(enveloped) 않으며 20면체의 구조이다. 리노바이러스는 또한 33-35℃ 사이의 온도에서 가장 잘 자란다. 이들은 또한 산성 환경에 민감하다.

[1090] HRV 바이러스 단백질은 단일의 긴 폴리펩티드로서 전사되며, 이는 바이러스의 구조 및 비구조 단백질로 분할된다. 리노바이러스는 4개의 바이러스 단백질 VP1, VP2, VP3 및 VP4를 포함하는 캡시드로 이루어진다 (Rossmann M, et al. 1985 *Nature* 317(6033):145-53; Smith T, et al. 1986, *Science* 233 (4770): 1286-93). 이성체의 뉴클레오캡시드는 22-40 nm의 직경을 갖는다. VP1, VP2 및 VP3는 단백질 캡시드의 주요 부분을 형성한다. 훨씬 더욱 작은 VP4 단백질은 더욱 연장된 구조를 가지며 캡시드와 RNA 게놈 사이의 경계면에 놓인다. 20면체로 조립되는 각각의 이들 단백질의 60종의 복제물이 있다. VP1-VP3의 외부 영역에 놓이는 에피토프를 표적하는 인간 항체는 HRV에 대한 면역 반응에서 역할을 한다.

[1091] HRV는 2가지 일반적인 전파 방식을 갖는다: 1) 호흡기 비말의 에어로졸을 통하는 방식, 및 2) 직접적인 사람 대 사람의 접촉을 포함하는 오염된 표면으로부터의 방식. 리노바이러스 진입의 일차적인 통로는 상부 호흡기관이다. 이후에, HRV는 호흡기 상피 세포 상의 CD54(Cluster of Differentiation 54) 수용체로도 알려져 있는 ICAM-1(Inter-Cellular Adhesion Molecule 1)에 결합한다. 바이러스가 복제되고 확산됨에 따라, 감염된 세포는 케모카인 및 사이토카인을 방출하고, 이는 결국 염증성 매개인자를 활성화시킨다. 감염은 리노바이러스가 호흡기관에 진입하고 15분 이내에 표면 수용체에 부착되면서 급속하게 일어난다. 잠복 기간은 일반적으로 증상이 발생하기 시작하기 전 8-10 시간이다. HRV는 인간 집단의 모든 연령 그룹에 걸쳐 가장 빈번한 감염 원인이다. 복제는 종종 상부 호흡기관에 제한되어 일반적인 감기와 같은 자기-제한적 질환(self-limited illness)을 초래한다. 그러나, HRV 감염은 또한 선재하는 기도 질환을 악화시키고 하부 호흡기관을 침범하며 심각한 합병증으로 이어질 수 있다.

[1092] 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 바이러스가 감염 또는 복제를 위하여 의존하는 경로를 표적함으로써 인플루엔자 바이러스에 의한 감염의 치료를 위하여 사용될 수 있다. 인플루엔자 바이러스는 오르토믹소비리다에(*Orthomyxoviridae*)과 바이러스에 속한다. 이러한 과는 또한 토고토(Thogoto) 바이러스 및 도리바이러스(Dhorivirus)를 포함한다. 인간 및 다른 종을 감염시키는, 몇몇의 형(type) 및 아형(subtype)의 알려져 있는 인플루엔자 바이러스가 있다. 인플루엔자 A형 바이러스는 사람, 조류, 돼지, 말, 물개(seal) 및 다른 동물을 감염시키나, 야생 조류가 이들 바이러스의 자연 숙주이다. 인플루엔자 A형 바이러스는 아형으로 나뉘고 바이러스 표면 상의 2개의 단백질에 기초하여 명명된다: 헤마글루티닌(HA) 및 뉴라미니다제(NA). 예를 들어, "H2N2 바이러스"는 HA 7 단백질 및 NA 2 단백질을 갖는 인플루엔자 A 아형을 의미한다. 유사하게, "H5N1" 바이러스는 HA 5 단백질 및 NA 1 단백질을 갖는다. 16개의 알려진 HA 아형 및 9개의 알려진 NA 아형이 있다. HA 및 NA 단백질의 다수의 상이한 조합이 가능하다. 단지 몇몇의 인플루엔자 A 아형(즉, H1N1, H1N2, 및 H3N2)이 현재 사람들 사이에서 일반적으로 돌고 있다. 다른 아형은 대부분 다른 동물 종에서 흔하게 발견된다. 예를 들어, H7N7 및 H3N8 바이러스는 말에서 질환을 야기하고, H3N8은 또한 최근에 개에서 질환을 야기하는 것으로 나타났다 (www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm 참조).

[1093] 인플루엔자 감염과 관련된 숙주 세포 단백질을 표적하는 항바이러스제는 고-위험군(병원 단위, 노인 보호 기관, 면역-억제된 개체)을 보호하기 위하여 사례별로 사용될 수 있다. 항바이러스제에 대한 잠재적인 사용은 조류 H5N1에 의해 야기되든지 또는 다른 인플루엔자 바이러스 균주에 의해 야기되든지 장래의 대유행(pandemic)의 확산 및 심각성을 제한하고자 하는 것이다. H5N1, H7N7, 및 H7N3 바이러스를 포함하는, 아형 H5 및 H7의 조류 인

플루엔자 A 바이러스는 높은 병원성과 관련되어 왔으며, 이들 바이러스로의 인간 감염은 경증 질환(H7N3, H7N7)으로부터 중증 및 치명적인 질환(H7N7, H5N1)에 이르기까지 다양하였다. 낮은 병원성 바이러스 감염으로 인한 인간 질환은, 인플루엔자-유사 질환에 대한 매우 경미한 증상(예를 들어, 결막염)을 포함하여, 보고되어 왔다. 인간을 감염시켜 온 낮은 병원성 바이러스의 예로는 H7N7, H9N2, 및 H7N2를 포함한다 (www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm 참조).

[1094] 인플루엔자 B 바이러스는 일반적으로 인간에서 발견되나 물개를 감염시킬 수 있다. 인플루엔자 A 바이러스와 달리, 이들 바이러스는 아형에 따라 분류되지 않는다. 인플루엔자 B 바이러스는 인간에 대한 이환율(morbidity) 및 사망율(mortality)을 야기할 수 있으나, 일반적으로 인플루엔자 A 바이러스보다 덜 심각한 유행(epidemic)과 관련이 있다. 비록 인플루엔자 B형 바이러스가 인간 유행병을 야기할 수 있을지라도, 이들은 대유행을 야기하지 않는다 (www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm 참조).

[1095] 인플루엔자 C형 바이러스는 인간에서 경미한 질환을 야기하고 유행 또는 대유행을 야기하지 않는다. 이들 바이러스는 또한 개 및 돼지를 감염시킬 수 있다. 이들 바이러스는 아형에 따라 분류되지 않는다 (www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm 참조).

[1096] 인플루엔자 바이러스는 세포 표면 수용체 특이성 및 세포 향성을 고려하였을 때 서로 다르나, 이들은 공통적인 진입 경로를 사용한다. 본 발명의 화합물은 유리하게는 더욱 광범위한 항바이러스 활성을 일으키는 다수의 바이러스에 공통적인 경로를 표적한다. 따라서, 본 화합물은 또한 유사한 경로를 사용하는 관련이 없는 바이러스에 대해서도 유용한 것으로 입증될 수 있다. 예를 들어, 본 작용제는 인플루엔자 바이러스 이외에 다수의 상이한 바이러스에 대해 기도 상피 세포를 보호할 수 있다.

[1097] 특정한 양태에서, 본 발명의 화합물은 아데노바이러스에 의한 감염의 치료에 사용될 수 있다. 대부분의 아데노바이러스는 일반적으로 호흡기 질환을 야기하며; 아데노바이러스 감염에 의해 야기된 호흡기 질환의 증상은 일반적인 감기 증상으로부터 폐렴, 크루프, 및 기관지염까지 다양하다. 손상된 면역 시스템을 갖는 환자는 특히 아데노바이러스 감염의 심각한 합병증에 민감하다. 제2차 세계 대전 중에 군인 사이에서 처음으로 인식된 급성 호흡기 질환(ARD)은 과밀(crowding)과 스트레스의 조건 중에 아데노바이러스 감염에 의해 야기될 수 있다. 아데노바이러스는 이중-가닥 DNA를 함유하는 중간-크기(90-100 nm)의 비-외피(nonenveloped) 20면체 바이러스이다. 인간 감염을 야기할 수 있는 49개의 면역학적으로 구별되는 형(6개의 아속: A 내지 F)이 있다. 아데노바이러스는 일반적으로 화학적 또는 물리적 작용제 및 불리한 pH 조건에 안정하며, 신체 외부에서의 연장된 생존을 허용한다. AD2 및 Ad5(C 종)와 같은 몇몇의 아데노바이러스는 감염성 진입을 위하여 클라트린 매개의 엔도사이토시스 및 마크로피노사이토시스(macropinocytosis)를 사용한다. Ad3(B 종)과 같은 다른 아데노바이러스는 감염성 진입을 위하여 디나민(dynamin) 의존적 엔도사이토시스 및 마크로피노사이토시스를 사용한다.

[1098] 특정한 양태에서, 본 발명의 화합물은 호흡기 세포융합 바이러스(RSV)에 의한 감염의 치료를 위하여 사용될 수 있다. RSV는 1살 이하의 유아 및 아동 사이에서 세기관지염 및 폐렴의 가장 흔한 원인이다. 질환은 대부분 종종 열, 콧물, 기침 및 때때로 가쁜 숨과 함께 시작된다. 이들의 초기 RSV 감염 중에, 25% 내지 40%의 유아 및 어린 아동은 세기관지염 또는 폐렴의 징후 또는 증상을 갖고, 0.5% 내지 2%는 입원을 필요로 한다. 대부분의 아동들은 8일 내지 15일에 질환으로부터 회복된다. RSV 감염으로 입원하는 대부분의 아동들은 6개월 이하이다. RSV는 또한 평생 동안 반복된 감염을 야기하며, 일반적으로 중간-내지-중증 감기-유사 증상과 결부되나; 중증의 하부 호흡기관 질환은 임의의 연령에서 발생할 수 있으며, 특히 노인 또는 손상된 심장, 폐, 또는 면역 시스템을 갖는 이들 사이에서 발생할 수 있다. RSV는 네거티브-센스의 외피를 갖는 RNA 바이러스이다. 비리온은 형태 및 크기(120 내지 300 nm의 평균 직경)에 있어 다양하며, 환경에 불안정하고(환경적인 표면에서 단지 수시간 생존함), 비누 및 물 및 살균제로 쉽게 비활성화될 수 있다.

[1099] 특정한 양태에서, 본 발명의 화합물은 인간 파라인플루엔자 바이러스(HPIV)에 의한 감염의 치료를 위해 사용될 수 있다. HPIV는 어린 아이의 하부 호흡기관 질환의 흔한 원인으로서 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV)에 이어 두번째이다. RSV와 유사하게, HPIV는 평생 동안 반복된 감염을 야기할 수 있으며, 일반적으로 상부 호흡기관 질환(예를 들어, 감기 및/또는 인후염)으로 나타난다. HPIV는 또한 특히 노인, 및 손상된 면역 시스템을 갖는 환자 사이에서, 반복 감염되는 심각한 하부 호흡기관 질환(예를 들어, 폐렴, 기관지염 및 세기관지염)을 야기할 수 있다. 4종의 HPIV 각각은 상이한 임상적 및 역학적 특징을 갖는다. HPIV-1 및 HPIV-2의 가장 구별되는 임상적 특징은 크루프(즉, 후두기관 기관지염)이고; HPIV-1은 아동의 크루프의 주요한 원인인 반면 HPIV-2는 덜 자주 발견된다. HPIV-1 및 -2 모두 다른 상부 및 하부 호흡기관 질환을 야기할 수 있다. HPIV-3은 더욱 흔히 세기관지염 및 폐렴과 관련된다. HPIV-4는 드물게 발견되며, 이는 아마도 이것이 중증 질병을 야기할 가능성이 덜하

기 때문이다. HPIV의 잠복 기간은 일반적으로 1 내지 7일이다. HPIV는 이들의 표면 상에 융합 및 헤마글루티닌-뉴라미니다제 당단백질 "스파이크(spike)"를 갖는, 네거티브-센스의 단일-가닥 RNA 바이러스이다. HPIV의 4개의 혈청형의 형(1 내지 4) 및 2개의 아형(4a 및 4b)이 있다. 비리온은 크기(150 내지 300 nm의 평균 직경) 및 형태에 있어 다양하며, 환경에 불안정하고(환경적 표면 상에서 수시간 생존함), 비누 및 물로 쉽게 비활성화된다.

[1100] 다양한 양태에서, 본 발명의 화합물은 코로나바이러스에 의한 감염의 치료를 위하여 사용될 수 있다. 코로나바이러스는 코로나비리다에(Coronaviridae)과에 속하는 동물 바이러스의 속이다. 코로나바이러스는 포지티브-센스 단일-가닥의 RNA 게놈 및 나선형 대칭을 갖는 외피를 갖는 바이러스이다. 코로나바이러스의 게놈 크기는 대략 16 내지 31 킬로베이스의 범위이고, RNA 바이러스로서 이례적으로 크다. "코로나바이러스"의 명칭은 왕관을 의미하는 라틴어 코로나로부터 유래하며, 이는 상기 바이러스 외피가 전자 현미경 하에서 작은 구근 모양 구조의 특징적인 고리에 의해 왕관을 쓴 것처럼 보이기 때문이다. 이러한 형상은 바이러스 표면에 거주하고 숙주 향성(host tropism)을 결정하는 단백질인, 바이러스 스파이크 페플로머에 의해 사실상 형성된다. 코로나바이러스는 한벌(nest)을 의미하는 라틴어 니두스(nidus)로 명명되는, 니도비랄레스(Nidovirales) 목으로 분류되며, 이는 이러한 목의 모든 바이러스가 감염 동안 서브게놈의 mRNA의 3' 공통-말단의(co-terminal) 네스티드 세트(nested set)를 생산하기 때문이다. 모든 코로나바이러스의 전체적인 구조에 기여하는 단백질은 스파이크, 외피, 막 및 뉴클레오캡시드이다. SARS의 특별한 경우에, S 상의 정의된 수용체-결합 도메인이 안지오텐신-전환 효소 2인 세포 수용체에 대한 바이러스의 부착을 매개한다.

[1101] 본 발명은 숙주 내 지방산 합성 경로를 표적하고, 특히 지방산 합성효소의 활성을 조절함으로써 임의의 바이러스 감염을 치료하는 방법을 고려한다. 예를 들어, 본 발명 방법은 아벨손(Abelson) 백혈병 바이러스, 아벨손 마우스 백혈병 바이러스, 아벨손스 바이러스, 급성 후두기관 기관지염 바이러스, 아데라이드 리버(Adelaide River) 바이러스, 아데노(Adeno) 관련 바이러스 그룹, 아데노바이러스, 아프리카 마역(African horse sickness) 바이러스, 아프리카 돼지 열 바이러스, AIDS 바이러스, 알루티안 밍크 질환 파르보바이러스(Aleutian mink disease parvovirus), 알파레트로바이러스(Alpharetrovirus), 알파바이러스, ALV 관련 바이러스, 아마파리(Amapari) 바이러스, 아프토바이러스(Aphthovirus), 아쿠아레오바이러스(Aquareovirus), 아르보바이러스(Arbovirus), 아르보바이러스 C, 아르보바이러스 그룹 A, 아르보바이러스 그룹 B, 아레나바이러스(Arenavirus) 그룹, 아르헨티나 출혈 열 바이러스, 아르헨티나 출혈 열 바이러스, 아르테리바이러스(Arterivirus), 아스트로바이러스(Astrovirus), 아텔린 헤르페스바이러스(Ateline herpesvirus) 그룹, 아우제즈키스 질환(Aujezky's disease) 바이러스, 아우라(Aura) 바이러스, 아우스덕 질환(Ausduk disease) 바이러스, 오스트레일리아 박쥐 리사바이러스(Australian bat lyssavirus), 아비아데노바이러스(Aviadenovirus), 조류 적아세포증 바이러스, 조류 감염성 기관지염 바이러스, 조류 백혈병 바이러스, 조류 류코시스(leukosis) 바이러스, 조류 림프종증 바이러스, 조류 골수아세포종(myeloblastosis) 바이러스, 조류 파라믹소바이러스, 조류 뉴모엔세팔리티스(pneumoencephalitis) 바이러스, 조류 망상내피증(reticuloendotheliosis) 바이러스, 조류 육종 바이러스, 조류 C형 레트로바이러스 그룹, 아비헤파드나바이러스(Avihepadnavirus), 아비폭스바이러스(Avipoxvirus), B 바이러스, B19 바이러스, 바반키(Babanki) 바이러스, 비비(baboon) 헤르페스바이러스, 바쿨로바이러스(baculovirus), 바마 포레스트(Barmah Forest) 바이러스, 바바루(Bebaru) 바이러스, 베리마흐(Berrimah) 바이러스, 베타레트로바이러스, 비르나나바이러스(Birnavirus), 비트너(Bittner) 바이러스, BK 바이러스, 블랙 크리크 카날(Black Creek Canal) 바이러스, 청설병 바이러스, 볼리비아 출혈 열 바이러스, 보마 질환(Boma disease) 바이러스, 보더병 양 바이러스(border disease of sheep virus), 보르나(borna) 바이러스, 소(bovine) 알파헤르페스바이스 1, 소 알파헤르페스바이러스 2, 소 코로나바이러스, 소 유행열(ephemeral fever) 바이러스, 소 면역결핍 바이러스, 소 백혈병 바이러스, 소 류코시스 바이러스, 소 맘밀리티스(mammillitis) 바이러스, 소 파필로마바이러스(papillomavirus), 소 구진성 구내염 바이러스, 소 파르보바이러스(parvovirus), 소 세포융합 바이러스, 소 C형 온코바이러스(oncovirus), 소 바이러스성 설사 바이러스, 부기 크리크(Buggy Creek) 바이러스, 총알 모양 바이러스 그룹, 분얌웨라(Bunyamwera) 바이러스 수퍼그룹, 분야바이러스(Bunyavirus), 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma) 바이러스, 브왐바 열(Bwamba Fever) 바이러스, CA 바이러스, 칼리시바이러스(Calicivirus), 캘리포니아 뇌염 바이러스, 캐멀폭스(camelpox) 바이러스, 카나리폭스(canarypox) 바이러스, 개과(canid) 헤르페스바이러스, 개(canine) 코로나바이러스, 개 디스템퍼(distemper) 바이러스, 개 헤르페스바이러스, 개 미누트(minute) 바이러스, 개 파르보바이러스, 카노 델가디토(Cano Delgadito) 바이러스, 염소(caprine) 관절염 바이러스, 염소 뇌염 바이러스, 염소 헤르페스 바이러스, 카프리폭스(Capripox) 바이러스, 카디오바이러스(Cardiovirus), 카비드(caviid) 헤르페스바이러스 1, 세르코피테시드(Cercopithecid) 헤르페스바이러스 1, 세르코피테신(cercopithecine) 헤르페스바이러스 1, 세르코피테신 헤르페스바이러스 2, 칸디푸라(Chandipura) 바이러스, 찬구이놀라(Changuinola) 바이러스, 얼룩메기(channel

catfish) 바이러스, 샤를빌(Charleville) 바이러스, 치킨폭스 바이러스, 치쿤군야(Chikungunya) 바이러스, 침팬지 헤르페스바이러스, 처브 레오바이러스(chub reovirus), 첨 살몬(chum salmon) 바이러스, 코칼(Cocal) 바이러스, 코호 살몬 레오바이러스(Coho salmon reovirus), 성교 발진 바이러스, 콜로라도 진드기 열 바이러스, 콜티바이러스(Coltivirus), 콜럼비아 SK 바이러스, 일반 감기 바이러스, 전염성 농포가진(eethyma) 바이러스, 전염성 농포 피부염 바이러스, 코로나바이러스, 코리파타(Corriparta) 바이러스, 코리자(coryza) 바이러스, 카우폭스(cowpox) 바이러스, 쿡사키 바이러스, CPV(세포질 다각체병 바이러스), 크리켓(cricket) 마비 바이러스, 크리미안-콩고 대출혈 열 바이러스, 크루프 관련 바이러스, 크립토바이러스(Cryptovirus), 사이포바이러스(Cypovirus), 사이토메갈로바이러스(Cytomegalovirus), 사이토메갈로바이러스 그룹, 세포질 다각체병 바이러스, 사슴(deer) 파필로마바이러스, 델타레트로바이러스, 뎅기 바이러스, 덴소바이러스(Densovirus), 디펜도바이러스(Dependovirus), 도리 바이러스, 디플로마(diploma) 바이러스, 드로소필라(Drosophila) C 바이러스, 오리(duck) B형 간염 바이러스, 오리 간염 바이러스 1, 오리 간염 바이러스 2, 두오바이러스(duovirus), 두벤하게(Duvenhage) 바이러스, 날개 불구 바이러스(Deformed wing virus, DWV), 동양 말 뇌염(eastern equine encephalitis) 바이러스, 동양 말 뇌척수염 바이러스, EB 바이러스, 에볼라(Ebola) 바이러스, 에볼라-유사 바이러스, 에코(echo) 바이러스, 에코바이러스, 에코바이러스 10, 에코바이러스 28, 에코바이러스 9, 엑트로멜리아(ectromelia) 바이러스, EEE 바이러스, EIA 바이러스, EIA 바이러스, 뇌염 바이러스, 뇌척수염 그룹 바이러스, 뇌척수염 바이러스, 엔테로바이러스, 효소 향상 바이러스(enzyme elevating virus), 효소 향상 바이러스(LDH), 유행성 출혈 열 바이러스, 가축유행성(epizootic) 출혈 질환 바이러스, 엡스테인-바(Epstein-Barr) 바이러스, 말과(equid) 알파헤르페스바이러스 1, 말과 알파헤르페스바이러스 4, 말과 헤르페스바이러스 2, 말(equine) 유산 바이러스, 말 동맥염 바이러스, 말 뇌염 바이러스, 말 감염성 빈혈 바이러스, 말 홍역바이러스, 말 리노뉴모니티스 바이러스, 말 리노바이러스, 이유베난구(Eubenangu) 바이러스, 유럽 엘크 파필로마바이러스, 유럽 돼지 열 바이러스, 에버글레이즈(Everglades) 바이러스, 이요크(Eyach) 바이러스, 고양이과(felid) 헤르페스바이러스 1, 고양이(feline) 칼리시바이러스, 고양이 섬유육종 바이러스, 고양이 헤르페스바이러스, 고양이 면역결핍 바이러스, 고양이 감염성 복막염 바이러스, 고양이 백혈병/육종 바이러스, 고양이 백혈병 바이러스, 고양이 전백혈구감소증(panleukopenia) 바이러스, 고양이 파르보바이러스, 고양이 육종 바이러스, 고양이 세포융합 바이러스, 필로바이러스(Filovirus), 플랑드르(Flanders) 바이러스, 플라비바이러스(Flavivirus), 구제역(foot and mouth disease) 바이러스, 포트 모르간(Fort Morgan) 바이러스, 포 코너스 한타바이러스(Four Corners hantavirus), 가금 아데노바이러스 1, 폴폭스(fowlpox) 바이러스, 프렌드 바이러스, 감마레트로바이러스, GB 간염 바이러스, GB 바이러스, 독일 홍역 바이러스, 제타(Getah) 바이러스, 긴팔원숭이 영장류 백혈병 바이러스, 선열 바이러스, 고트폭스(goatpox) 바이러스, 골든 샤이너(golden shinner) 바이러스, 고노메타(Gonometa) 바이러스, 거위 파르보바이러스, 과립증 바이러스, 그로스 바이러스(Gross' virus), 땅다람쥐 B형 간염 바이러스, 그룹 A 아르보바이러스, 구아나리토(Guanarito) 바이러스, 기니 피그 사이토메갈로바이러스, 기니 피그 C형 바이러스, 한타안(Hantaan) 바이러스, 한타바이러스, 하드 캄(hard clam) 레오바이러스, 산토끼 섬유종 바이러스, HCMV (인간 사이토메갈로바이러스), 헴흡착(hemadsorption) 바이러스 2, 일본의 헤마글루티네이팅 바이러스, 출혈 열 바이러스, 헨드라(hendra) 바이러스, 헤니파바이러스(Henipaviruse), 헤파드나바이러스(Hepadnavirus), A형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스 그룹, C형 간염 바이러스, D형 간염 바이러스, 델타 간염 바이러스, E형 간염 바이러스, F형 간염 바이러스, G형 간염 바이러스, nonA nonB 간염 바이러스, 간염 바이러스, 간염 바이러스(비인간), 헤파토엔세팔로미엘리티스(hepatoencephalomyelitis) 레오바이러스 3, 헤파토바이러스(Hepatovirus), 백로과(heron) B형 간염 바이러스, 헤르페스 B 바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스 1, 헤르페스 심플렉스 바이러스 2, 헤르페스바이러스, 헤르페스바이러스 7, 헤르페스바이러스 아텔레스(Herpesvirus ateles), 헤르페스바이러스 호미니스(Herpesvirus hominis), 헤르페스바이러스 인펙션(Herpesvirus infection), 헤르페스바이러스 사이미리(Herpesvirus saimiri), 헤르페스바이러스 수이스(Herpesvirus suis), 헤르페스바이러스 바리셀라에(Herpesvirus varicellae), 하이랜즈 제이(Highlands J) 바이러스, 히레임 라브도바이러스(Hirame rhabdovirus), 돼지 콜레라 바이러스, 인간 아데노바이러스 2, 인간 알파헤르페스바이러스 1, 인간 알파헤르페스바이러스 2, 인간 알파헤르페스바이러스 3, 인간 B 림포트로픽(lymphotropic) 바이러스, 인간 베타헤르페스바이러스 5, 인간 코로나바이러스, 인간 사이토메갈로바이러스 그룹, 인간 포에미(foamy) 바이러스, 인간 감마헤르페스바이러스 4, 인간 감마헤르페스바이러스 6, 인간 A형 간염 바이러스, 인간 헤르페스바이러스 1 그룹, 인간 헤르페스바이러스 2 그룹, 인간 헤르페스바이러스 3 그룹, 인간 헤르페스바이러스 4 그룹, 인간 헤르페스바이러스 6, 인간 헤르페스바이러스 8, 인간 면역결핍 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스 1, 인간 면역결핍 바이러스 2, 인간 파필로마바이러스, 인간 T 세포 백혈병 바이러스, 인간 T 세포 백혈병 바이러스 I, 인간 T 세포 백혈병 바이러스 II, 인간 T 세포 백혈병 바이러스 III, 인간 T 세포 림프종 바이러스 I, 인간 T 세포 림프종 바이러스 II, 인간 T 세포 림포트로픽 바이러스 1형, 인간 T 세포 림포

트로픽 바이러스 2형, 인간 T 림포트로픽 바이러스 I, 인간 T 림포트로픽 바이러스 II, 인간 T 림포트로픽 바이러스 III, 이치노바이러스(Ichnovirus), 유아 위장염 바이러스, 감염성 소 비강 기관염 바이러스, 감염성 혈액 생성 괴사(haematopoietic necrosis) 바이러스, 감염성 췌장 괴사 바이러스, 인플루엔자 바이러스 A, 인플루엔자 바이러스 B, 인플루엔자 바이러스 C, 인플루엔자 바이러스 D, 인플루엔자 바이러스 pr8, 곤충 무지개 바이러스, 곤충 바이러스, 이리도바이러스, 일본 B 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, JC 바이러스, 주닌(Junin) 바이러스, 카포시 육종-관련 헤르페스바이러스, 카메로보(Kemerovo) 바이러스, 킬햄스 래트(Kilham's rat) 바이러스, 클라마트(Klamath) 바이러스, 콜론고(Kolongo) 바이러스, 한국 출혈 열 바이러스, 쿰바(kumba) 바이러스, 키사누르 포레스트 질환(Kysanur forest disease) 바이러스, 키질라가흐(Kyzylagach) 바이러스, 라 크로세(La Crosse) 바이러스, 락틱 디하이드로게나제 상승(lactic dehydrogenase elevating) 바이러스, 락틱 디하이드로게나제 바이러스, 라고스(Lagos) 박쥐 바이러스, 랑구르(Langur) 바이러스, 라핀(lapine) 파르보바이러스, 라사(Lassa) 열 바이러스, 라사 바이러스, 잠복성 래트 바이러스, LCM 바이러스, 리키(Leaky) 바이러스, 렌티바이러스(Lentivirus), 레포리폭시이루스(Leporipoxyirus), 백혈병 바이러스, 류코바이러스(leukovirus), 결절 피부병 바이러스, 림프선장애 관련 바이러스, 림포크립토바이러스(Lymphocryptovirus), 림프구성 맥락 수막염 바이러스, 림프증식 질환 바이러스 그룹, 마추포(Machupo) 바이러스, 매드 이치(mad itch) 바이러스, 포유동물 B형 온코바이러스 그룹, 포유동물 B형 레트로바이러스, 포유동물 C형 레트로바이러스 그룹, 포유동물 D형 레트로바이러스, 유방 종양 바이러스, 마푸에라(Mapuera) 바이러스, 마르부르그(Marburg) 바이러스, 마르브루그-유사 바이러스, 매송 화이자(Mason Pfizer) 원숭이 바이러스, 마스타데노바이러스(Mastadenovirus), 마야로(Mayaro) 바이러스, ME 바이러스, 홍역 바이러스, 메낭글(Menangle) 바이러스, 멩고(Mengo) 바이러스, 멩고바이러스, 미들부르그(Middelburg) 바이러스, 밀커스 노듈(milkers nodule) 바이러스, 밍크 장염 바이러스, 마우스의 미누트(minute) 바이러스, MLV 관련 바이러스, MM 바이러스, 모콜라(Mokola) 바이러스, 몰루스시폭스바이러스(Molluscipoxvirus), 몰루스컴 컨타지오섬(Molluscum contagiosum) 바이러스, 원숭이 B 바이러스, 멍키폭스 바이러스, 모노네가비레일스(Mononegavirales), 모빌리바이러스(Morbillivirus), 마운트 엘곤(Mount Elgon) 박쥐 바이러스, 마우스 사이토메갈로바이러스, 마우스 뇌척수염 바이러스, 마우스 간염 바이러스, 마우스 K 바이러스, 마우스 백혈병 바이러스, 마우스 유방 종양 바이러스, 마우스 미누트 바이러스, 마우스 폐렴 바이러스, 마우스 척수성 소아마비 바이러스, 마우스 폴리오마바이러스(polyomavirus), 마우스 육종 바이러스, 마우스 폭스 바이러스, 모잠비크(Mozambique) 바이러스, 무캄보(Mucambo) 바이러스, 점막 질환 바이러스, 유행성 이하선염 바이러스, 쥐과(murid) 베타헤르페스바이러스 1, 쥐과 사이토메갈로바이러스 2, 쥐과 사이토메갈로바이러스 그룹, 쥐과 뇌척수염 바이러스, 쥐과 간염 바이러스, 쥐과 백혈병 바이러스, 쥐과 결절 유도(nodule inducing) 바이러스, 쥐과 폴리오마바이러스, 쥐과 육종 바이러스, 뮤로메갈로바이러스(Muromegalovirus), 뮤레이 밸리(Murray Valley) 뇌염 바이러스, 점액종 바이러스, 믹소바이러스(Myxovirus), 다형 믹소바이러스, 믹소바이러스 파로티티디스(Myxovirus parotitidis), 나이로비 양 질환 바이러스, 나이로바이러스, 나니르나바이러스(Nanirnavirus), 나리바(Nariva) 바이러스, 뉴모(Ndumo) 바이러스, 니틀링(Neethling) 바이러스, 넬손 베이(Nelson Bay) 바이러스, 향신경성 바이러스, 뉴 월드 아레나바이러스(New World Arenavirus), 신생아 폐렴 바이러스, 뉴캐슬 질환 바이러스, 니파(Nipah) 바이러스, 비세포병원성 바이러스, 노워크(Norwalk) 바이러스, 핵다각체병 바이러스 (NPV), 니플 넥(nipple neck) 바이러스, 오뇽뇽(O'nyong'nyong) 바이러스, 옥켈보(Ockelbo) 바이러스, 종양 형성 바이러스, 종양 형성 바이러스유사 입자, 온코나바이러스(oncornavirus), 오르비바이러스(Orbivirus), Orf 바이러스, 오로포우체(Oropouche) 바이러스, 오르토헤파드나바이러스(Orthohepadnavirus), 오르토믹소바이러스, 오르토폭스바이러스, 오르토레오바이러스, 오룬고(Orungo), 양(ovine) 파필로마바이러스, 양 카타르(catarrhal) 열 바이러스, 올빼미 원숭이 헤르페스바이러스, 팔얌(Palyam) 바이러스, 파필로마바이러스, 파필로마바이러스 실빌라기(Papillomavirus sylvilagi), 파포바바이러스(Papovavirus), 파라인플루엔자 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스 1형, 파라인플루엔자 바이러스 2형, 파라인플루엔자 바이러스 3형, 파라인플루엔자 바이러스 4형, 파라믹소바이러스, 파라폭스바이러스, 파라백시니아(paravaccinia) 바이러스, 파르보바이러스(Parvovirus), 파르보바이러스 B19, 파르보바이러스 그룹, 페스티바이러스(Pestivirus), 플레보바이러스(Phlebovirus), 바다범 디스템퍼 바이러스, 피코드나바이러스(Picodnavirus), 피코르나바이러스(Picornavirus), 돼지 사이토메갈로바이러스-피죤폭스 바이러스, 피리(Piry) 바이러스, 픽수나(Pixuna) 바이러스, 마우스의 폐렴 바이러스, 뉴모바이러스(Pneumovirus), 척수성 소아마비 바이러스, 폴리오바이러스, 폴리드나바이러스, 다면체 바이러스, 폴리오마 바이러스, 폴리오마바이러스, 폴리오마바이러스 보비스(Polyomavirus bovis), 폴리오마바이러스 세르코피테시(Polyomavirus cercopitheci), 폴리오마바이러스 호미니스(Polyomavirus hominis) 2, 폴리오마바이러스 마카카에(Polyomavirus maccacae) 1, 폴리오마바이러스 뮤리스(Polyomavirus muris) 1, 폴리오마바이러스 뮤리스 2, 폴리오마바이러스 파피오니스(Polyomavirus papionis) 1, 폴리오마바이러스 파피오니스 2, 폴리오마바이러스 실빌라기(Polyomavirus sylvilagi), 폰진(Pongine) 헤르

페스바이러스 1, 돼지 유행성 설사 바이러스, 돼지 헤마글루티네이팅 뇌척수염 바이러스, 돼지 파르보바이러스, 돼지 전염성 위장염 바이러스, 돼지 C형 바이러스, 폭스 바이러스, 폭스바이러스, 폭스바이러스 바리올라에(variolae), 프로스펙트 힐(Prospect Hill) 바이러스, 프로바이러스, 슈도카우폭스(pseudocowpox) 바이러스, 슈도라비에스(pseudorabies) 바이러스, 시터사인폭스(psittacinepox) 바이러스, 퀘일폭스(quailpox) 바이러스, 토끼 섬유종 바이러스, 토끼 신장 액포(vaculolating) 바이러스, 토끼 파필로마바이러스, 광견병(rabies) 바이러스, 너구리(raccoon) 파르보바이러스, 라쿤폭스 바이러스, 래니켓(Ranikhet) 바이러스, 래트 사이토메갈로바이러스, 래트 파르보바이러스, 래트 바이러스, 로처스(Rauscher's) 바이러스, 재조합 백시나 바이러스, 재조합 바이러스, 레오바이러스, 레오바이러스 1, 레오바이러스 2, 레오바이러스 3, 파충류 C형 바이러스, 호흡기 감염 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 호흡기 바이러스, 망상내피증 바이러스, 람도바이러스(Rhabdovirus), 람도바이러스 카르피아(carpia), 라디노바이러스(Rhadinovirus), 리노바이러스, 리지디오바이러스(Rhizidiovirus), 리프트 밸리(Rift Valley) 열 바이러스, 릴리스(Riley's) 바이러스, 우역 바이러스, RNA 종양 바이러스, 로스 리버(Ross River) 바이러스, 로타바이러스, 루게올레(rougeole) 바이러스, 로우스(Rous) 육종 바이러스, 풍진 바이러스, 홍역 바이러스, 루비바이러스(Rubivirus), 러시아 가을(Russian autumn) 뇌염 바이러스, SA 11 유인원 바이러스, SA2 바이러스, 사비아(Sabia) 바이러스, 사기야마(Sagiyama) 바이러스, 사이미린(Saimirine) 헤르페스바이러스 1, 침선(salivary gland) 바이러스, 나방파리 열 바이러스 그룹, 샌드짐바(Sandjimba) 바이러스, SARS 바이러스, SDAV (타액누선염 바이러스), 실폭스 바이러스, 셈리키 포레스트(Semliki Forest) 바이러스, 서울 바이러스, 쉽폭스(sheeppox) 바이러스, 쇼페(Shope) 섬유종 바이러스, 쇼페 파필로마바이러스, 유인원 포에미(foamy) 바이러스, 유인원 A형 간염 바이러스, 유인원 인간 면역결핍 바이러스, 유인원 면역결핍 바이러스, 유인원 파라인플루엔자 바이러스, 유인원 T 세포 림포트로픽 바이러스, 유인원 바이러스, 유인원 바이러스 40, 심플렉스바이러스, 신 놈브레(Sin Nombre) 바이러스, 신드비스(Sindbis) 바이러스, 스몰폭스 바이러스, 남아메리카 출혈 열 바이러스, 스패로우폭스 바이러스, 스푸마바이러스(Spumavirus), 다람쥐 섬유종 바이러스, 다람쥐 원숭이 레트로바이러스, SSV 1 바이러스 그룹, STLV (유인원 T 림포트로픽 바이러스) I형, STLV (유인원 T 림포트로픽 바이러스) II형, STLV (유인원 T 림포트로픽 바이러스) III형, 스토마티티스 파룰로사(stomatitis papulosa) 바이러스, 하악 바이러스, 수이드(suid) 알파헤르페스바이러스 1, 수이드 알파헤르페스바이러스 2, 수이폭스바이러스, 말라리아 바이러스, 스와인폭스 바이러스, 스위스 마우스 백혈병 바이러스, TAC 바이러스, 타카리베 컴플렉스(Tacaribe complex) 바이러스, 타카리베 바이러스, 타나폭스(Tanapox) 바이러스, 타테라폭스(Taterapox) 바이러스, 텐치(Tench) 레오바이러스, 테일러스(Theiler's) 뇌척수염 바이러스, 테일러스 바이러스, 토고토(Thogoto) 바이러스, 토타팔라얌(Thottapalayam) 바이러스, 틱 보르네(Tick borne) 뇌염 바이러스, 티오만(Tioman) 바이러스, 토가바이러스(Togavirus), 토로바이러스(Torovirus), 종양 바이러스, 투파이아(Tupaia) 바이러스, 칠면조 비 기관염 바이러스, 터키폭스 바이러스, C형 레트로바이러스, D형 온코바이러스, D형 레트로바이러스 그룹, 궤양 질환 랍도바이러스, 우나(Una) 바이러스, 운쿠니에미(Uukuniemi) 바이러스 그룹, 백시니아 바이러스, 공포(vacuolating) 바이러스, 수두 대상포진 바이러스, 바리셀로바이러스(Varicellovirus), 바리콜라(Varicola) 바이러스, 바리올라 메이저(variola major) 바이러스, 바리올라 바이러스, 바신 기슈(Vasin Gishu) 질환 바이러스, VEE 바이러스, 베네주엘라 말 뇌염 바이러스, 베네주엘라 말 뇌척수염 바이러스, 베네주엘라 출혈 열 바이러스, 소포성 구내염 바이러스, 베시큘로바이러스(Vesiculovirus), 빌리유이스크(Vilyuisk) 바이러스, 독사 레트로바이러스, 바이러스성 출혈 패혈증 바이러스, 비스나 매디(Visna Maedi) 바이러스, 비스나 바이러스, 볼레폭스(volepox) 바이러스, VSV (수포성 구내염 바이러스), 월랄(Wallal) 바이러스, 와레고(Warrego) 바이러스, 사마귀 바이러스, WEE 바이러스, 웨스트 닐(West Nile) 바이러스, 서양 말 뇌염 바이러스, 서양 말 뇌척수염 바이러스, 와타로아(Whataroa) 바이러스, 윈터 보트밍(Winter Vomiting) 바이러스, 우드척 B형 간염 바이러스, 양털 원숭이 육종 바이러스, 상처 종양 바이러스, WRSV 바이러스, 야바(Yaba) 원숭이 종양 바이러스, 야바 바이러스, 야타폭스(Yatapoxvirus) 바이러스, 황열 바이러스, 및 유그 보그다노박(Yug Bogdanovac) 바이러스에 의해 야기되는 감염을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[1102] <u>대사 질환에서의 유용성</u>

[1103] 다양한 양태에서, 본 발명의 화합물은 대사 질환의 치료에 있어 유용성을 갖는다. FASN은 글루코스, 지질 및 콜레스테롤 대사의 조절과 관련이 있는 것으로 입증되었다. FASN의 간-특이적 비활성화를 갖는 마우스는 제로-지방 식이를 급이하지 않는다면 정상 생리기능을 가지며, 이 경우에 이들은 저혈당증 및 지방간이 발생하고, 이들 모두 식이 지방으로 되돌려진다 (Chakravarthy, M. V., et al. (2005) Cell Metabolism 1:309-322). 고 과당 식이를 급이한 *Db*/+ 마우스는 FASN의 공유결합 억제제(covealent inhibitor)인 플라텐시마이신으로 28일 동안

치료되는 경우 감소된 간 트리글리세라이드 수준 및 향상된 인슐린 민감성을 나타낸다 (Wu, M. et al. (2011) PNAS 108(13):5378-5383). 주위(ambient) 글루코스 수준이 또한 플라텐시마이신으로 처리 이후 *db/db* 마우스에서 감소된다. 이들 결과는 FASN을 억제하는 것이 당뇨병 및 관련 대사 질환의 동물 모델에서 치료적으로 관련있는 유익함을 산출할 수 있다는 점을 입증한다. 따라서, 본 발명의 개시된 FASN 억제제는 이들 시스템의 조절장애를 특징으로 하는 질환의 치료에 유용하다. 이에 제한되지 않으나, 예로는 지방증 및 당뇨병을 포함한다.

[1104] <u>항암 활성</u>

[1105] 다양한 양태에서, 본 발명은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI)의 화합물 또는 표 1에 제공된 바와 같은 화합물의 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 대상의 암을 치료하는 방법을 제공한다. 다른 양태에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI)의 화합물 또는 표 1에 제공된 바와 같은 화합물은 암을 치료하기 위한 약제의 제조를 위해 사용될 수 있다.

[1106] 특정한 양태에서, 본 발명은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI)의 화합물 또는 표 1에 제공된 바와 같은 화합물의 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 대상의 종양 세포 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 다른 양태에서, 상기 종양은 난소(ovary), 유방(breast), 폐(lung), 갑상선(thyroid), 림프절(lymph node), 신장(kidney), 요관(ureter), 방광(bladder), 난소(ovary), 고환(teste), 전립선(prostate), 골(bone), 골격근(skeletal muscle), 골수(bone marrow), 위(stomach), 식도(esophagus), 소장(small bowel), 결장(colon), 직장(rectum), 췌장(pancreas), 간(liver), 평활근(smooth muscle), 뇌(brain), 척수(spinal cord), 신경(nerves), 귀(ear), 눈(eye), 비인두(nasopharynx), 중인두(oropharynx), 타액선(salivary gland), 또는 심장 조직(heart tissue)으로부터 기인할 수 있다. 특정한 양태에서, 본 발명 화합물은 하나 이상의 추가적인 항암 치료와 병행하여 투여될 수 있다.

[1107] 급속하게 증식하는 암 세포는 막 조립 및 산화적 대사에 필요한 높은 수준의 지질을 공급하기 위하여 지방산 합성 경로를 활성화시킨다 (Flavin, R. *et al.* (2010) *Future Oncology.* 6(4):551-562). 지방산 합성의 억제제는 전임상 암 모델의 생체 활성이 입증되었다 (Orita, H. *et al.* (2007) *Clinical Cancer Research.* 13(23):7139-7145 및 Puig, T. *et al.* (2011) *Breast Cancer Research*, 13(6):R131). 또한, 지방산 합성은 새로운 혈관 형성을 돕고 이러한 경로의 억제제는 혈관신생의 시험관 모델에서 활성을 갖는다 (Browne, C. D., *et al.* (2006) *The FASEB Journal*, 20(12):2027-2035). 본 발명의 개시된 화합물은 아폽토시스에 의한 일반적인 세포사를 야기하지 않고 HUVEC 세포의 세포-주기 정지를 선택적으로 유도하는 능력을 입증하였다 (**실시예** 참고).

[1108] 본 발명의 암 치료는 반응 속도, 질환 진행 시간(time to disease progression) 및/또는 생존율과 같은 통상적인 수단에 의해 평가될 수 있는 항-종양 효과를 포함한다. 본 발명의 항-종양 효과는 이에 제한되는 것은 아니나, 종양 성장의 억제, 종양 성장 지연, 종양의 퇴화, 종양의 축소, 치료 휴지시 종양의 재성장에 대한 증가된 시간 및 질환 진행의 감속을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 조합이 고형 종양을 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 인간과 같은 온혈 동물에 투여되는 경우, 이러한 치료 방법은 예를 들어 항-종양 효과의 정도, 반응 속도, 질환 진행 시간 및 생존율 중 하나 이상에 의해 측정되는 바와 같은 효과를 발생시킬 것으로 기대된다.

[1109] <u>치료 방법</u>

[1110] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물 및 방법은 항바이러스 및/또는 항암 활성을 갖는다.

[1111] 다양한 양태에서, 본 발명은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) 또는 (XI)의 화합물 중 어느 하나 및 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[1112] 특정한 양태에서, 본 발명은 표 1의 화합물 중 어느 하나 및 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[1113] 본 발명의 특정한 양태는 바이러스 감염을 억제 또는 감소시키거나 암의 치료를 위하여 지방산 합성 경로를 억제하는 하나 이상의 작용제를 포함하는 약학적 조성물 및 키트를 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 특정한 양태는 바이러스 감염을 억제 또는 감소시키거나 암의 치료를 위하여 지방산 합성효소를 억제하는 하나 이상

의 작용제를 포함하는 약학적 조성물 및 키트를 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 양태는 바이러스 감염 또는 암에 걸렸거나 이들이 발달할 위험이 있는 동물 대상의 치료를 위한 방법, 약학적 조성물 및 키트를 제공한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "대상(subject)"은 인간 뿐만 아니라 다른 포유동물도 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "치료하는(treating)"은 치료적 이익(benefit) 및/또는 예방적 이익을 달성하는 것을 포함한다. 치료적 이익은 내재하는 바이러스 감염의 근절 또는 경감을 의미한다. 또한, 치료적 이익은, 대상이 내재하는 바이러스로 여전히 시달릴 수 있을지라도, 내재하는 바이러스 감염과 관련된 하나 이상의 생리적인 증상의 근절 또는 경감이 달성되어 동물 대상에서 개선이 관찰되는 것이다.

[1114] 예방적 이익을 원하는 경우의 양태를 위하여, 본 발명의 약학적 조성물은, 비록 상태의 진단이 이루어지지 않았을지라도, HRV, 또는 HIV와 같은 바이러스 감염이 발달할 위험이 있는 환자, 또는 바이러스 감염의 하나 이상의 생리적인 증상을 나타내는 환자에게 투여될 수 있다. 투여는 바이러스 감염이 발달하는 것을 예방할 수 있거나, 발달하는 바이러스 감염을 감소, 완화, 단축 및/또는 달리 경감시킬 수 있다. 약학적 조성물은 지방산 합성 경로, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성을 조절할 수 있다. 이때, 용어 "조절하다(modulate)"는 지방산 합성 경로, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성의 억제, 또는 대안적으로 지방산 합성 경로, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성의 활성화를 포함한다.

[1115] 지방산 합성 경로의 활성, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성을 감소시키는 것은 또한 지방산 합성 경로, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성을 "억제하는(inhibiting)" 것을 언급한다. 용어 "억제하다(inhibit)" 및 이의 문법적인 활용, 예컨대 "억제적인(inhibitory)"은 완전한 억제를 요구하지 않으며, 다만 지방산 합성 활성, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성의 감소를 의미한다. 또 다른 양태에서, 이러한 감소는 억제 효과의 부재시, 예를 들어 억제제의 부재시의 효소의 활성의 적어도 50%, 적어도 75%, 적어도 90%까지이며, 적어도 95%까지일 수 있다. 반대로, 문구 "억제하지 않는다(does not inhibit)" 및 이의 문법적인 활용은 상기 작용제의 존재시의 효소 활성의 20% 미만, 10% 미만, 5% 미만일 수 있는 감소가 있는 상황을 언급한다. 또한, 문구 "실질적으로 억제하지 않는다(does not substantially inhibit)" 및 이의 문법적인 활용은 상기 작용제의 존재시의 효소 활성의 30% 미만, 20% 미만, 몇몇의 양태에서 10% 미만인 감소가 있는 상황을 언급한다.

[1116] 지방산 합성 경로의 활성, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성을 증가시키는 것은 또한 지방산 합성 경로, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성을 "활성화하는(activating)" 것을 언급한다. 용어 "활성화된(activated)" 및 이의 문법적인 활용, 예컨대 "활성화하는(activating)"은 완전한 활성화를 요구하지 않으며, 다만 지방산 합성 활성, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성의 증가를 의미한다. 또 다른 양태에서, 이러한 증가는 활성화 효과의 부재시, 예를 들어 활성화제의 부재시의 효소의 활성의 적어도 50%, 적어도 75%, 적어도 90%까지이며, 적어도 95%까지일 수 있다. 반대로, 문구 "활성화하지 않는다(does not activate)" 및 이의 문법적인 활용은 상기 작용제의 존재시의 효소 활성의 20% 미만, 10% 미만, 5% 미만일 수 있는 감소가 있는 상황을 언급한다. 또한, 문구 "실질적으로 활성화하지 않는다(does not substantially activate)" 및 이의 문법적인 활용은 상기 작용제의 존재시의 효소 활성의 30% 미만, 20% 미만, 또 다른 양태에서 10% 미만인 감소가 있는 상황을 언급한다.

[1117] 효소 활성을 감소시키는 능력은 효소를 향한 또는 효소에 대항하는, 작용제 또는 작용제의 조합의 효능 또는 활성의 척도(measure)이다. 효능은 IC50, K_i 및/또는 ED50 값에 관하여 무세포(cell free), 전세포(whole cell) 및/또는 생체 내 분석으로 측정될 수 있다. IC50 값은 주어진 세트의 조건 하에서 절반(50%)까지 효소 활성을 억제하기 위해 필요한 작용제의 농도를 나타낸다. K_i 값은 효소에 대한 억제하는 작용제의 바인딩에 대한 평형 친화도 상수(equilibrium affinity constant)를 나타낸다. ED50 값은 생물학적인 분석에서 절반-최대 반응(half-maximal response)을 발휘하기 위해 필요한 작용제의 투여량(dose)을 나타낸다. 또한, 이들 측정의 상세한 사항은 당업자가 알 것이며, 생화학, 효소학 등에 대한 표준 책자에서 확인할 수 있다.

[1118] 본 발명은 또한 바이러스 감염을 치료하거나 또는 암을 치료하기 위해 사용될 수 있는 키트를 포함한다. 이들 키트는 지방산 합성 경로, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성을 억제하는 작용제 또는 작용제의 조합, 및 선택적으로 본 명세서에 기재된 다양한 방법 및 접근법에 따른 키트의 사용을 교시하는 지시서를 포함한다. 이러한 키트는 또한 작용제의 활성 및/또는 장점을 지적하거나 입증하고 있는, 과학적 문헌의 참조문헌, 패키지 삽입 자료, 임상 시험 결과, 및/또는 이들의 요약서 등과 같은 정보를 포함할 수 있다. 이러한 정보는 다양한 조사, 예를 들어, 생체 내 모델을 포함하는 실험 동물을 사용한 조사 및 인간 임상 시험에 기초한 조사의 결과에 기초할 수 있다. 본 명세서에 기재된 키트는 의사, 간호사, 약사, 처방관계자(formulary official)

등을 포함하는 의료 제공업자에게 제공, 판매 및/또는 판촉될 수 있다.

[1119] <u>제형, 투여 경로 및 유효 투여량</u>

[1120] 본 발명의 또 다른 양태는 본 발명의 작용제 또는 작용제의 조합을 포함하는 약학적 조성물에 대한 제형, 투여 경로 및 유효 투여량에 관한 것이다. 이러한 약학적 조성물은 상기 기재된 바와 같은 바이러스 감염을 치료하기 위하여 사용될 수 있다.

[1121] 본 발명의 화합물은 경구(구강 및 설하 포함), 직장, 비강, 국소(topical), 경피 패치, 폐, 질, 좌제, 또는 비경구(근육내, 동맥내, 척수강내, 피내, 복막내, 피하 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 형태, 또는 분무주입, 흡입 또는 통기(insufflation)에 의한 투여에 적합한 형태를 포함하는 약학적 제형으로 투여될 수 있다. 약물 전달 시스템에 대한 일반적인 정보는 Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore Md. (1999)에서 확인할 수 있다.

[1122] 다양한 양태에서, 약학적 조성물은 담체 및 부형제(이에 제한되는 것은 아니나, 완충제, 탄수화물, 만니톨, 단백질, 글리신과 같은 폴리펩티드 또는 아미노산, 항산화제, 정균제, 킬레이트제, 현탁제, 증점제 및/또는 보존제), 물, 석유, 동물, 식물성 또는 합성 유래를 포함하는 오일, 예컨대 땅콩유, 대두유, 미네랄 오일, 참기름 등, 식염수(saline) 용액, 포도당 및 글리세롤 수용액, 향미제, 착색제, 디태크피어(detackifier) 및 다른 허용가능한 첨가제, 아주반트(adjuvant), 또는 바인더, 대략적인 생리적인 조건에 필요한 다른 약학적으로 허용가능한 보조 물질, 예컨대 pH 완충제, 강장조정제, 유화제, 습윤제 등을 포함한다. 부형제의 예로는 전분, 포도당, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악(chalk), 실리카 겔, 스테아르산 나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화나트륨, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 또 다른 양태에서, 약학적 제제는 실질적으로 보존제가 없다. 또 다른 양태에서, 약학적 제제는 적어도 하나의 보존제를 포함할 수 있다. 약학적 투여 형태에 대한 일반적인 방법론은 Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore Md. (1999))에 기재되어 있다. 당업자에게 알려져 있는 임의의 적합한 담체가 본 발명의 조성물을 투여하기 위하여 이용될 수 있는 동안, 담체의 타입은 투여의 방식에 의존하여 달라질 것임을 알 것이다.

[1123] 화합물은 또한 잘 알려진 기술을 사용하여 리포좀 내에 캡슐화할 수 있다. 또한, 생분해가능한 마이크로스피어가 본 발명의 약학적 조성물을 위한 담체로서 이용될 수 있다. 적합한 생분해가능한 마이크로스피어가 예를 들어 미국특허 제4,897,268호; 제5,075,109호; 제5,928,647호; 제5,811,128호; 제5,820,883호; 제5,853,763호; 제5,814,344호 및 제5,942,252호에 개시되어 있다.

[1124] 화합물은 리포좀 또는 마이크로스피어(또는 마이크로입자)로 투여될 수 있다. 환자에게 투여하기 위한 리포좀 및 마이크로스피어의 제조방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 미국특허 제4,789,734호는 리포좀 내에 생물학적 물질을 캡슐화하는 방법을 설명하며, 이의 내용은 참조로서 본 명세서에 포함된다. 본질적으로, 상기 물질은 수용액 중에 용해되고, 필요한 경우 계면활성제와 함께 적절한 인지질 및 지질이 첨가되며, 필요에 따라 상기 물질은 투석되고 초음파처리된다. 공지 방법의 검토는 G. Gregoriadis, Chapter 14, "Liposomes," Drug Carriers in Biology and Medicine, pp. 2.sup.87-341 (Academic Press, 1979)에 제공된다.

[1125] 폴리머 또는 단백질의 형성된 마이크로스피어는 당업자에게 잘 알려져 있으며, 위장관을 통해 혈류 내로 직접적으로 통과하도록 제작될 수 있다. 대안적으로, 화합물은 마이크로스피어, 도는 마이크로스피어의 복합체에 결합되어, 수일 내지 수개월의 범위의 기간에 걸친 서방출(slow release)을 위하여 이식될 수 있다. 예를 들어, 미국특허 제4,906,474호, 제4,925,673호 및 제3,625,214호, 및 Jein, TIPS 19:155-157 (1998)을 참조하며, 이의 내용은 참조로서 본 명세서에 포함된다.

[1126] 당업계에 잘 알려져 있는 바와 같이, 정맥내 주사에 적합하도록, 약물의 농도가 조정될 수 있으며, 용액의 pH가 완충될 수 있고, 등장도가 조정될 수 있다.

[1127] 본 발명의 화합물은 당업계에 잘 알려져 있는 적합한 비히클 내에 멸균 용액 또는 현탁액으로서 제형될 수 있다. 약학적 조성물은 통상의 잘 알려져 있는 멸균 기술에 의하여 멸균될 수 있거나, 또는 멸균 여과될 수 있다. 생성된 수용액은 있는 그대로 사용하기 위하여 포장되거나, 또는 동결건조될 수 있으며, 동결건조된 제제는 투여 전에 멸균 용액과 화합된다. 적합한 제형 및 추가적인 담체는 Remington "The Science and Practice of Pharmacy" (20.sup.th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore Md.)에 기술되어 있으며, 이의 교시 내

용은 본 명세서에 그 전체가 참조로서 포함된다.

[1128] 상기 작용제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 단독으로 제공되거나, 또는 하나 이상의 다른 작용제 또는 하나 이상의 다른 형태와 조합하여 제공될 수 있다. 예를 들어, 제형은 각각의 작용제의 상대적인 효능 및 의도된 징후(indication)에 의존하여, 특별한 비율로 하나 이상의 작용제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 2개의 상이한 숙주 표적을 표적화하기 위한 조성물에서, 효능이 유사한 경우, 약 1:1 비율의 작용제가 사용될 수 있다. 2개의 형태는 동일한 투약 단위, 예를 들어 하나의 크림, 좌제, 정제, 캡슐, 에어로졸 스프레이, 또는 음료에 용해되는 분말 패킷(packet)으로 함께 제형화될 수 있거나; 또는 각각의 형태가 개별적인 단위, 예를 들어 2개의 크림, 2개의 좌제, 2개의 정제, 2개의 캡슐, 정제 및 정제를 용해하기 위한 액체, 2개의 에어로졸 스프레이, 또는 분말 패킷 및 분말을 용해하기 위한 액체 등으로 제형화될 수 있다.

[1129] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 본 발명에서 사용되는 작용제의 생물학적인 효능 및 특성을 보유하고, 생물학적으로 또는 달리 해롭지 않은 것을 의미한다. 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염은 지방산 합성 경로를 억제함에 있어, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성을 억제함에 있어 본 발명의 작용제의 유익한 효과를 방해하지 않는다.

[1130] 전형적인 염은 예를 들어 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 이온 등과 같은 무기 이온의 염이다. 이러한 염은 무기 또는 유기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 아세트산, 푸마르산, 숙신산, 락트산, 만델산, 말산, 시트르산, 타르타르산 또는 말레산과의 염을 포함한다. 또한, 작용기(들)가 카르복시기 또는 다른 산성 기를 포함하는 경우, 이는 무기 또는 유기 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 부가염으로 전환될 수 있다. 적합한 염기의 예로는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 암모니아, 사이클로헥실아민, 디사이클로헥실-아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민 등을 포함한다.

[1131] 약학적으로 허용가능한 에스테르 또는 아미드는 본 발명에 사용되는 작용제의 생물학적인 효능 및 특성을 보유하고, 생물학적으로 또는 달리 해롭지 않은 것을 의미한다. 예를 들어, 상기 에스테르 또는 아미드는 지방산 합성 경로를 억제함에 있어, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성을 억제함에 있어 본 발명의 작용제의 유익한 효과를 방해하지 않는다. 전형적인 에스테르로는 에틸, 메틸, 이소부틸, 에틸렌 글리콜 등을 포함한다. 전형적인 아미드로는 비치환된 아미드, 알킬 아미드, 디알킬 아미드 등을 포함한다.

[1132] 다른 양태에서, 작용제는 상기에 기재된 바와 같은, 하나 이상의 다른 화합물, 형태, 및/또는 작용제와 조합하여 투여될 수 있다. 지방산 합성 경로 억제제, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성의 억제제와, 하나 이상의 다른 활성 작용제의 조합을 포함하는 약학적 조성물은 특정한 몰비를 포함하도록 제형화될 수 있다. 예를 들어, 지방산 합성 경로 억제제, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성의 억제제 대 다른 활성 작용제의 약 99:1 내지 약 1:99의 몰비가 사용될 수 있다. 상기 양태들의 몇몇의 하위 집합에서, 지방산 합성 경로 억제제, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성의 억제제 : 다른 활성 작용제의 몰비의 범위는 약 80:20 내지 약 20:80; 약 75:25 내지 약 25:75, 약 70:30 내지 약 30:70, 약 66:33 내지 약 33:66, 약 60:40 내지 약 40:60; 약 50:50; 및 약 90:10 내지 약 10:90으로부터 선택된다. 지방산 합성 경로 억제제, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성의 억제제 : 다른 활성 작용제의 몰비는 약 1:9일 수 있고, 또 다른 양태에서는 약 1:1일 수 있다. 2개의 작용제, 형태 및/또는 화합물은 동일한 투약 단위, 예를 들어 하나의 크림, 좌제, 정제, 캡슐, 또는 음료에 용해되는 분말 패킷으로 함께 제형화될 수 있거나; 또는 각각의 작용제, 형태 및/또는 화합물이 개별적인 단위, 예를 들어 2개의 크림, 좌제, 정제, 2개의 캡슐, 정제 및 정제를 용해하기 위한 액체, 에어로졸 스프레이, 또는 분말 패킷 및 분말을 용해하기 위한 액체 등으로 제형화될 수 있다.

[1133] 필요하거나 원하는 경우, 작용제 및/또는 작용제의 조합은 또 다른 작용제와 함께 투여될 수 있다. 본 발명의 작용제 및/또는 작용제의 조합과 함께 병용-투여될 수 있는 작용제의 선택은 적어도 어느 정도는 치료되는 상태에 의존할 수 있다. 본 발명의 제형에 특히 사용하는 작용제로는, 예컨대 염증성 상태를 치료하기 위해 사용되는 약물을 포함하는, 예를 들어 바이러스 감염을 위한 치료적 효과를 갖는 임의의 작용제를 포함한다. 예를 들어, HRV를 위한 치료시, 일부 양태에서, 본 발명의 제형은 하나 이상의 통상적인 항-염증성 약물, 예컨대 NSAID, 예를 들어 이부프로펜, 나프록센, 아세트아미노펜, 케토프로펜 또는 아스피린을 추가로 포함할 수 있다. 인플루엔자의 치료를 위한 일부 대안적인 양태에서, 본 발명의 제형은 하나 이상의 통상적인 인플루엔자 항바이러스제, 예컨대 아만타딘, 리만타딘, 자나미비어 및 오셀타미비어를 추가로 포함할 수 있다. HIV와 같은 레트로바이러스 감염을 위한 치료시, 본 발명의 제형은 하나 이상의 통상적인 항바이러스 약물, 예컨대 프로테아제 억제제(로피나비어/리토나비어 (칼레트라), 인디나비어 (크릭시반), 리토나비어 (노르비어), 넬피나비어 (비라셉

트), 사퀴나비어 경질 겔 캡슐 (인비라제), 아타자나비어 (레야타즈), 암프레나비어 (아게네라제), 포삼프레나비어 (텔지어), 티프라나비어 (압티버스)), 비-뉴클레오시드 및 뉴클레오시드/뉴클레오티드 억제제를 포함하는 역전사효소 억제제 (AZT (지도부딘, 레트로비어), ddI (디다노신, 비덱스), 3TC (라미부딘, 에피비어), d4T (스타부딘, 제리트), 아바카비어 (지아겐), FTC (엠트리시타빈, 엠트리바), 테노포비어 (비리아드), 에파비렌즈 (수스티바) 및 네비라핀 (비라무네)), 융합 억제제 T20 (에푸비어타이드, 푸제온), 인테그라제 억제제 (MK-0518 및 GS-9137), 및 성숙 억제제 (PA-457 (베비리매트))를 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 제형은 하나 이상의 보충제, 예컨대 비타민 C, E 또는 다른 항산화제를 추가로 포함할 수 있다.

[1134] 특정한 양태에서, 본 발명의 화합물은 공지의 암 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 화합물은 파클리탁셀 (탁솔, 브리스톨-마이어스 스퀩으로 상업적으로 입수가능함), 독소루비신 (또한 상표명 아드리아마이신으로 알려져 있음), 빈크리스틴 (상표명 온코빈, 빈카사 PES, 및 빈크렉스로 알려져 있음), 악티노마이신 D, 알트레타민, 아스파라기나제, 블레오마이신, 부설판, 카페시타빈, 카보플라틴, 카무스틴, 클로르암부실, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 시타라빈, 다카바진, 다우노루비신, 에피루비신, 에토포시드, 플루다라빈, 플루오로우라실, 겜시타빈, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이리노테칸, 로무스틴, 멜팔란, 머캡토퓨린, 메토트렉세이트, 미토마이신, 미토잔트론, 옥살리플라틴, 프로카바진, 스테로이드, 스트렙토조신, 탁소테레, 타모졸로미드, 티오구아닌, 티오테파, 토무덱스, 토포테칸, 트레오설판, UFT (우라실-테구푸르), 빈블라스틴, 및 빈데신 등과 조합하여 투여될 수 있다.

[1135] 작용제(들) (또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르 또는 아미드)는 그 자체로 투여되거나, 또는 상기 활성 작용제(들)가 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체와 혼화 또는 혼합된 약학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 약학적 조성물은 대상에게 투여하기 위해 제조되는 임의의 조성물일 수 있다. 본 발명에 따라 사용하기 위한 약학적 조성물은, 예를 들어 활성 작용제의 투여될 수 있는 제제로의 가공을 촉진하는, 부형제, 희석제, 및/또는 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체를 사용하는 통상적인 방식으로 제형화될 수 있다. 적절한 제형은 적어도 부분적으로는 선택되는 투여 경로에 의존할 수 있다. 본 발명에 유용한 작용제(들), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르 또는 아미드는 경구, 볼내, 국소, 직장, 경피, 경점막, 피하, 정맥내 및 근육내 적용은 물론 흡입에 의한 적용을 포함하는 다수의 투여 경로 또는 방식을 사용하여 환자에게 전달될 수 있다.

[1136] 경구 투여를 위하여, 작용제는 당업계에 잘 알려져 있는 약학적으로 허용가능한 담체와 상기 활성 작용제(들)를 조합시킴으로써 용이하게 제형화될 수 있다. 이러한 담체는 본 발명의 작용제가 치료되는 환자에 의해 경구 섭취되기 위한, 츄잉가능한 정제를 포함하는 정제, 환제, 당의정, 캡슐, 로젠지, 경질 캔디, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 분말, 현탁액, 엘릭서, 웨이퍼(wafer) 등으로서 제형화되게 할 수 있다. 이러한 제형은 고체 희석제 또는 충진제, 멸균 수성 매질 및 다양한 비독성 유기 용매를 포함하는 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 고체 담체는 또한 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 현탁제, 결합제, 보존제, 정제 붕해제, 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다. 분말에서, 담체는 일반적으로 미세하게 분할된 활성 성분과의 혼합물인 미세하게 분할된 고체이다. 정제에서, 활성 성분은 일반적으로 필요한 결합 능력을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되고 원하는 형태 및 크기로 압축된다. 분말 및 정제는 바람직하기로 약 일 (1) 내지 약 칠십 (70) 퍼센트의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 담체는 이에 제한되는 것은 아니나, 탄산 마그네슘, 스테아르산 마그네슘, 탈크, 당, 락토스, 펙틴, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸셀룰로스, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등을 포함한다. 일반적으로, 본 발명의 작용제는, 원하는 투약 단위(unit of dosage)를 제공하기에 충분한 양으로, 경구 투약 형태의 전체 조성물의 중량 기준으로 약 0.5%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 또는 약 30% 내지 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90%의 범위의 농도 수준에서 포함될 것이다.

[1137] 경구 사용을 위한 수성 현탁액은 본 발명의 작용제(들)와 함께 현탁제(예를 들어, 메틸 셀룰로스), 습윤제(예를 들어, 레시틴, 라이소레시틴 및/또는 장쇄 지방 알코올) 뿐만 아니라 착색제, 보존제, 향미제 등과 같은 약학적으로 허용가능한 부형제를 함유할 수 있다.

[1138] 또 다른 양태에서, 오일 또는 비수성 용매가, 예를 들어 거대한 친지방성 부분의 존재로 인하여, 작용제를 용액 내로 넣기 위하여 필요할 수 있다. 택일적으로, 에멀젼, 현탁액 또는 다른 제제, 예를 들어 리포좀 제제가 사용될 수 있다. 리포좀 제제에 관하여는, 상태의 치료를 위한 리포좀을 제조하기 위한 임의의 공지 방법을 사용할 수 있다. 예를 들어, Bangham et al., J. Mol. Biol. 23: 238-252 (1965) 및 Szoka et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75: 4194-4198 (1978)을 참고할 수 있으며, 이들은 본 명세서에 참조로서 포함된다. 또한 리간드가 이들 조성물이 특별한 작용 부위로 향하도록 리포좀에 부착될 수 있다. 본 발명의 작용제는 또한 특정한

환자 집단에서 가용화, 관리, 및/또는 복종(compliance)을 용이하게 하기 위하여, 식료품, 예를 들어 크림 치즈, 버터, 샐러드 드레싱 또는 아이스크림에 도입될 수 있다.

[1139] 경구 사용을 위한 약학적 제제는 임의로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 필요한 경우 적합한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물로 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 얻는 고체 부형제로서 얻을 수 있다. 적합한 부형제는 특히 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당과 같은 충진제; 향미 성분, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트래거캔스, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 및/또는 폴리비닐 피롤리돈 (PVP)과 같은 셀룰로스성 제제이다. 원하는 경우, 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 아가, 또는 알긴산 또는 소듐 알지네이트와 같은 이의 염과 같은 붕해제가 첨가될 수 있다. 또한, 작용제는 서방형 제제로서 제형화될 수 있다.

[1140] 당의정 코어에 적합한 코팅을 제공할 수 있다. 이러한 목적을 위하여, 농축 당용액을 사용할 수 있으며, 이는 임의로 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티탄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료가 활성 작용제의 상이한 조합의 식별 또는 특징화를 위하여 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

[1141] 경구적으로 사용될 수 있는 약학적 제제는 젤라틴으로 제조된 푸쉬-피트(push-fit) 캡슐 뿐만 아니라 젤라틴, 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소화제로 제조된 연질의 밀봉된 캡슐을 포함한다. 푸쉬-피트 캡슐은 락토스와 같은 충진제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탈크 또는 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제, 및 임의로 안정화제와의 혼합물로 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 작용제는 지방유, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체 중에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제형은 투여에 적합한 투여량이어야 한다.

[1142] 경구 투여에 적합한 다른 형태는 에멀젼, 시럽, 엘릭서, 수용액, 수성 현탁액을 포함하는 액체 형태 제제, 또는 사용 전에 액체 형태 제제로 빠르게 전환되도록 의도된 고체 형태 제제를 포함한다. 에멀젼은 용액, 예를 들어 프로필렌 글리콜 수용액 중에서 제조될 수 있거나, 또는 에멀젼화제, 예를 들어 레시틴, 소르비탄 모노올레에이트, 또는 아카시아를 함유할 수 있다. 수용액은 활성 성분을 물 중에 용해시키고 적합한 착색제, 향료, 안정화제 및 증점제를 첨가하여 제조할 수 있다. 수성 현탁액은 미세하게 분할된 활성 성분을 점성 물질, 예컨대 천연 또는 합성 검, 레진, 메틸셀룰로스, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 및 다른 잘 알려져 있는 현탁제와 함께 물 중에 분산시킴으로써 제조할 수 있다. 조성물이 함께 투여될 수 있는 적합한 충진제 또는 담체는 아가, 알코올, 지방, 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 폴리사카라이드, 폴리비닐피롤리돈, 실리카, 멸균 식염수 등, 또는 적합한 양으로 사용된 이의 혼합물을 포함한다. 고체 형태 제제는 용액, 현탁액 및 에멀젼을 포함하고, 이는 활성 성분 이외에 착색제, 향료, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.

[1143] 시럽 또는 현탁액은 활성 화합물을, 임의의 부수적인 성분이 또한 첨가될 수 있는, 당, 예를 들어 수크로스의 농축된 수용액에 첨가하여 제조할 수 있다. 이러한 부수적인 성분은 향미제, 당의 결정화를 지연시키는 작용제 또는 임의의 다른 성분의 용해도를 증가시키는 작용제, 예를 들어 다수산기 알코올, 글리세롤 또는 소르비톨을 포함할 수 있다.

[1144] 경구 투여를 위하여 본 발명의 화합물을 제형화하는 경우, 위장관 (GI)에서의 흡수를 강화시키기 위하여 위체류 제형을 이용하는 것이 바람직할 수 있다. 수시간 동안 위 내에 보유되는 제형은 본 발명의 화합물을 서서히 방출시킬 수 있고 본 발명의 방법에서 사용될 수 있는 서방출을 제공할 수 있다. 이러한 위-체류 제형은 Klausner, E. A.; Lavy, E.; Barta, M.; Cserepes, E.; Friedman, M.; Hoffman, A. 2003 "Novel gastroretentive dosage forms: evaluation of gastroretentivity and its effect on levodopa in humans." Pharm. Res. 20, 1466-73, Hoffman, A.; Stepensky, D.; Lavy, E.; Eyal, S. Klausner, E.; Friedman, M. 2004 "Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of gastroretentive dosage forms" Int. J. Pharm. 11, 141-53, Streubel, A.; Siepmann, J.; Bodmeier, R.; 2006 "Gastroretentive drug delivery systems" Expert Opin. Drug Deliver. 3, 217-3, 및 Chavanpatil, M. D.; Jain, P.; Chaudhari, S.; Shear, R.; Vavia, P. R. "Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for olfoxacin" Int. J. Pharm. 2006 epub March 24에 개시되어 있다. 확장가능한(expandable), 부동적인(floating) 생접착성 기술이 본 발명의 화합물의 흡수를 최대화하기 위하여 이용될 수 있다.

[1145] 본 발명의 화합물은 비경구 투여(예를 들어, 주사, 예컨대 일시 주사 또는 연속 주입)를 위하여 제형화될 수 있고, 앰플, 프리-필드(pre-filled) 주사기, 소량 주입의 단위 투여량 형태, 또는 보존제가 첨가된 다중-투여량

용기로 제공될 수 있다. 상기 조성물은 오일 또는 수성 비히클, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 수용액 중의 현탁액, 용액 또는 에멀젼과 같은 형태를 취할 수 있다.

[1146] 주사가능한 제형의 경우, 비히클은 수용액, 또는 참기름, 옥수수유, 면실유 또는 땅콩유와의 오일 현탁액 또는 에멀젼 뿐만 아니라, 엘릭서, 만니톨, 덱스트로스, 또는 멸균 수용액 및 유사한 약학적 비히클을 포함하는, 적합한 것으로 당업계에 알려져 있는 것으로부터 선택될 수 있다. 또한, 제형은 생체적합성, 생분해성인 고분자 조성물, 예컨대 폴리(락틱-코-글리콜릭)산을 포함할 수 있다. 이들 물질은 우수한 지속 방출(sustained release) 성능을 제공하기 위하여 약물이 탑재되고 추가로 코팅되거나 또는 유도체화된, 마이크로 또는 나노스피어로 제조될 수 있다. 눈주위(periocular) 도는 안구내(intraocular) 주사에 적합한 비히클은 예를 들어, 주사 등급 물 중의 치료제의 현탁액, 리포좀 및 친지방성 물질에 적합한 비히클을 포함한다. 눈주위 또는 안구내 주사를 위한 다른 비히클은 당업계에 잘 알려져 있다.

[1147] 바람직한 양태에서, 상기 조성물은 인간에 대한 정맥내 투여에 적합한 약학적 조성물로서 일상적인 과정에 따라 제형화된다. 전형적으로, 정맥내 투여를 위한 조성물은 멸균 등장성 완충 수용액 중의 용액이다. 필요한 경우, 상기 조성물은 또한 가용화제, 및 주사 부위의 통증을 완화시키기 위한 리도카인과 같은 국부(local) 마취제를 포함할 수 있다. 일반적으로, 성분들은 예를 들어, 활성 작용제의 양을 나타내는 앰플 또는 사세(sachette)와 같은 밀폐 밀봉된 용기 내 동결건조된 분말 또는 워터 프리 농축액으로서, 단위 투약 형태로 개별적으로 또는 함께 혼합되어 제공된다. 조성물을 주입으로 투여하고자 하는 경우, 이는 멸균 약학 등급 물 또는 식염수를 함유하는 주입병(infusion bottle)으로 조제할 수 있다. 상기 조성물이 주사에 의해 투여되는 경우, 주사용 멸균수 또는 식염수의 앰플이 성분들을 투여 전에 혼합할 수 있도록 제공될 수 있다.

[1148] 투여가 주사에 의하는 경우, 활성 화합물은 수용액, 특히 생리적으로 적합한 완충제, 예컨대 한스 용액(Hanks solution), 링거 용액, 또는 생리 완충 식염수 중에서 제형화될 수 있다. 상기 용액은 제형화제, 예컨대 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 택일적으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 멸균 무발열원(pyrogen-free) 수와 구성하기 위한 분말 형태일 수 있다. 또 다른 양태에서, 약학적 조성물은 펩티드에 의해 자극되는 면역 반응을 강화하기 위하여 첨가되는 아주반트 또는 임의의 다른 물질을 포함하지 않는다. 또 다른 양태에서, 약학적 조성물은 펩티드에 대한 면역 반응을 억제하는 물질을 포함한다. 제형화 방법은 예를 들어 Remington's Pharmaceutical Sciences, latest edition, Mack Publishing Co., Easton P.에 개시된 바와 같이 당업계에 알려져 있다.

[1149] 상기에 개시된 제형 이외에, 작용제는 또한 데포(depot) 제제로서 제형화될 수 있다. 이러한 장기 작용 제형은 이식 또는 경피 전달(예를 들어, 피하 또는 근육내), 근육내 주사 또는 경피 패치의 사용으로 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 작용제는 적합한 고분자성 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용가능한 오일 중의 에멀젼) 또는 이온 교환 수지와 함께 제형화되거나, 또는 난용성(sparingly soluble) 유도체, 예를 들어 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.

[1150] 또 다른 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 작용제를 포함하는 약학적 조성물은, 국부적으로 투여되거나 특별한 감염 부위에서 또는 이의 근처에서 주사되는 경우, 국부 및 지역 효과를 발휘한다. 예를 들어 점성 액체, 용액, 현탁액, 디메틸설폭시드(DMSO)-기초의 용액, 리포좀 제형, 겔, 젤리, 크림, 로션, 연고, 좌제, 폼 또는 에어로졸 스프레이의 직접적인 국부 적용은 예를 들어 국부 및/또는 지역 효과를 생성하기 위하여 국부 투여를 위하여 사용할 수 있다. 이러한 제형을 위한 약학적으로 적절한 비히클은 예를 들어, 저급 지방족 알코올, 폴리글리콜(예를 들어, 글리세롤 또는 폴리에틸렌 글리콜), 지방산의 에스테르, 오일, 지방, 실리콘 등을 포함한다. 이러한 제제는 또한 보존제(예를 들어, p-히드록시벤조산 에스테르) 및/또는 항산화제(예를 들어, 아스코르브산 및 토코페롤)를 포함할 수 있다. 또한 Dermatological Formulations: Percutaneous absorption, Barry (Ed.), Marcel Dekker Incl, 1983을 참고할 수 있다. 또 다른 양태에서, 지방산 합성 경로 억제제, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성의 억제제를 포함하는 국부/국소 제형이 상피 또는 점막의 바이러스 감염을 치료하기 위하여 사용된다.

[1151] 본 발명의 약학적 조성물은 화장품학적으로 또는 피부과학적으로 허용가능한 담체를 함유할 수 있다. 이러한 담체는 피부, 손발톱, 점막, 조직 및/또는 모발에 적합하고, 이들 요건을 만족하는 임의의 통상적으로 사용되는 화장품 또는 피부과 담체를 포함할 수 있다. 이러한 담체는 당업자가 쉽게 선택할 수 있다. 피부 연고를 제형화하는 경우, 본 발명의 작용제 또는 작용제의 조합은 유성 탄화수소 베이스, 무수 흡수 베이스, 유중수(water-in-oil) 흡수 베이스, 수중유(oil-in-water) 수-제거가능한(water-removable) 베이스 및/또는 수용성 베이스 중에서 제형화될 수 있다. 이러한 담체 및 부형제의 예로는 이에 제한되는 것은 아니나, 습유제(예를 들어, 우

레아), 글리콜(예를 들어, 프로필렌 글리콜), 알코올(예를 들어, 에탄올), 지방산(예를 들어, 올레산), 계면활성제(예를 들어, 이소프로필 미리스테이트 및 소듐 라우릴 설페이트), 피롤리돈, 글리세롤 모노라우레이트, 설폭시드, 테르펜(예를 들어, 멘톨), 아민, 아미드, 알칸, 알카놀, 물, 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 고분자를 포함한다.

[1152] 연고 및 크림은 예를 들어, 적합한 증점제 및/또는 겔화제가 첨가된 수성 또는 유성 베이스를 사용하여 제형화될 수 있다. 로션은 수성 또는 유성 베이스로 제형화될 수 있고, 또한 일반적으로 하나 이상의 에멀젼화제, 안정화제, 분산제, 현탁제, 증점제 또는 착색제를 함유한다. 약학적 작용제의 전달을 위한 경피 패치의 구성 및 사용은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 미국특허 제5,023,252호, 제4,992,445호 및 제5,001,139호를 참고한다. 이러한 패치는 약학적 작용제의 연속, 맥동, 또는 주문형(on demand) 전달을 위해 구성될 수 있다.

[1153] 본 발명의 약학적 조성물 및 투약 형태를 형성하기 위해 사용될 수 있는 윤활제는, 이에 제한되는 것은 아니나, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 미네랄 오일, 경 미네랄 오일, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 다른 글리콜, 스테아르산, 소듐 라우릴 설페이트, 탈크, 수소화 식물성 오일(예를 들어, 땅콩유, 면실유, 해바라기씨유, 참기름, 올리브오일, 옥수수유, 및 대두유), 스테아르산 아연, 에틸 올레에이트, 에틸 라우레이트, 아가, 또는 이의 혼합물을 포함한다. 추가적인 윤활제는 예를 들어, 실로이드(syloid) 실리카 겔, 합성 실리카의 응집 에어로졸(coagulated aerosol) 또는 이의 혼합물을 포함한다. 윤활제는 임의로 약학적 조성물의 약 1 중량% 이하의 양으로 첨가될 수 있다.

[1154] 본 발명에 따른 조성물은 수성, 수성-알코올 또는 유성 용액, 로션 또는 세럼 분산액, 수성, 무수 또는 유성 겔, 수상 중에 지방상의 분산(O/W 또는 수중유) 또는 그 반대(W/O 또는 유중수)로 얻어진 에멀젼, 마이크로에멀젼 또는 택일적으로 마이크로캡슐, 마이크로입자 또는 이온성 및/또는 비이온성 타입의 지질 비히클 분산액을 포함하는, 국소 적용에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 이들 조성물은 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 본 발명의 작용제 이외에, 본 발명에 따른 조성물의 다양한 구성성분의 양은 당업계에서 통상적으로 사용되는 양이다. 이들 조성물은 특히 얼굴을 위한, 손을 위한, 몸을 위한, 및/또는 점막을 위한, 또는 피부 세정을 위한, 보호, 치료 또는 케어 크림, 밀크, 로션, 겔 또는 폼을 구성한다. 상기 조성물은 또한 비누 또는 클린싱 바를 구성하는 고체 제제로 이루어질 수 있다.

[1155] 본 발명의 조성물은 또한 화장품학 및 피부과학 분야에서 일반적인 아주반트, 예컨대 친수성 또는 친유성 겔화제, 친수성 또는 친유성 활성 작용제, 보존제, 항산화제, 용매, 향료, 충진제, 자외선차단제(sunscreen), 냄새 흡수제 및 염료를 함유할 수 있다. 이들 다양한 아주반트의 양은 고려되는 분야에서 통상적으로 사용되는 양이며, 예를 들어 조성물의 전체 중량 중 약 0.01% 내지 약 20%이다. 이들의 성질에 따라, 이들 아주반트는 지방상, 수성 상 및/또는 지질 비히클 내로 도입될 수 있다.

[1156] 또 다른 양태에서, 눈의(ocular) 바이러스 감염은 본 발명의 작용제 또는 작용제의 조합을 포함하는 안약 용액, 현탁액, 연고 또는 삽입물로 효과적으로 치료될 수 있다. 점안약은 활성 성분을 멸균 수용액, 예컨대 생리 식염수, 완충 용액 등 중에 용해시키거나, 또는 사용 전에 용해되도록 분말 조성물을 결합시킴으로써 제조할 수 있다. 다른 비히클이 당업계에 알려져 있는 바와 같이 선택될 수 있으며, 이는 이에 제한되는 것은 아니나, 하기를 포함한다: 평형 식염수 용액(balance salt solution), 식염수 용액, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 수용성 폴리에테르, 폴리비닐 알코올 및 포비돈과 같은 폴리비닐, 메틸셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스와 같은 셀룰로스 유도체, 미네랄 오일 및 백색 바셀린과 같은 석유 유도체, 라놀린과 같은 동물성 지방, 카복시폴리메틸렌 겔과 같은 아크릴산 고분자, 땅콩유와 같은 식물성 지방 및 덱스트란과 같은 다당류, 및 히알루론산 나트륨과 같은 글리코사미노글리칸. 원하는 경우, 점안액에 보통 사용되는 첨가제가 첨가될 수 있다. 이러한 첨가제는 등장제(예를 들어, 염화나트륨 등), 완충제(예를 들어, 붕산, 인산일수소나트륨, 인산이수소나트륨 등), 보존제(예를 들어, 염화 벤잘코늄, 염화 벤제토늄, 클로로부탄올 등), 증점제(예를 들어, 락토스, 만니톨, 말토스 등과 같은 당류; 예를 들어, 히알루론산 나트륨, 히알루론산 칼륨 등과 같은 히알루론산 또는 이의 염; 예를 들어, 황산 콘드로이틴 등과 같은 뮤코다당; 예를 들어, 소듐 폴리아크릴레이트, 카복시비닐 폴리머, 가교결합된 폴리아크릴레이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 히드록시 프로필 메틸셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 히드록시 프로필 셀룰로스 또는 당업자에게 알려져 있는 다른 물질)를 포함한다.

[1157] 본 조성물의 성분의 용해도는 조성물 중의 계면활성제 또는 다른 적합한 공용매에 의해 강화될 수 있다. 이러한 공용매는 폴리소르베이트 20, 60, 및 80, 플루로닉 F68, F-84 및 P-103, 사이클로덱스트린, 또는 당업자에게 알려져 있는 다른 물질을 포함한다. 이러한 공용매는 약 0.01 중량% 내지 2 중량%의 수준으로 사용될 수 있다.

[1158] 본 발명의 조성물은 다중투여 형태로 포장될 수 있다. 보존제가 사용 도중의 미생물 오염을 방지하기 위하여 바람직할 수 있다. 적합한 보존제는 하기를 포함한다: 염화 벤잘코늄, 티머로살, 클로로부탄올, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 페닐에틸 알코올, 에데테이트 디소듐, 소르브산, Onamer M, 또는 당업자에게 알려져 있는 다른 물질. 종래 안약 제품에 있어서, 이러한 보존제는 0.004% 내지 0.02%의 수준으로 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물에서, 보존제, 바람직하기로 염화 벤잘코늄은 0.001 중량% 내지 0.01 중량% 이하, 예를 들어 0.001 중량% 내지 0.008 중량%, 바람직하기로 약 0.005 중량%의 수준으로 사용될 수 있다. 0.005%의 염화 벤잘코늄 농도가 미생물 공격으로부터 본 발명의 조성물을 보존하는데 충분할 수 있는 것으로 확인되었다.

[1159] 또 다른 양태에서, 귀의 바이러스 감염은 본 발명의 작용제 또는 작용제의 조합을 포함하는 귀의 용액, 현탁액, 연고 또는 삽입물을 사용하여 효과적으로 치료될 수 있다.

[1160] 또 다른 양태에서, 본 발명의 작용제는 현탁액 형태보다 가용성 형태로 전달되며, 이는 작용 부위에 대한 더욱 빠르고 정량적인 흡수를 허용한다. 일반적으로, 젤리, 크림, 로션, 좌제 및 연고와 같은 제형은 본 발명의 작용제에 대한 더욱 연장된 노출을 갖는 영역을 제공할 수 있는 반면, 용액, 예를 들어 스프레이의 제형은 더욱 즉각적이고, 단시간적인 노출을 제공한다.

[1161] 국소/국부 적용과 관련된 또 다른 양태에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 침투 강화제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 제형은 삼투성 장벽, 예를 들어 피부를 가로지르는 본 발명의 작용제 또는 작용제의 조합의 침투를 증가시키거나 또는 이의 전달을 돕는 적합한 고체 또는 겔 상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 다수의 이들 침투-강화 화합물이 국소 제형 분야에 알려져 있으며, 예를 들어 물, 알코올(예를 들어, 테르펜 유사체, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올), 설폭시드(예를 들어, 디메틸 설폭시드, 데실메틸 설폭시드, 테트라데실메틸 설폭시드), 피롤리돈(예를 들어, 2-피롤리돈, N-메틸-2-피롤리돈, N-(2-히드록시에틸)피롤리돈), 라우로카프람, 아세톤, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, L-α-아미노산, 음이온성, 양이온성, 양쪽성 또는 비이온성 계면활성제(예를 들어, 이소프로필 미리스테이트 및 소듐 라우릴 설페이트), 지방산, 지방 알코올(예를 들어, 올레산), 아민, 아미드, 클로피부릭산 아미드, 헥사메틸렌 라우라미드, 단백질분해 효소, α-비사볼롤, d-리모넨, 우레아 및 N,N-디에틸-m-톨루아미드 등을 포함한다. 추가적인 예로는 습윤제(예를 들어, 우레아), 글리콜(예를 들어, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜), 글리세롤 모노라우레이트, 알칸, 알카놀, ORGELASE, 탄산 칼슘, 인산 칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 및/또는 다른 고분자를 포함한다. 또 다른 양태에서, 상기 약학적 조성물은 하나 이상의 이러한 침투 강화제를 포함할 것이다.

[1162] 또 다른 양태에서, 국부/국소 적용을 위한 약학적 조성물은 하나 이상의 항미생물 보존제, 예컨대 4차 암모늄 화합물, 유기 수은, p-히드록시 벤조에이트, 방향족 알코올, 클로로부탄올 등을 포함할 수 있다.

[1163] 위장 바이러스 감염은 본 발명의 작용제 또는 작용제의 조합을 포함하는 경구적으로 또는 직장으로 전달되는 용액, 현탁액, 연고, 관장제 및/또는 좌제를 사용하여 효과적으로 치료될 수 있다.

[1164] 호흡기 바이러스 감염은 본 발명의 작용제 또는 작용제의 조합을 포함하는 에어로졸 용액, 현탁액 또는 건조 분말을 사용하여 효과적으로 치료될 수 있다. 흡입에 의한 투여는 폐의 바이러스 감염, 예컨대 HRV 감염을 치료하는데 특히 유용하다. 에어로졸은 호흡기계 또는 비강 통로를 통해 투여될 수 있다. 예를 들어, 당업자는 본 발명의 조성물이 적합한 담체, 예를 들어 약학적으로 허용가능한 추진제 중에 현탁되거나 용해된 후, 비강 스프레이 또는 흡입기를 사용하여 폐 내로 직접 투여될 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들어, 지방산 합성 경로 억제제, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성의 억제제를 포함하는 에어로졸 제형은 예를 들어 비강 스프레이 또는 흡입기에 의한 투여를 위하여, 추진제, 또는 용매와 추진제의 혼합물 중에 용해되거나 현탁되거나 또는 에멀젼화될 수 있다. 에어로졸 제형은 압력 하의 임의의 허용가능한 추진제, 예컨대 당업계에서 통상적으로 사용되는 바와 같은, 화장품학적으로 또는 피부과학적으로 또는 약학적으로 허용가능한 추진제를 함유할 수 있다.

[1165] 비강 투여를 위한 에어로졸 제형은 일반적으로 점적액 또는 스프레이로 비강 통로에 투여되도록 설계된 수용액이다. 비강 용액(nasal solution)은 이들이 일반적으로 등장성이고, 비록 다음 범위 밖의 pH 값이 추가적으로 사용될 수 있을지라도, 약 5.5 내지 약 6.5의 pH를 유지하도록 약하게 완충된다는 점에서 비강 분비물과 유사할 수 있다. 항미생물제 또는 보존제가 또한 상기 제형에 포함될 수 있다.

[1166] 흡입 및 흡입기를 위한 에어로졸 제형은 본 발명의 작용제 또는 작용제의 조합이 비강 또는 구강 호흡기 경로에 의해 투여되었을 때 대상의 호흡기 나무(respiratory tree) 내로 운반되도록 설계될 수 있다. 흡입 용액은 예를 들어 네불라이저(nebulizer)에 의해 투여될 수 있다. 미세하게 분말화되거나 액체인 약물을 포함하는 흡입물 또

는 통기물은, 예를 들어 소비를 보조하기 위하여 추진제 중의 작용제 또는 작용제의 조합의 용액 또는 현탁액의 약학적 에어로졸로서 호흡기계에 전달될 수 있다. 추진제는 할로겐화 탄소, 예를 들어 탄화플루오로, 예컨대 불소화 염소화 탄화수소, 수소화염소화불소화탄소, 및 수소화염소화탄소 뿐만 아니라 탄화수소 및 탄화수소 에테르를 포함하는, 액화 가스일 수 있다.

[1167] 본 발명에 유용한 할로겐화탄소 추진제는, 모든 수소가 불소로 대체된 탄화플루오로 추진제, 모든 수소가 염소 및 적어도 하나의 불소로 대체된 염소화불소화탄소 추진제, 수소-함유 탄화플루오르 추진제, 및 수소-함유 염소화불소화탄소 추진제를 포함한다. 할로겐화탄소 추진제는 1994년 12월 27일에 등록된 존슨의 미국특허 제5,376,359호, 1993년 3월 2일에 등록된 바이론 등의 미국특허 제5,190,029호; 및 1998년 7월 7일에 등록된 퓨어월 등의 미국특허 제5,776,434호에 개시되어 있다. 본 발명에 유용한 탄화수소 추진제는 예를 들어 프로판, 이소부탄, n-부탄, 펜탄, 이소펜탄 및 네오펜탄을 포함한다. 탄화수소의 블렌드가 또한 추진제로서 사용될 수 있다. 에테르 추진제는 예를 들어 디메틸 에테르 뿐만 아니라 에테르류를 포함한다. 본 발명의 에어로졸 제형은 또한 하나 이상의 추진제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 에어로졸 제형은 동일한 부류로부터의 하나 이상의 추진제, 예컨대 2종 이상의 탄화플루오르; 또는 상이한 부류로부터의 하나, 둘 또는 셋 이상의 추진제, 예컨대 불소화탄화수소 및 탄화수소를 포함할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 또한 압축 가스, 예를 들어 이산화탄소, 일산화이질소 또는 질소와 같은 불활성 가스를 사용하여 조제될 수 있다.

[1168] 에어로졸 제형은 또한 다른 성분, 예를 들어 에탄올, 이소프로판올, 프로필렌 글리콜 뿐만 아니라 계면활성제 또는 오일 및 세정제와 같은 다른 성분을 포함할 수 있다. 이들 성분들은 제형의 안정화 및/또는 밸브 성분의 윤활을 위하여 제공할 수 있다.

[1169] 에어로졸 제형은 압력 하에 포장될 수 있으며 용액, 현탁액, 에멀젼, 분말 및 반고체 제제로서 제형화될 수 있다. 예를 들어, 용액 에어로졸 제형은 (실질적으로) 순수한 추진제 또는 추진제와 용매의 혼합물로서, 지방산 합성 경로 억제제, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성의 억제제와 같은 본 발명의 작용제의 용액을 포함할 수 있다. 상기 용매는 작용제의 용해 및/또는 추진제의 증발 지연을 위하여 사용될 수 있다. 본 발명에 유용한 용매로는 예를 들어, 물, 에탄올 및 글리콜을 포함한다. 적합한 용매의 임의의 조합이 임의로 보존제, 항산화제, 및/또는 다른 에어로졸 성분과 함께 조합되어 사용될 수 있다.

[1170] 에어로졸 제형은 또한 분산액 또는 현탁액일 수 있다. 현탁액 에어로졸 제형은 본 발명의 작용제 또는 작용제의 조합, 예를 들어 지방산 합성 경로 억제제, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성의 억제제, 및 분산제를 포함할 수 있다. 본 발명에 유용한 분산제는 예를 들어 소르비탄 트리올레이트, 올레일 알코올, 올레산, 레시틴 및 옥수수유를 포함한다. 현탁액 에어로졸 제형은 또한 윤활제, 보존제, 항산화제, 및/또는 다른 에어로졸 성분을 포함할 수 있다.

[1171] 에어로졸 제형은 에멀젼과 유사하게 제형화될 수 있다. 에멀젼 에어로졸 제형은 본 발명의 작용제 또는 작용제의 조합, 예를 들어 지방산 합성 경로 억제제, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성의 억제제 뿐만 아니라 예를 들어, 에탄올과 같은 알코올, 계면활성제, 물 및 추진제를 포함할 수 있다. 사용되는 계면활성제는 비이온성, 음이온성 또는 양이온성일 수 있다. 에멀젼 에어로졸 제형의 일 실시예는 예를 들어, 에탄올, 계면활성제, 물 및 추진제를 포함한다. 에멀젼 에어로졸 제형의 또 다른 실시예는 예를 들어, 식물성 오일, 글리세릴 모노스테아레이트 및 프로판을 포함한다.

[1172] 본 발명의 화합물은 좌제로서 투여하기 위하여 제형화될 수 있다. 저융점 왁스, 예컨대 트리글리세라이드의 혼합물, 지방산 글리세라이드, Witepsol S55 (독일 Dynamite Nobel Chemical의 상표), 또는 코코아 버터가 먼저 용융되고 활성 성분이 예를 들어 교반에 의해 균질하게 분산된다. 그 다음 용융된 균질한 혼합물을 편리한 크기의 몰드 내로 붓고 냉각시켜 고형화한다.

[1173] 본 발명의 화합물은 질 투여를 위하여 제형화될 수 있다. 활성 성분 이외에 적합한 것으로 당업계에 알려져 있는 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 폼 또는 스프레이가 있다.

[1174] 본 발명의 화합물은 국소, 안구내, 눈주위, 또는 전신 투여를 위한 삽입물 상부, 이의 내부 또는 이에 부착된 서방형 제형에 사용하기 위한 생체적합성 고분자에 해제가능하게(releasably) 부착될 수 있다. 생체적합성 고분자로부터의 제어된 방출이 또한 설치가능한 제형을 형성하는 수용성 고분자를 사용하여 이용될 수 있다. 예를 들어 PLGA 마이크로스피어 또는 나노스피어와 같은 생체적합성 고분자로부터의 제어된 방출이 또한 안구내 이식 또는 서방형 투여를 위한 주사에 적합한 제형으로 이용될 수 있다. 임의의 적합한 생분해성 및 생체적합성 고분자가 사용될 수 있다.

[1175] 본 발명에 사용하기에 적합한 약학적 조성물은 활성 성분이 유효량으로 존재하는 조성물, 즉 활성 성분이 적어도 하나의 바이러스 감염을 갖는 숙주 또는 암을 갖는 대상에서 치료적 및/또는 예방적 이익을 달성하기에 유효한 양으로 존재하는 조성물을 포함한다. 특별한 적용을 위한 실제적인 유효량은 치료되는 상태 또는 상태들, 대상의 상태, 제형, 및 투여 경로 뿐만 아니라 당업자에게 알려져 있는 다른 인자들에 의존할 것이다. 지방산 합성 경로 억제제, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성의 억제제의 유효량의 결정은 본 명세서의 개시 내용에 비추어 당업자의 능력 내에서 충분하며, 일상적인 최적화 기술을 사용하여 결정될 것이다.

[1176] 인간에 사용하기 위한 유효량은 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간을 위한 투여량은, 동물에서 효과적인 것으로 확인된, 순환계, 간, 국소 및/또는 위장관 농도를 달성하도록 제형화될 수 있다. 당업자는 특히 본 명세서에 개시된 동물 모델 실험 데이터에 비추어 인간 사용을 위한 유효량을 결정할 수 있다. 동물 데이터, 및 다른 타입의 유사한 데이터에 기초하여, 당업자는 인간에게 적합한 본 발명의 조성물의 유효량을 결정할 수 있다.

[1177] 본 발명의 작용제 또는 작용제의 조합을 언급하는 경우의 유효량은 일반적으로 의학 또는 약학 기술의 임의의 다양한 규제 또는 자문 기구(예를 들어, FDA, AMA) 또는 제조업자 또는 공급업자에 의해 권장되거나 승인된, 투여량 범위, 투여 방식, 제형 등을 의미할 것이다.

[1178] 또한, 지방산 합성 경로 억제제, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성의 억제제의 적합한 투여량은 시험관내 실험 결과에 기초하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 지방산 합성 경로 구성요소, 예를 들어 FASN 유전자 발현 또는 FASN 단백질 활성을 억제하는 작용제의 시험관내 효능이 유사한 생물학적인 효과를 달성하기 위한 생체내 유효 투여량을 얻는데 유용한 정보를 제공한다.

[1179] 또 다른 양태에서, 본 발명의 작용제의 투여는 주기적, 예를 들어 매 2일, 매 3일, 매 5일에 1회, 매주에 1회, 매달에 1회 또는 2회 등일 수 있다. 또 다른 양태에서, 상기 양, 형태, 및/또는 상이한 형태의 양은 투여의 상이한 시간에 달라질 수 있다.

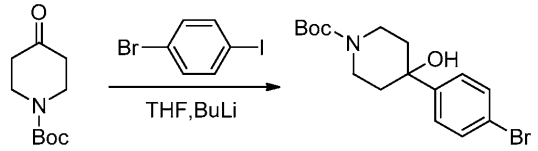
[1180] 당업자는 특별한 작용제의 투여의 효과를 환자에서 모니터링할 수 있을 것이다. 예를 들어, HIV 바이러스 로드 수준(load level)은 당업계의 표준 기술, 예컨대 CD4 세포 계수(count) 측정, 및/또는 PCR에 의해 검출되는 바와 같은 바이러스 수준에 의해 측정될 수 있다. 다른 기술이 당업자에게 명백할 것이다.

[1181] 일반적으로 개시된 다양한 양태 및 본 발명의 양태를 사용하여, 본 발명은 이하 실시예를 참조하여 더욱 쉽게 이해될 것이며, 이러한 실시예는 예시적으로 제공될 뿐 달리 기술되지 않는다면 이에 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

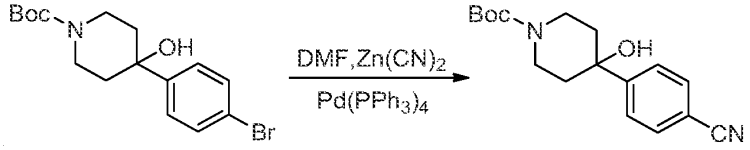
[1182] <u>실시예</u>

[1183] <u>실시예-본 발명의 화합물의 합성</u>

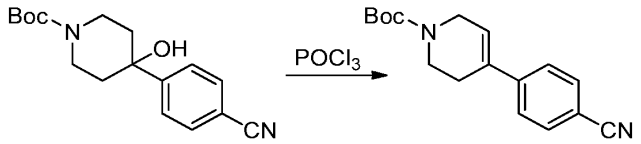
[1184] **일반:** 본 명세서에 기재된 모든 반응과 조작은 잘 환기된 퓨움 배출 후드에서 수행하였다. 가압 또는 감압에서 수행된 조작과 반응은 블라스트 쉴드 뒤에서 수행하였다. 약자: ACN, 아세토니트릴; AcOH, 아세트산; AIBN, 아조비스이소부티로니트릴; BuLi, 부틸 리튬; CDI, 1,1'-카보닐디이미다졸; DBU, 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운덱-7-엔; DCE, 1,2-디클로로에탄; DCM, 디클로로메탄 또는 메틸렌 클로라이드; DIEA, N,N-디이소프로필에틸아민; DMAP, 4-디메틸아미노피리딘; DMF, N,N-디메틸포름아미드; DMSO, 디메틸술폭사이드; EDC, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드; EDCI, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드; EtOAc, 에틸 아세테이트; EtOH, 에탄올; HATU, 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트; HBTU, O-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트 또는 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸암모늄 헥사플루오로포스페이트; HMPA, 헥사메틸포스포르아미드; HOAc, 아세트산; HOBT, 1-하이드록시벤조트리아졸; LDA, 리튬 디이소프로필아민; MeOH, 메탄올; MsCl, 메탄술포닐 클로라이드; MsOH, 메탄술폰산; NBS, N-브로모석신이미드; NIS, N-아이오도석신이미드; PE, 페트롤륨 에테르; PTAT, 페닐트리메틸암모늄 트리브로마이드; PTSA, p-톨루엔술폰산; Py, 피리딘; Pyr, 피리딘; TEA, 트리에틸아민; TFA, 트리플루오로아세트산; THF, 테트라하이드로퓨란; TMSCl, 클로로트리메틸실란; TsOH, p-톨루엔술폰산.

[1185]


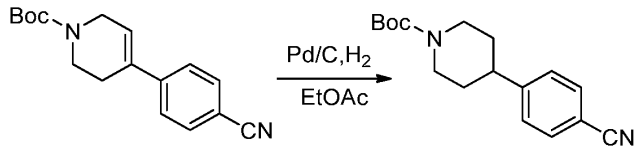
[1186] **화합물 1.1. 터트-부틸 4-(4-브로모페닐)-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트.** 테트라하이드로퓨란(800 mL) 내 1-브로모-4-아이오도벤젠(93.7 g, 331.21 mmol, 1.10 equiv)의 교반된 용액을 질소 하에 -78℃에서 부틸리튬(150 mL, 2.43 M in THF, 1.05 equiv) 용액에 30분 동안 적가하였다. 상기 생성 용액을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그리고, 여기에 테트라하이드로퓨란(800 mL) 내 터트-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(60 g, 301.13 mmol, 1.00 equiv) 용액을 -78℃에서 교반하면서 30분 동안 적가하였다. -78℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응을 350 mL의 H_2O로 조심스럽게 퀀칭하였다. 생성 혼합물을 2×400 mL의 에틸 아세테이드로 추출하고, 합쳐진 유기층을 건조(Na_2SO_4)하고 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:200-1:10)을 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 91 g(85%)을 노란색 오일로 수득하였다.

[1187]


[1188] **화합물 1.2. 터트-부틸 4-(4-시아노페닐)-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트.** DMF(400 mL) 내 터트-부틸 4-(4-브로모페닐)-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(화합물 **1.1**, 36 g, 101.05 mmol, 1.00 equiv), $Pd(PPh_3)_4$(11.7 g, 10.12 mmol, 0.05 equiv), 및 $Zn(CN)_2$(17.9 g, 152.44 mmol, 1.51 equiv)의 용액을 질소 하에 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상온에 도달한 후, 600 mL의 $FeSO_4$(aq., sat.)를 첨가하여 상기 반응을 멈추고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 생성 혼합물을 격렬히 교반하고 셀라이트로 거른 후 1M $FeSO_4$, 물, 및 에틸 아세이트로 세척하였다. 상기 층을 분리하고 수성상을 2×300 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 1×200 mL의 탄산칼륨(aq., sat.)으로 세척하고 이어 1×200 mL의 브라인(brine)으로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:200-1:5)을 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 23 g(75%)을 흰색 고체로 수득하였다.

[1189]


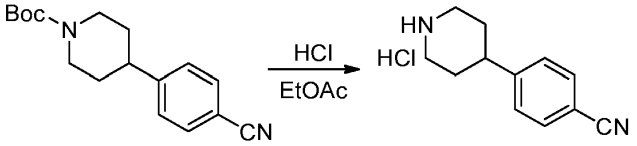
[1190] **화합물 1.3. 터트-부틸 4-(4-시아노페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트.** 둥근-바닥 플라스크에, 피리딘(40 mL) 내 터트-부틸 4-(4-시아노페닐)-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(화합물 **1.2**, 2 g, 6.61 mmol, 1.00 equiv) 용액을 넣었다. $POCl_3$(10.16 g, 66.26 mmol, 10.02 equiv)을 조심스럽게 첨가하였다. 생성 혼합물을 질소 하에 상온에서 하룻밤 동안 교반하고 나서 진공 하에 농축하였다. 잔여물을 20 mL의 DCM에 넣고 20 mL의 탄산수소나트륨으로 2번 세척하고, 건조(Na_2SO_4)하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 PE/EtOAc(100:1-30:1)을 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 1.4 g(74%)을 흰색 고체로 수득하였다.

[1191]


[1192] **화합물 1.4. 터트-부틸 4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트.** 에틸 아세테이트(20 mL) 내 터트-부틸 4-

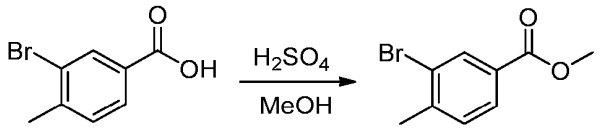
(4-시아노페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(화합물 **1.3**, 500 mg, 1.76 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 포함하는 둥근 바닥 플라스크를 질소 가스로 퍼징하였다. 상기 용액에 탄소 담지 팔라듐(0.1 g, 10%, 60% 물)을 첨가하고 상기 플라스크를 질소로 더욱 퍼징하였다. 상기 대기를 수소로 바꾸고 상기 혼합물을 하룻밤 동안 상온에서 교반하였다. 상기 시스템을 질소로 퍼징한 후, 고체를 필터로 제거하고 여과액을 감압 하에 농축하여 표제 화합물 0.2 g(40%)을 노란색 오일로 수득하였다.

[1193]



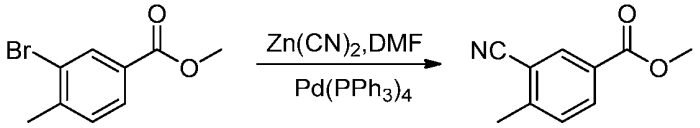
[1194] **화합물 1.5. 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드.** 100 mL 3-목 둥근-바닥 플라스크에 에틸 아세테이트(60 mL) 내 터트-부틸 4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트(화합물 **1.4**, 4 g, 13.99 mmol, 1.00 equiv) 용액을 넣었다. 염산(가스)를 상기 용액으로 버블시키고, 생성 혼합물을 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 생성된 침전물을 필터로 수집하고 건조하여 표제 화합물 2.2 g(72%)을 흰색 고체로 수득하였다. m/z (ES+) 187 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.72 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.54 (d with fine structure, J=12.6 Hz, 2H), 3.18 (t with fine structure, J=12.2 Hz, 2H), 3.12-1.97 (m, 1H), 2.11 (d with fine structure, J=14.1 Hz, 2H), 2.04-1.84 (m, 2H).

[1195]



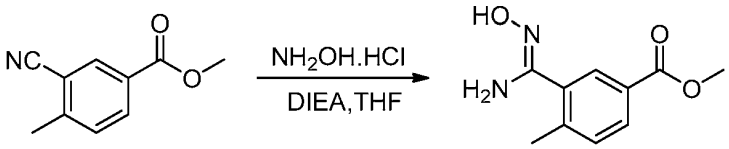
[1196] **화합물 1.6. 메틸 3-브로모-4-메틸벤조에이트.** 메탄올(100 mL) 내 3-브로모-4-메틸벤조산(20 g, 93.00 mmol, 1.00 equiv) 및 황산(20 mL)의 용액을 하룻밤 동안 80℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 감압 하에 농축하고 잔여물을 500 mL의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 생성 혼합물을 3×200 mL의 물, 1× 200 mL의 탄산수소나트륨(aq), 이어 1×200 mL의 브라인으로 세척하였다. 상기 유기 상을 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 감압 하에 농축하고, 그리고 건조하여 표제 화합물 20 g(94%)을 어두운 빨간색 오일로 수득하였다.

[1197]



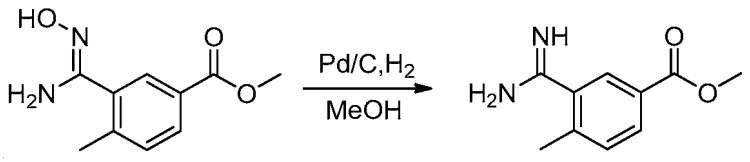
[1198] **화합물 1.7. 메틸 3-시아노-4-메틸벤조에이트.** N,N-디메틸포름아미드(250 mL) 내 메틸 3-브로모-4-메틸벤조에이트(화합물 **1.6**, 18 g, 78.58 mmol, 1.00 equiv), $Zn(CN)_2$(11.1 g, 94.87 mmol, 1.20 equiv), 및 $Pd(PPh_3)_4$(7.3 g, 6.32 mmol, 0.08 equiv)의 혼합물을 질소 대기 하에 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상온으로 냉각한 후, 상기 반응물을 200 mL의 $FeSO_4$(aq., sat.)를 조심스럽게 첨가하여 멈추고, 에틸아세테이트로 희석하였다. 생성 혼합물을 격렬히 교반하고 셀라이트로 거른 후 1M $FeSO_4$, 물, 및 에틸 아세이트로 세척하였다. 상기 층을 분리하고 수성상을 2×500 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 3×200 mL의 브라인으로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)하고, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:50)을 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 11 g(76%)을 황백색(off-white) 고체로 수득하였다.

[1199]

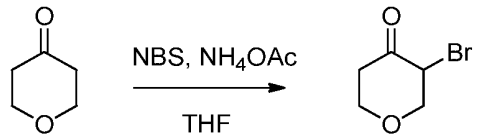


[1200] **화합물 1.8. 메틸 3-(N'-하이드록시카밤이미도일)-4-메틸벤조에이트.** 테트라하이드로퓨란(100 mL) 내 메틸 3-시아노-4-메틸벤조에이트(화합물 **1.7**, 8 g, 43.38 mmol, 1.00 equiv, 95%), $NH_2OH.HCl$(3.785 g, 54.86 mmol,

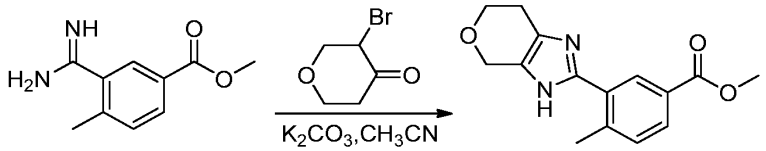
1.20 equiv), 및 N,N-디이소프로필에틸아민(DIEA, 17.7 g, 136.95 mmol, 3.00 equiv) 혼합물을 하룻밤 동안 70 ℃에서 교반하였다. 상온으로 생각한 후, 상기 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔여물에 물을 넣고, pH를 염산(수용액, 1 M)로 2-3으로 조정하였다. 상기 혼합물을 3×40 mL의 에틸 아세테이트로 세척한 후, 수상층의 pH를 NaOH(수용액, 2 M)로 8-9로 조절한 후, 3×30 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 건조(Na_2SO_4)하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 2.76 g(29%)을 흰색 고체로 수득하였다.

[1201]


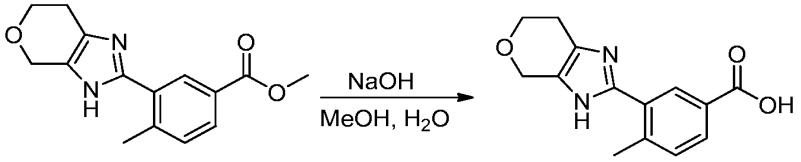
[1202] **화합물 1.9. 메틸 3-카밤이미도일-4-메틸벤조에이트.** 메탄올(150 mL) 내 메틸 3-(N'-하이드록시카밤이미도일)-4-메틸벤조에이트(화합물 **1.8**, 8 g, 36.50 mmol, 1.00 equiv, 95%)의 용액을 포함하는 둥근-바닥 플라스크를 질소 가스로 퍼징하였다. 상기 용액에 탄소 담지 팔라듐(9 g, 10%, 60% 물)을 첨가하고, 상기 플라스크를 질소 가스로 더욱 퍼징하였다. 상기 대기를 수소로 바꾸고, 상기 혼합물을 하룻밤 동안 25℃에서 풍선 하에 교반하였다. 상기 시스템을 질소로 퍼징한 후, 상기 고체를 여과로 제거하고 여과액을 하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 4 g(54%)을 갈색 고체로 수득하였다.

[1203]


[1204] **화합물 1.10.1 3-브로모디하이드로-2H-피란-4(3H)-온.** 테트라하이드로퓨란(100 mL) 내 디하이드로-2H-피란-4(3H)-온(10 g, 99.88 mmol, 1.00 equiv) 및 NH_4OAc(3.56 g, 46.23 mmol)의 혼합물에 0℃에서 질소 하에 여러 번 나누어 N-브로모석신이미드(17.8 g, 100.00 mmol, 1.00 equiv)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 30℃에서 질소 하에 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1/10-1/5)을 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 15 g(50%)을 갈색 오일로 수득하였다.

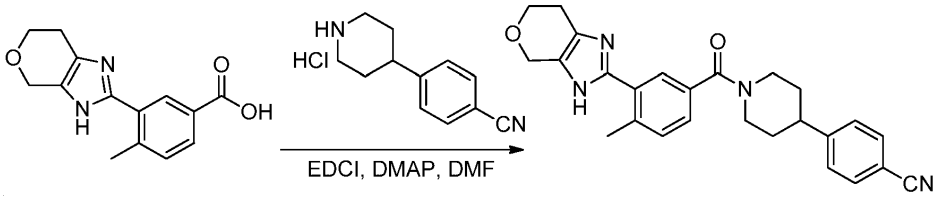
[1205]


[1206] **화합물 1.10. 메틸 4-메틸-3-(3,4,6,7-테트라하이드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조에이트.** CH_3CN(15 mL) 내 메틸 3-카밤이미도일-4-메틸벤조에이트(화합물 **1.9**, 400 mg, 1.98 mmol, 1.00 equiv, 95%), 3-브로모디하이드로-2H-피란-4(3H)-온(화합물 **1.10.1**, 750 mg, 2.09 mmol, 1.00 equiv), 및 탄산 칼슘(580 mg, 4.20 mmol, 2.00 equiv)의 혼합물을 80℃에서 질소 하에 하룻밤 동안 교반하였다. 상온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 50 mL의 에틸 아세테이트에 녹이고, 2×10 mL의 H_2O로 세척하였다. 상기 유기 상을 건조(Na_2SO_4)하고 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1/3)을 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 0.21 g(37%)을 흰색 고체로 수득하였다.

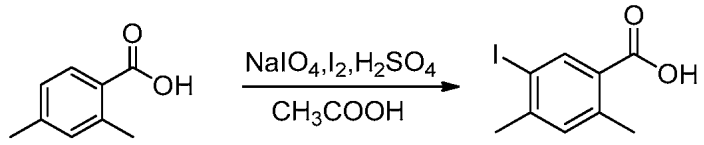
[1207]


[1208] **화합물 1.11. 4-메틸-3-(3,4,6,7-테트라하이드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조산.** 12 mL 메탄올/H_2O(2:1) 내 메틸 4-메틸-3-(3,4,6,7-테트라하이드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조에이트(화합물 **1.10**, 210 mg, 0.73 mmol, 1.00 equiv, 95%) 및 수산화나트륨(92.65 mg, 2.32 mmol, 3.00 equiv)를 60℃에서 오일 배쓰에서 교반하

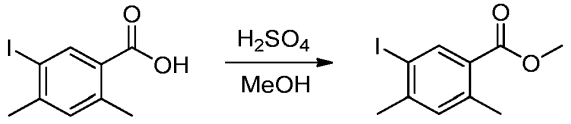
였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 잔여물을 5mL의 H_2O에 넣었다. 반응 혼합물을 3×10 mL의 에틸 아세테이트로 세척하고 염산(aq., 2 M)를 사용하여 수상층의 pH를 2-3으로 조정하였다. 반응 혼합물을 3×30 mL의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 상기 합쳐진 유기층을 건조(Na_2SO_4)하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 0.21 g(89%)을 흰색 고체로 수득하였다.

[1209] 

[1210] **화합물 1. 메틸 4-(1-(4-메틸-3-(3,4,6,7-테트라하이드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** DMF 내 4-메틸-3-(3,4,6,7-테트라하이드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조산(화합물 **1.11**, 60 mg, 0.22 mmol, 1.00 equiv, 95%), EDCI(88.4 mg, 0.46 mmol, 2.00 equiv), DMAP(85.12 mg, 0.70 mmol, 3.00 equiv), 및 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드(화합물 **1.5**, 52 mg, 0.23 mmol, 1.00 equiv)의 혼합물을 상온에서 교반하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 40 mL의 DCM으로 희석하고 2×10 mL의 NH_4Cl(aq.sat.), 이어서 2×10 mL의 브라인으로 세척하였다. 상기 유기층을 건조(Na_2SO_4)하고 감압 하에 농축하였다. 상기 조 추출물(~100 mg)을 Prep-HPLC로 다음 조건으로 정제하였다(1#-Pre-HPLC-006(Waters)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5um; mobile phase, WATER WITH 0.05% TFA 및 CH_3CN(12분 내 15.0% CH_3CN 42.0%까지, 1분 내 100.0%까지); Detector, uv 254/220 nm. 순수 화합물을 함유하는 분획들을 합치고 동결 건조하여 표제 화합물 32.9 mg(34%)을 흰색 고체로 수득하였다. m/z (ES+) 427 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.73-7.65 (m, 4H), 7.61 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.89-4.78 (1H 물 피크에 의해 부분적으로 흐려짐), 4.81 (s, 2H), 4.10 (t, J=4.1 Hz, 2H), 3.94-3.81 (m, 1H), ~3.35 (1H 메탄올 용매에 의해 부분적으로 흐려짐), 3.08-1.95 (m, 2H), 2.92 (t, J=4.1 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.08-1.92 (m, 1H), 1.92-1.65 (m, 3H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H) 7.50 (m, 2H), 4.89 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.05 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.77 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.30 (t, J=13.0 Hz, 1H), 3.01-2.84 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.06 (d, J=13.7 Hz, 1H), 1.86 (d, J=12.9 Hz, 1H), 1.76 (q, J=12.8 Hz, 1H), 1.57 (q, J=11.7 Hz, 1H).

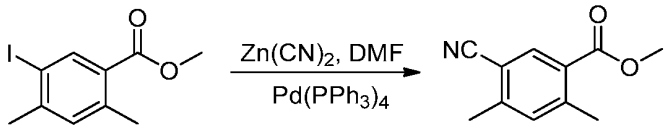
[1211] 

[1212] **화합물 2.1. 5-아이오도-2,4-디메틸벤조산.** 아세트산(150 mL) 내 2,4-디메틸벤조산(20 g, 133.18 mmol, 1.00 equiv), 소디움 퍼아이오데이트(14.27 g, 66.72 mmol, 0.50 equiv), 아이오딘(37.25 g, 146.76 mmol, 1.10 equiv), 및 황산(1.96 g, 19.98 mmol, 0.15 equiv)의 용액을 110℃에서 오일 배쓰에서 교반하였다. 6시간 후에, 반응 혼합물이 상온에 이르도록 한 후, 1.2 L의 물로 희석하였다. 여기에 800 mL의 $Na_2S_2O_3$ 수용액(aq., sat.)를 조심스럽게 첨가하였다. 상기 생성 고체를 여과하여 수집하고, 1.2 L의 에틸 아세테이트에 녹이고, 1×300 mL의 $Na_2S_2O_3$(aq., sat.) 이어 1×400 mL의 브라인으로 세척하였다. 상기 유기층을 건조(Na_2SO_4)하고 감압 하에 농축하였다. 상기 조 잔여물을 에탄올:H_2O(2:1)로부터 재결정하여, 표제 화합물 30 g(82%)을 흰색 고체로 수득하였다.

[1213] 

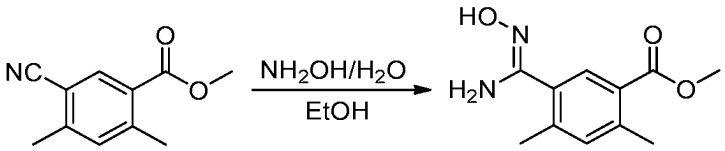
[1214] **화합물 2.2. 메틸 5-아이오도-2,4-디메틸벤조에이트.** 메탄올(100 mL) 내 5-아이오도-2,4-디메틸벤조산(화합물 **2.1**, 10 g, 32.60 mmol, 1.00 equiv, 90%) 및 황산(10 mL)의 용액을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상온으

로 냉각한 후, 상기 혼합물을 감압 하에 농축하고 잔여물을 200 mL의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 반응 혼합물을 3×50 mL의 물, 2×50 mL의 탄산수소나트륨(aq. sat.), 이어 2×50 mL의 브라인으로 세척하였다. 상기 유기상은 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 9.2 g(88%)을 노란색 오일로 수득하였다.



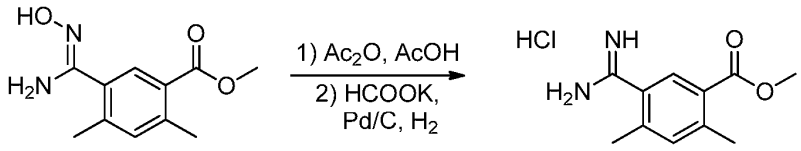
[1215]

[1216] **화합물 2.3. 메틸 5-시아노-2,4-디메틸벤조에이트.** N,N-디메틸포름아미드(120 mL) 내 메틸 5-아이오도-2,4-디메틸벤조에이트(화합물 **2.2**, 9.2 g, 31.71 mmol, 1.00 equiv), $Zn(CN)_2$(4.46 g, 38.12 mmol, 1.20 equiv), 및 $Pd(PPh_3)_4$(2.93 g, 2.54 mmol, 0.08 equiv)의 용액을 질소 대기 하에 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상온에 도달한 후, 100 mL의 $FeSO_4$(aq., sat.)를 조심스럽게 첨가하여 상기 반응을 멈추고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 생성 혼합물을 격렬히 교반하고 셀라이트로 여과한 후 1M $FeSO_4$, 물, 및 에틸 아세이트로 세척하였다. 상기 층을 분리하고 수성상을 300 mL의 에틸 아세테이트로 2번 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 2×20 mL의 브라인으로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:5)을 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 6.2 g(93%)을 흰색 고체로 수득하였다.



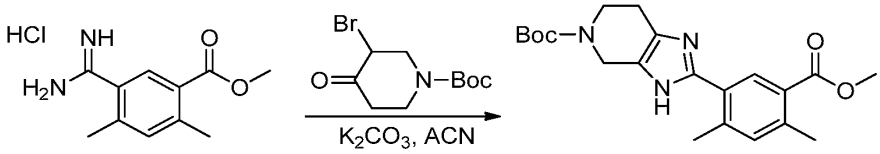
[1217]

[1218] **화합물 2.4. 메틸 5-(N'-하이드록시카밤이미도일)-2,4-디메틸벤조에이트.** EtOH(20 mL) 내 메틸 5-시아노-2,4-디메틸벤조에이트(화합물 **2.3**, 6 g, 28.54 mmol, 1.00 equiv, 90%) 및 NH_2OH(10 mL, 5.00 equiv, 50% in 물)의 용액을 100℃에서 오일 배쓰에서 교반하였다. 2시간 후, 상기 혼합물을 상온으로 냉각하고 감압 하에 농축하였다. 잔여물은 100 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고, 2×20 mL의 브라인으로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)하고, 감압 하에 농축하여, 표제 화합물 4.66 g(66%)을 흰색 고체로 수득하였다.



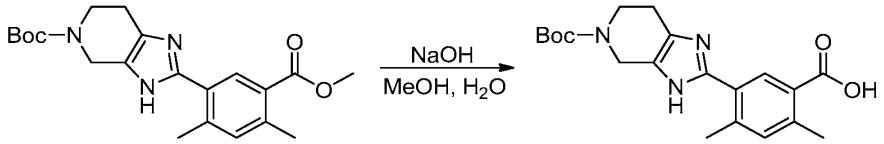
[1219]

[1220] **화합물 2.5. 메틸 5-카밤이미도일-2,4-디메틸벤조에이트 하이드로클로라이드.** AcOH(21 mL) 내 메틸 5-(N'-하이드록시카밤이미도일)-2,4-디메틸벤조에이트(화합물 **2.4**, 4.66 g, 18.87 mmol, 1.00 equiv, 90%) 및 Ac_2O(2.36 g, 23.09 mmol, 1.10 equiv)의 용액을 상온에서 교반하였다. 5분 후에, 상기 플라스크를 질소로 퍼징하고 HCOOK(8.8 g, 104.76 mmol, 5.00 equiv) 및 탄소 담지 팔라듐(10%, 2.33 g)을 첨가하였다. 상기 플라스크를 질소로 퍼징하고 이어 수소로 퍼징하였다. 상기 혼합물을 수소 대기(풍선)하에 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 질소로 상기 시스템을 퍼징한 후, 고체를 여과하여 제거하고, 여과액을 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 50 mL의 에탄올에 녹이고 염산(aq., 5 M)으로 pH를 5-6으로 조정하였다. 상기 생성 고체를 필터로 제거하고 여과액을 감압 하에 농축하여 표제 화합물 4 g을 흰색 고체로 수득하였다.



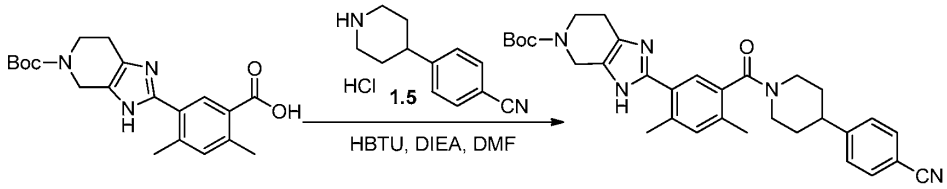
[1221]

[1222] **화합물 2.6. 터트-부틸 2-(5-(메톡시카보닐)-2,4-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-카르복실레이트.** CH_3CN(15 mL) 내 메틸 메틸 5-카밤이미도일-2,4-디메틸벤조에이트 하이드로클로라이드(화합물 **2.5**, 500 mg, 90%), 터트-부틸 3-브로모-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(860 mg, 2.78 mmol), 및 탄산 칼슘(570 mg, 4.12 mmol)의 혼합물을 하룻밤 동안 질소 하에 80℃에서 교반하였다. 상온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 25 mL의 에틸 아세테이트에 녹이고 2×10 mL의 H_2O로 세척하였다. 상기 유기상을 건조(Na_2SO_4)하고, 감압 하에 농축하였다. 이에 얻어진 조 생성물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:3)을 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 0.3 g을 흰색 고체로 수득하였다.



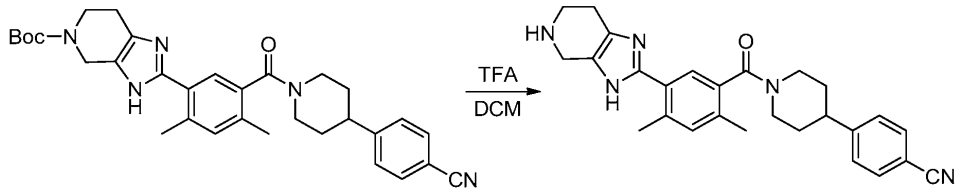
[1223]

[1224] **화합물 2.7. 5-(5-(터트-부톡시카보닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조산.** 15 mL 메탄올/H_2O(2:1) 내 터트-부틸 2-(5-(메톡시카보닐)-2,4-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-카르복실레이트(화합물 **2.6**, 300 mg, 0.70 mmol, 1.00 equiv, 90%) 및 수산화나트륨(62 mg, 1.55 mmol, 2.00 equiv)의 혼합물을 40℃에서 오일 배쓰에서 교반하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 약 1/3 부피로 농축하였다. 상기 잔류 혼합물의 pH 값을 염산(aq., 1 M)으로 3-4로 조정하였다. 상기 생성 고체를 여과로 수집하고 오븐에서 감압 하에 건조하여 표제 화합물 0.2 g(69%)를 노란색 고체로 수득하였다.



[1225]

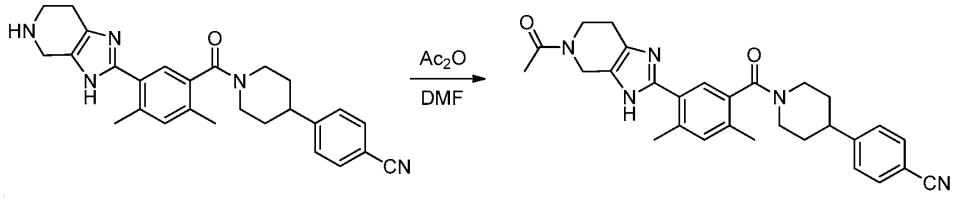
[1226] **화합물 2.8. 터트-부틸 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-카르복실레이트.** DMF(5 mL) 내 화합물 **2.7**(125 mg, 0.30 mmol, 1.00 equiv, 90%), DIEA(130.5 mg, 1.01 mmol, 3.00 equiv), HBTU(256.2 mg, 0.68 mmol, 2.00 equiv), 및 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드(화합물 **1.5**, 75 mg, 0.30 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 하룻밤 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 50 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고, 2×20 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:1)을 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 0.1 g(55%)을 노란색 고체로 수득하였다.



[1227]

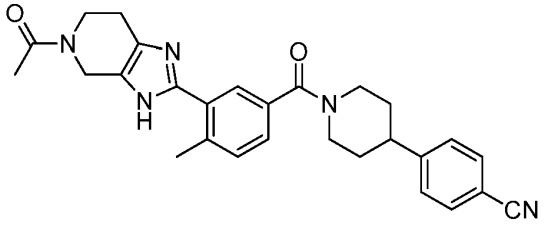
[1228] **화합물 2.9. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 디클로로메탄(3 mL) 내 터트-부틸 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-카르복실레이트(화합물 **2.8**, 100 mg, 0.17 mmol, 1.00 equiv, 90%)의 용액에 트리플루오로아세트산(1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 교반하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄에 넣고 중탄산나트륨(aq., sat.)로 세척하였다. 상기 유기상을 건조(Na_2SO_4)하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 0.1 g(68%)을 노란색 고체로 수득하였다.

[1229]



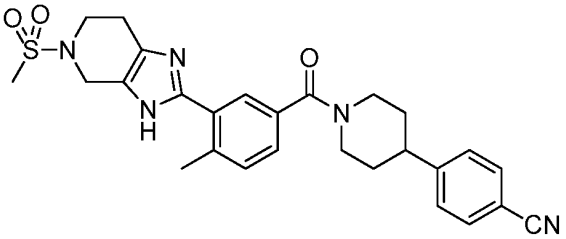
[1230] **화합물 2. 4-(1-(5-(5-아세틸-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** DMF(2 mL) 내 4-(1-(2,4-디메틸-5-(4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 **2.9**, 20 mg, 0.02 mmol, 1.00 equiv, 50%)의 교반된 혼합물에 질소 하에 DMF(0.2 mL) 내 Ac_2O(2.4 mg, 0.02 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 상기 생성 용액을 1시간 동안 0-3도에서 물/오일 배쓰에서 교반하였다. 반응 혼합물을 50 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고 2×20 mL의 브라인으로 세척하였다. 상기 유기상을 건조(Na_2SO_4)하고 감압 하에 농축하였다. 상기 조 잔여물(50 mg)을 Prep-HPLC로 다음의 조건으로 정제하였다(1#-Pre-HPLC-006(Waters)): Column, xbridge C18; mobile phase, WATER WITH 0.05% $NH_3.H_2O$ 및 CH_3CN(2분 내 5% CH_3CN 유지, 10분 내 20%-46%까지, 12분 내 100%까지, 14분 내 20%로 감소); Detector, UV 254/220 nm. 순수 화합물을 함유하는 분획들을 합치고 동결 건조하여 표제 화합물 5.5 mg을 흰색 고체로 수득하였다. m/z (ES+) 482 $(M+H)^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.69 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.39-7.28 (m, 2H), 4.90 (m, 1H, 용매 피크에 의하여 부분적으로 흐려짐), 4.67 and 4.62 (2 singlets, 아세트아미드 회전이성체, $MeCONCH_2$-이미다졸, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.41 and 2.31 (2 singlets, 아릴 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.25 and 2.22 (2 singlets, 아세트아미드 회전이성체, CH_3CON, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.92-1.20 (m, 3H).

[1231]

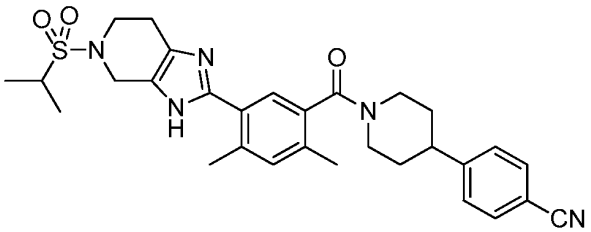


[1232] **화합물 3. 4-(1-(3-(5-아세틸-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 **1** 및 **2**의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 468 $(M+H)^+$.

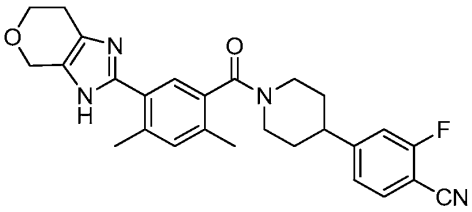
[1233]



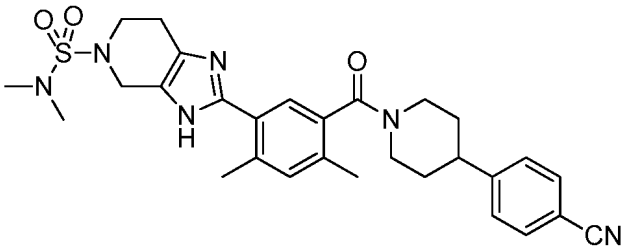
[1234] **화합물 4. 4-(1-(4-메틸-3-(5-(메틸술포닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 **1** 및 **2**의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 504 $(M+H)^+$.

[1235] 

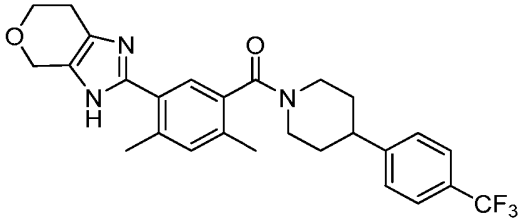
[1236] **화합물 5. 4-(1-(5-(5-(이소프로필술포닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 1 및 2의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 546 $(M+H)^+$.

[1237] 

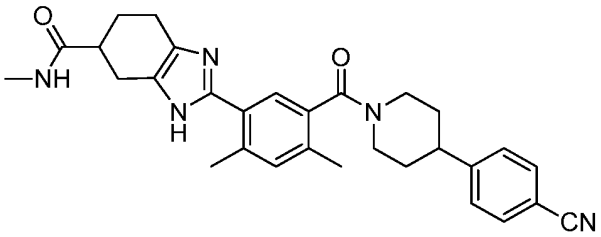
[1238] **화합물 6. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(3,4,6,7-테트라하이드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)-2-플루오로벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 1 및 2의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 459 $(M+H)^+$.

[1239] 

[1240] **화합물 7. 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-N,N-디메틸-6,7-디하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-술폰아미드.** 표제 화합물은 화합물 1 및 2의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 547 $(M+H)^+$.

[1241] 

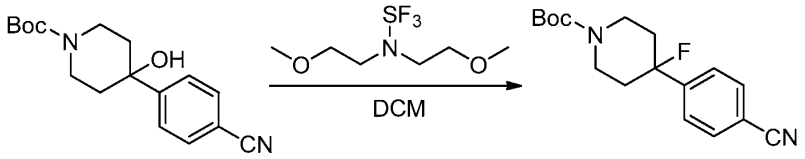
[1242] **화합물 8. (2,4-디메틸-5-(3,4,6,7-테트라하이드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)페닐)(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)메타논.** 표제 화합물은 화합물 1 및 2의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 484 $(M+H)^+$.

[1243] 

[1244] **화합물 9. 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-N-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조**

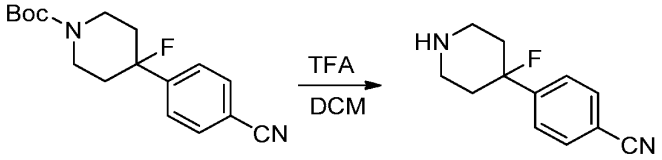
[d]이미다졸-6-카르복스아미드. 표제 화합물은 화합물 1 및 2의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 496 $(M+H)^+$.

[1245]



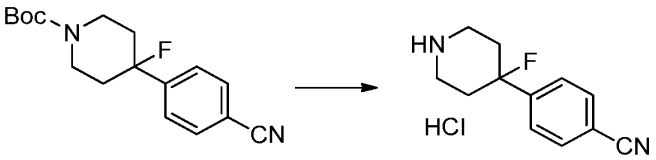
[1246] **화합물 11.1. 터트-부틸 4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트.** 디클로로메탄(250 mL) 내 화합물 1.2(5 g, 16.54 mmol, 1.00 equiv)의 교반된 용액에 질소 하에 -78℃에서 Deoxo-Fluor®(4.4 g, 19.89 mmol, 1.20 equiv)을 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 50 mL의 중탄산나트륨(aq.sat.)의 첨가로 ***조심스럽게*** 퀀칭하고(quenched) 3×100 mL의 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기 층을 150 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:30)을 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 2.5 g(35%)을 흰색 고체로 수득하였다.

[1247]



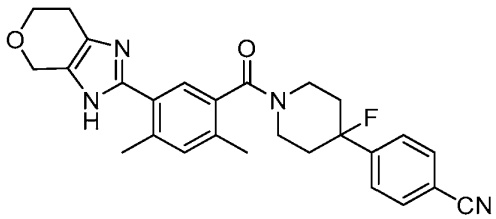
[1248] **화합물 11.2. 4-(4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** DCM(40 mL) 내 화합물 11.1(620 mg, 1.02 mmol, 1.00 equiv, 50%)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(6 g, 52.62 mmol, 51.66 equiv)을 적가하였다. 상온에서 2시간 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 DCM에 넣고 중탄산나트륨 수용액으로 처리하였다. 상기 상을 분리하고 상기 수상층을 2×50 mL DCM으로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 0.4 g을 노란색 고체로 수득하였다. m/z (ES+) 205 $(M+H)^+$.

[1249]

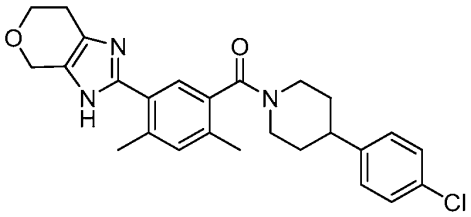


[1250] **화합물 11. 2 염산염. 4-(4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드.** 표제 화합물은 화합물 1.5의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하고, 화합물 1.4 대신 화합물 11.1을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 205 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.83 (d, J=6.3 Hz, 2H), 7.68 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.55-3.32 (m, 4H), 2.58-2.40 (m, 2H), 2.28-2.22 (m, 2H).

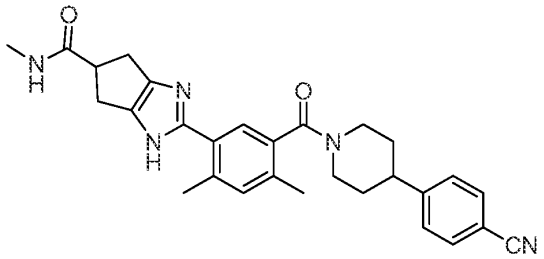
[1251]



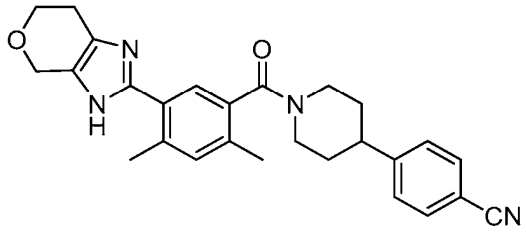
[1252] **화합물 11. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(3,4,6,7-테트라하이드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 1 및 2의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하고, 화합물 1.5 대신 화합물 11.2을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 459 $(M+H)^+$.

[1253] 

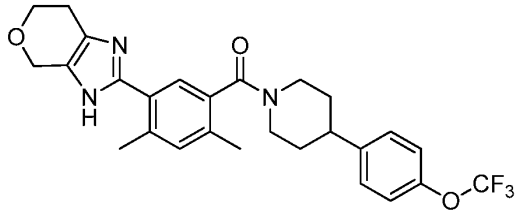
[1254] **화합물 12. (4-(4-클로로페닐)피페리딘-1-일)(2,4-디메틸-5-(3,4,6,7-테트라하이드로피라노 [3,4-d]이미다졸-2-일)페닐)메타논.** 표제 화합물은 화합물 1 및 2의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 450 $(M+H)^+$.

[1255] 

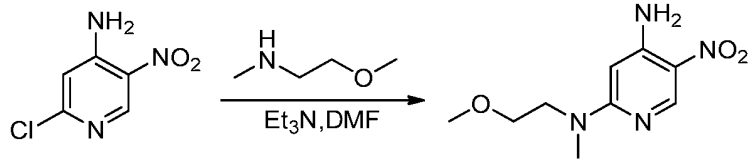
[1256] **화합물 13. 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-N-메틸-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[d]이미다졸-5-카르복스아미드.** 표제 화합물은 화합물 1 및 2의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 482 $(M+H)^+$.

[1257] 

[1258] **화합물 14. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(3,4,6,7-테트라하이드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 1 및 2의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 441 $(M+H)^+$.

[1259] 

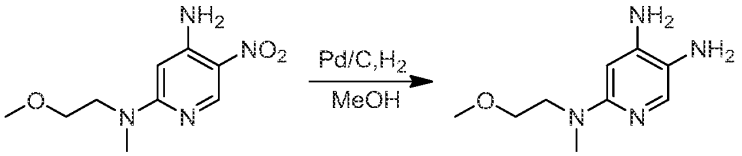
[1260] **화합물 15. (2,4-디메틸-5-(3,4,6,7-테트라하이드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)페닐)(4-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)피페리딘-1-일)메타논.** 표제 화합물은 화합물 1 및 2의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 500 $(M+H)^+$.

[1261] 

[1262] **화합물 16.1. N^2-(2-메톡시에틸)-N^2-메틸-5-니트로피리딘-2,4-디아민.** DMF(20 mL) 내 2-클로로-5-니트로피리딘-

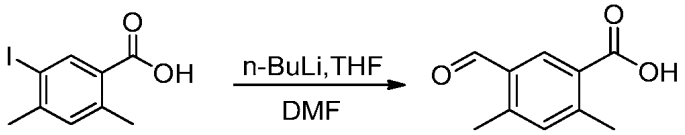
4-아민(500 mg, 2.88 mmol, 1.00 equiv), 트리에틸아민(1.167 g, 11.53 mmol, 4.00 equiv), 및 (2-메톡시에틸)(메틸)아민(514 mg, 5.77 mmol, 2.00 equiv)의 용액을 봉인된 튜브에서 55℃에서 블라스트 뒤에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 상온으로 냉각한 후, 상기 혼합물을 100 mL의 물로 희석하고 3×150 mL의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 상기 합쳐진 유기층을 건조(Na_2SO_4)하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 723 mg(조 상태)을 어두운 빨간색 오일로 수득하였다.

[1263]



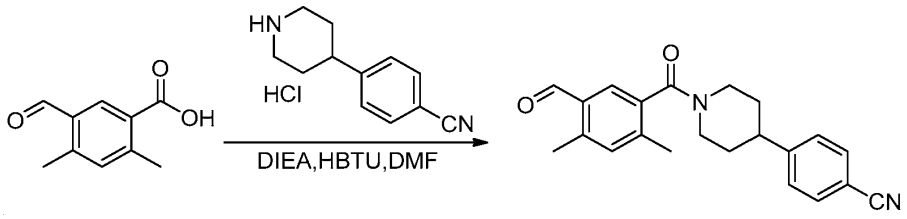
[1264] **화합물 16.2. N^2-(2-메톡시에틸)-N^2-메틸피리딘-2,4,5-트리아민.** 메탄올(30 mL) 내 화합물 **16.1**(400 mg, 1.77 mmol, 1.00 equiv))을 포함하는 둥근-바닥 플라스크를 질소 가스로 퍼징하였다. 상기 용액에 탄소 담지 팔라듐(40 mg, 10%, 60% 물)을 첨가하였다. 상기 플라스크를 질소로 더욱 퍼징하고 상기 대기를 수소로 바꾸었다. 상기 혼합물을 상온에서 수소 풍선 하에 4시간 동안 교반하였다. 상기 시스템을 질소로 퍼징한 후, 고체를 여과하여 제거하고 여과액을 감압 하에 농축하여 표제 화합물 300 mg(86%)을 밝은 갈색 고체로 수득하였다. 상기 조생성물은 불안정하여 즉시 사용하였다.

[1265]

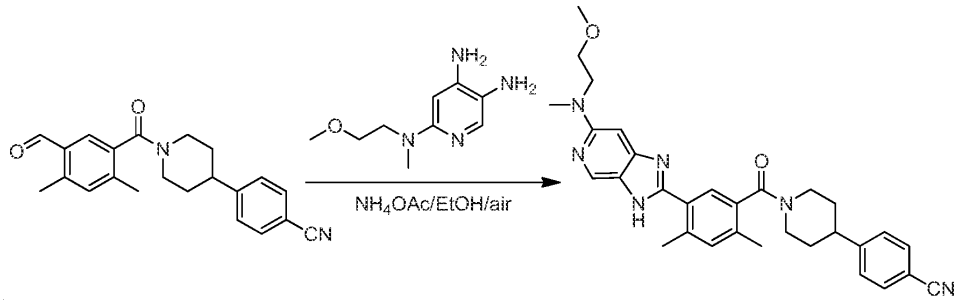


[1266] **화합물 16.3. 5-포밀-2,4-디메틸벤조산.** 테트라하이드로퓨란(150 mL) 내 5-아이오도-2,4-디메틸벤조산(화합물 **2.1**, 5 g, 18.11 mmol, 1.00 equiv)의 교반된 용액에 질소 하에 -78℃에서 n-BuLi(2.5 M in THF, 18 mL, 2.50 equiv)을 적가하였다. -78℃에서 1시간 동안 교반한 후, DMF(5 g, 68.4 mmol, 3.80 equiv)를 적가하였다. 생성 혼합물을 추가 0.5시간 동안 -78℃에서 교반하고 50 mL의 물을 천천히 첨가하여 조심스럽게 퀜칭하였다. 그리고 나서 HCl 수용액(aq., 6 M)를 사용하여 pH를 약 3-4로 조정하였다. 상기 혼합물을 3×200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 건조(Na_2SO_4)하고 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:10-1:5)을 그래디언트로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 2.4 g(74%)을 흰색 고체로 수득하였다.

[1267]

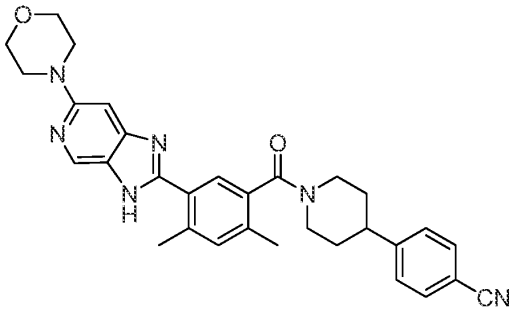


[1268] **화합물 16.4. 4-(1-(5-포밀-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** DMF(15 mL) 내 5-포밀-2,4-디메틸벤조산(화합물 **16.3**, 950 mg, 5.33 mmol, 1.10 equiv)의 교반된 용액에, DIEA(2.48 g, 19.19 mmol, 4.00 equiv)를 첨가하고 이어 HBTU(3.67 g, 9.68 mmol, 2.00 equiv), 및 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드(화합물 **1.5**, 1.07 g, 4.80 mmol, 1.00 equiv)을 첨가하였다. 상온에서 하룻밤 동안 교반한 후, 상기 반응을 60 mL의 물을 첨가하여 멈추었다. 생성 혼합물을 3×150 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:10-1:3)을 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 1.4 g(84%)을 갈색 오일로 수득하였다.



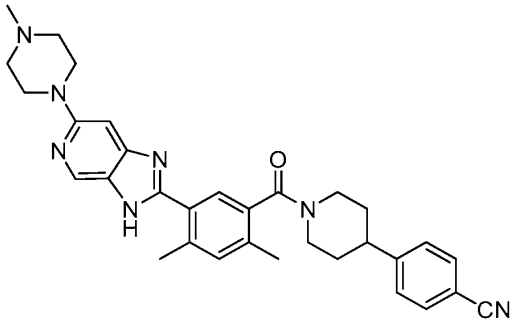
[1269]

[1270] **화합물 16. 4-(1-(5-(6-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 에탄올(20 mL) 내 화합물 **16.2**(300 mg, 1.53 mmol, 1.30 equiv), 화합물 **16.4**(407 mg, 1.17 mmol, 1.00 equiv), 및 암모늄 아세테이트(362 mg, 4.70 mmol, 4.00 equiv)의 용액을 하룻밤 동안 70℃에서 오일 배쓰에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축하고 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:10-2:1)을 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 ~200 mg의 생성물을 수득하고, 이를 다음의 조건으로 Prep-HPLC로 추가로 정제하였다(1#-Pre-HPLC-006(Waters)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; mobile phase, WATER WITH 0.05% TFA 및 CH_3CN (2분 내 5.0% CH_3CN 유지, 1분 내 25.0%까지, 12분 내 55.0%까지, 1분 내 100.0%까지); Detector, UV 254/220 nm. 순수 화합물을 함유하는 분획들을 합치고 동결 건조하여 표제 화합물 150 mg(24%)을 흰색 고체로 수득하였다. m/z (ES+) 523 $(M+H)^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.57-8.38 (m, 1H), 7.78-7.53 (m, 4H), 7.34 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.28-7.12 (m, 2H), 5.06-4.88 (m, 1H), 3.71 (app s, 5H), 3.50 (s, 3H), 3.41-3.05 (m, 4H), 3.01-2.75 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.42 & 2.31 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.12-1.93 (m, 1H), 1.93-1.39 (m, 3H).



[1271]

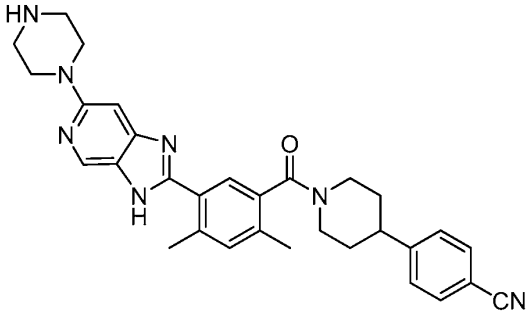
[1272] **화합물 17. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(6-몰폴리노-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 **16**의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 521 $(M+H)^+$.



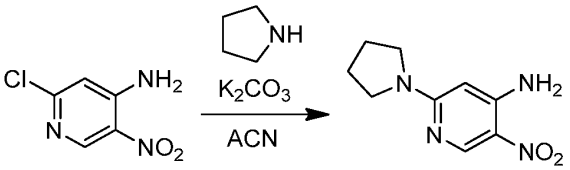
[1273]

[1274] **화합물 18. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 **16**의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 534 $(M+H)^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 8.73 (s, 1H), 7.76 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.66 & 7.56 (2 singlets, 아미드 회전이성체, Ar-H, 1H), 7.49 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.81-4.67 (m, 1H), 4.30 (br s, 2H), 3.70-3.37 (m, 3H), 3.37-3.05 (m, 5H), 3.05-1.80 (m, 5H), 2.60 (s,

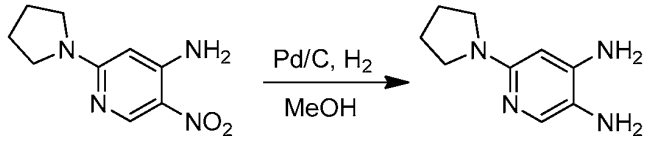
3H), 2.37 & 2.27 (2 singlets, 아미드 회전이성체, Ar-CH_3, 3H), 2.02-1.87 (m, 1H), 1.87-2.40 (m, 3H).

[1275]


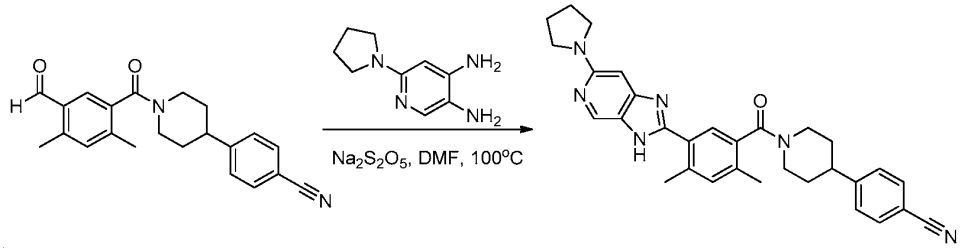
[1276] **화합물 19. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(6-(피페라진-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 **16**의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 519 $(M+H)^+$.

[1277]


[1278] **화합물 20.1. 5-니트로-2-(피롤리딘-1-일)피리딘-4-아민.** 환류 응축기를 구비한 50 mL 둥근 바닥 플라스크를 2-클로로-5-니트로피리딘-4-아민(2.00 g, 11.5 mmol, 1.0 equiv), 피롤리딘(2.86 mL, 34.6 mmol, 3.0 equiv), 탄산 칼슘(4.78 g, 34.6 mmol, 3.0 equiv) 및 아세토니트릴(50 mL)로 충진하였다. 상기 혼합물을 질소 하에 70℃에서 하룻밤 동안 가열하고 나서 상온으로 냉각하였다. 노란색 고체를 여과하여 수집하고 아세토니트릴, 물 및 헥산으로 세척하였다. 상기 고체를 건조하여 표제 화합물을 연노란색 고체(1.43 g, 1st crop)로 얻었다. 여과액으로부터 용액을 제거하고 수용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 건조(Na_2SO_4)하고, 여과하고 진공에서 제거하여 추가 생성물을 오렌지/노란색 고체(820 mg, 2nd crop)로 얻었다. 상기 생성물의 2nd crop을 에틸 아세테이트(3 mL)로 연마하고 여과하고 에틸 아세테이트(2×1 mL) 및 디에틸 에테르(3 mL)로 여과하여 연노란색 고체(751 mg)를 얻었다. 얻어진 5-니트로-2-(피롤리딘-1-일)피리딘-4-아민의 총 수율은 2.18 g(91%)이었다. m/z (ES+) 209.1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.79 (s, 1H), 7.39 (br s, 2H), 5.63 (s, 1H), 3.40 (br s, 4H), 1.93 (br s, 4H).

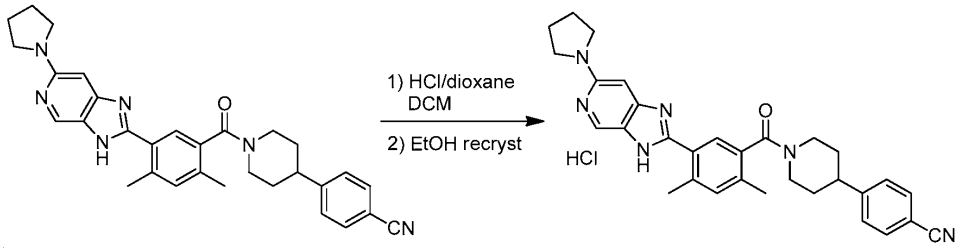
[1279]


[1280] **화합물 20.2. 6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3,4-디아민.** 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 5-니트로-2-(피롤리딘-1-일)피리딘-4-아민(화합물 **20.1**, 800 mg, 3.84 mmol, 1.0 equiv) 및 탄소 담지 팔라듐(10 wt % Pd, 400 mg, 0.38 mmol, 0.1 equiv)을 첨가하였다. 상기 시스템을 질소로 퍼징하고 메탄올(19 mL) 이어 수소로 충진하였다. 상기 혼합물을 상온에서 수소 하에 4시간 동안 교반한 다음 질소로 퍼징하였다. 상기 혼합물을 셀라이트로 여과하고 메탄올로 상당히 세척하였다. 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 자주색 고체(641 mg, 94%)로 얻었다. m/z (ES+) 179.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.27 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.14 (br s, 2H), 3.67 (br s, 2H), 3.23-3.13 (m, 4H), 1.91-1.79 (m, 4H).



[1281]

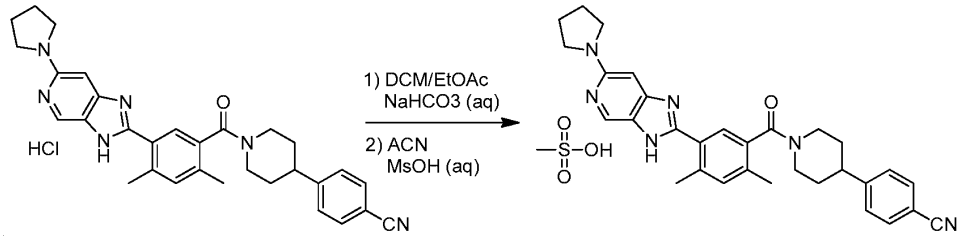
[1282] **화합물 20. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(6-(피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3,4-디아민(화합물 **20.2**, 641 mg, 3.60 mmol, 1.0 equiv), 4-(1-(5-포밀-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 **16.4**, 1.25 g, 3.60 mmol, 1.0 equiv), 소디움 메타바이설페이트(890 mg, 4.68 mmol, 1.3 equiv) 및 DMF(36 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 100℃에서 대기 하에 22시간 동안 가열한 다음 상온으로 냉각하였다. 더 이상 생성물이 침전되지 않을 때까지 물(80 mL)를 상기 교반된 용액에 천천히 첨가하였다. 상기 고체를 여과하고 물(2×15 mL)로 세척하고 건조하여 갈색 고체(1.42 g)를 얻었다. 그대로 두어 추가 생성물이 침전되었고 이를 여과 및 물(2×10 mL)로 세척하여 황백색의 고체를 수득하였다. 상기 반응은 기재된 정확한 방법과 분량으로 두 번 반복하여 추가 생성물을 수득하였다(첫 번째 침전으로부터 갈색 고체의 1.26 g, 추가로 추가 침전으로부터 황백색 고체의 288 mg). 상기 두 반응으로부터의 수성 여과액을 합치고 수성 $NaHCO_3$를 첨가하여 pH를 7로 조정하였다. 수성은 DCM/2% MeOH(300 mL)로 추출하고, 건조(Na_2SO_4)하고, 여과하고 증발하여 갈색 고체(547 mg)를 얻었다. 얻어진 모든 생성물을 합치고 실리카 겔 컬럼크로마토그라피(DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다(2.37 g, 상기 두 반응에 대한 이론적 수율에 근거하여 65%). m/z (ES+) 505.1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.41 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.66 & 7.56 (2 br singlets, 아미드 회전이성체, ArH, 1H), 7.49 (s, J=8.2 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.31 (br s, 1H), 4.79-4.67 (m, 1H), 3.54-3.34 (m, 5H), 3.17 (app t, J=11.8, 1H), 2.99-2.82 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.33 & 2.24 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.03-1.87 (m, 5H), 1.82-1.38 (m, 3H). 원소 분석 ($C_{31}H_{32}N_6O \cdot 1.3H_2O$, 528.04), found (calcd), C, 70.66 (70.51); H, 6.54 (6.60); N, 15.78 (15.92).



[1283]

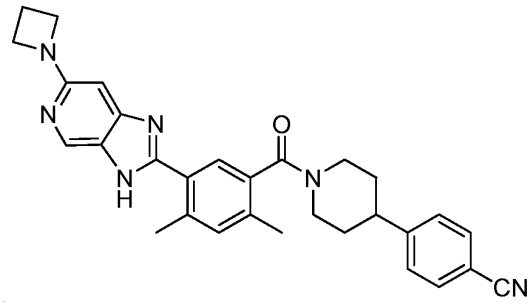
[1284] **화합물 20 염산염. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(6-(피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드.** 디클로로메탄(~50 mL)를 4-(1-(2,4-디메틸-5-(6-(피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 **20** 유리 염기, 2.31 g, 4.58 mmol)에 완전히 녹을 때까지 첨가하고 나서 디옥산 내 4M HCl(5 mL, 20 mmol, 4.3 equiv)를 첨가하였다. 상기 용매를 제거하고 잔여물을 DCM에 녹이고 진공에서 제거하였다. 상기 생성 염산염을 끓는 에탄올(180 mL)로부터 재결정하고 상온으로 천천히 냉각하였다. 상기 혼합물을 상온에서 하룻밤 동안 두고 나서 4시간 동안 냉동실에 두었다. 상기 생성 고체를 여과하고 차가운 에탄올(25 mL) 이어 디에틸 에테르(25 mL)로 세척하였다. 상기 고체를 건조하여 황백색에서 밝은 회색의 고체(1.82 g, 73%)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.59 & 13.46 (2 br singlets, 이미다졸 NH 호변이성체, 1H), 13.29 (br s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 7.83 & 7.67 (2 singlets, 아미드 회전이성체, ArH, 1H,), 7.78 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.58-7.45 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.71 (br s, 1H), 4.80-4.68 (m, 1H), 3.65-3.38 (m, 5H), 3.25-3.12 (m, 1H), 3.00-2.82 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.37 & 2.27 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.13-2.01 (m, 4H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.82-1.40 (m, 3H). 원소 분석 ($C_{31}H_{32}N_6O \cdot 1.0\ HCl \cdot 2.4\ H_2O$, 584.32), found (calcd), C, 63.80 (63.72); H, 6.32 (6.52); N, 14.25 (14.38).

[1285]



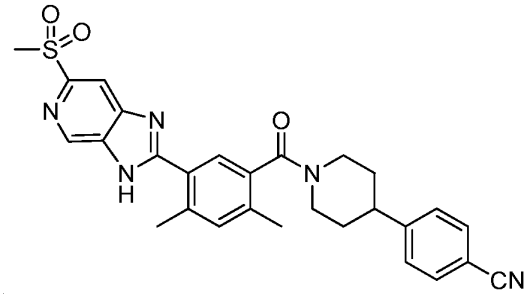
[1286] **화합물 20 MsOH 염. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(6-(피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 메탄술포네이트.** 4-(1-(2,4-디메틸-5-(6-(피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드(화합물 20 염산염, 1.82 g, 3.36 mmol)을 물(100 mL)과 포화된 $NaHCO_3$(50 mL)에 첨가하고 1:1 DCM/EtOAc(500 mL) 및 MeOH(25 mL)로 추출하였다. 전체 생성물이 완전히 용해된 다음, 층을 분리하고 수성을 추가 1:1 DCM/EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기물은 건조(Na_2SO_4)하고, 여과하고 증발하여 연노란색 파우더(1.68 g, 3.33 mmol)를 얻었다. 상기 유리 염기 물질을 뜨거운 아세토니트릴(10 mL)에 녹인 다음, 1.0 M 메탄술폰산 수용액(3.33 mL, 3.33 mmol, 1.0 equiv)을 첨가하고 잘 혼합하였다. 추가적인 물(6 mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 얼리고 동결 건조하여 노란색 파우더(1.99 g, 99%)를 얻었다. m/z (ES+) 505.1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.29 (br s, 1H), 13.10 (br s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 7.78 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.74 & 7.64 (2 singlets, 아미드 회전이성체, ArH, 1H,), 7.50 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.74 (br s, 1H), 4.80-4.68 (m, 1H), 3.65-3.38 (m, 5H), 3.26-3.12 (m, 1H), 3.01-2.83 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.37 & 2.27 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.32 (s, 3H) 2.12-2.00 (m, 4H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.82-1.39 (m, 3H). 원소 분석 ($C_{31}H_{32}N_6O \cdot 1.0$ MsOH $\cdot 1.7$ H_2O, 631.36), found (calcd), C, 60.96 (60.88); H, 6.14 (6.29); N, 13.21 (13.31); S: 5.08 (5.08).

[1287]

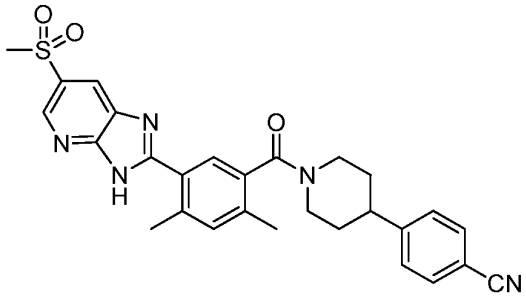


[1288] **화합물 21. 4-(1-(5-(6-(아제티딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 16의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 491 $(M+H)^+$.

[1289]

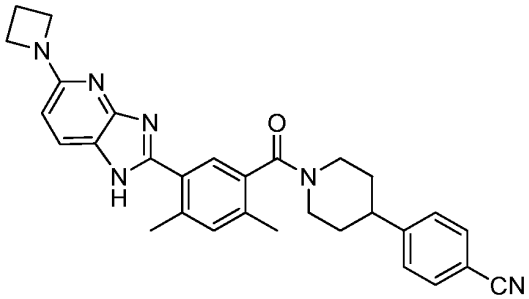


[1290] **화합물 22. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(6-(메틸술포닐)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 16의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 514 $(M+H)^+$.



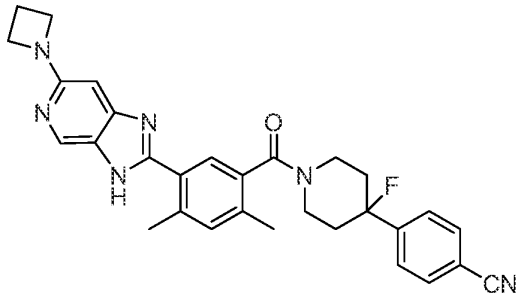
[1291]

[1292] **화합물 23. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(6-(메틸술포닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 16의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 514 $(M+H)^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6+D_2O): δ 8.87 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.66 & 7.56 (2 singlets, 아미드 회전이성체, Ar-H, 1H), 7.48 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.38 (br s, 1H), 4.76-4.63 (m, 1H), 3.57-3.38 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.28-3.13 (m, 1H), 3.03-2.85 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.35 & 2.27 (2 singlets, 아미드 회전이성체, Ar-CH_3, 3H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.85-1.32 (m, 3H).



[1293]

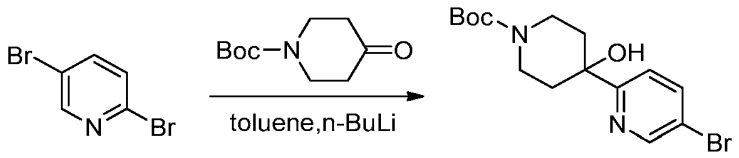
[1294] **화합물 24. 4-(1-(5-(5-(아제티딘-1-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 16의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하되 2-클로로-5-니트로피리딘-4-아민 및 (2-메톡시에틸)(메틸)아민 대신 각각 6-클로로-3-니트로피리딘-2-아민 및 아제티딘 하이드로클로라이드를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 491 $(M+H)^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.06 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.70-7.42 (m, 6H), 6.60 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H, 용매 피크에 의해 부분적으로 흐려짐), 4.32 (m, 4H), 3.65 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.57 (m, 3H), 2.48 and 2.38 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.96-1.68 (m, 4H).



[1295]

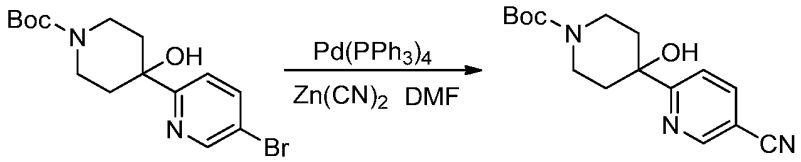
[1296] **화합물 25. 4-(1-(5-(6-(아제티딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 16의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하고 화합물 1.5 대신 화합물 11.2를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 509 $(M+H)^+$.

[1297]



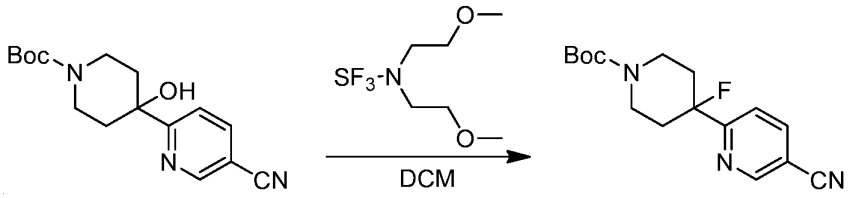
[1298] **화합물 26.1. 터트-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트.** 톨루엔(1000 mL) 내 2,5-디브로모피리딘(10 g, 42.19 mmol, 1.00 equiv)의 교반된 용액에 n-BuLi(18 mL, 톨루엔 내 2.5 M)을 적가하였다. -78℃에서 1시간 후에, 톨루엔(200 mL) 내 터트-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(10 g, 50.25 mmol, 1.19 equiv) 용액을 교반하면서 적가하였다. -78℃에서 2시간 동안 추가로 교반한 후, 300 mL의 물을 첨가하여 조심스럽게 퀀칭하였다. 생성 혼합물을 500 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 1×300 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:100-1:5)로 실리카 겔 컬럼크로마토그라피를 사용하여 정제하여 표제 화합물 6.5 g(42%)을 노란색 오일로 수득하였다.

[1299]



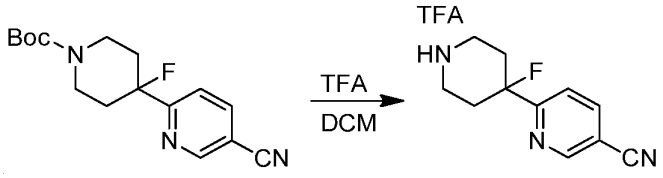
[1300] **화합물 26.2. 터트-부틸 4-(5-시아노피리딘-2-일)-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트.** DMF(50 mL) 내 터트-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(화합물 26.1, 1 g, 2.80 mmol, 1.00 equiv), 징크 시아나이드(400 mg, 3.42 mmol, 1.22 equiv), $Pd(PPh_3)_4$(200 mg, 0.17 mmol, 0.06 equiv)의 혼합물을 질소 하에 2시간 동안 100℃에서 교반하였다. 상온으로 냉각한 후, 상기 반응을 300 mL의 $FeSO_4$(aq., sat.)를 조심스럽게 첨가하여 멈추고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 생성 혼합물을 격렬히 교반한 다음 셀라이트로 여과하고 1M $FeSO_4$, 물, 및 에틸 아세테이트로 세척하였다. 상기 층을 분리하고 수성상을 2×100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 1×100 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:100-1:4)로 실리카 겔 컬럼크로마토그라피를 사용하여 정제하여 표제 화합물 0.5 g(58%)을 노란색 오일로 수득하였다.

[1301]



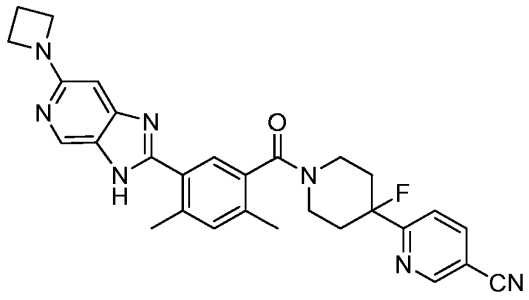
[1302] **화합물 26.3. 터트-부틸 4-(5-시아노피리딘-2-일)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트.** 디클로로메탄(50 mL) 내 터트-부틸 4-(5-시아노피리딘-2-일)-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(화합물 26.2, 1 g, 3.13 mmol, 1.00 equiv, 95%)의 용액에 질소 하에 -78℃에서 디클로로메탄(10 mL) 내 비스(2-메톡시에틸)아미노술퍼 트리플루오라이드(830 mg, 3.75 mmol, 1.20 equiv)의 용액을 1분 동안 적가하였다. 생성 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 물을 적가하여 조심스럽게 멈추고, 2×20 mL의 중탄산나트륨(aq), 이어 3×20 mL의 브라인으로 세척하였다. 상기 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 상기 조 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼크로마토그라피를 사용하여 정제하여 표제 화합물 0.38 g(38%)을 흰색 고체로 수득하였다.

[1303]



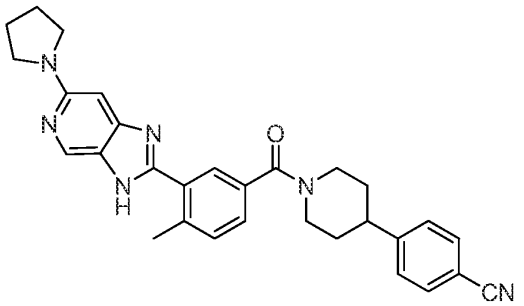
[1304] **화합물 26.4. 6-(4-플루오로피페리딘-4-일)니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트.** 디클로로메탄(20 mL) 내 터

트-부틸 4-(5-시아노피리딘-2-일)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(화합물 26.3, 1 g, 3.11 mmol, 1.00 equiv, 95%)의 교반된 용액에 TFA(3.75 g, 32.89 mmol, 10.57 equiv)를 적가하였다. 25℃에서 1시간 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물 0.5 g을 갈색 오일로 수득하였다.



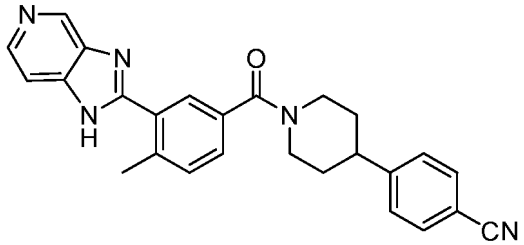
[1305]

[1306] **화합물 26. 6-(1-(5-(6-(아제티딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)니코티노니트릴.** 표제 화합물은 화합물 16의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하되 화합물 1.5 대신 화합물 26.4를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 509 $(M+H)^+$.



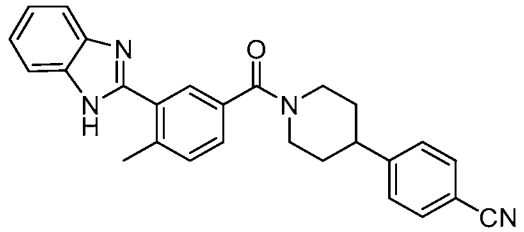
[1307]

[1308] **화합물 27. 4-(1-(4-메틸-3-(6-(피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 16의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하되 5-아이오도-2,4-디메틸벤조산 대신 3-브로모-4-메틸벤조산을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 491 $(M+H)^+$.



[1309]

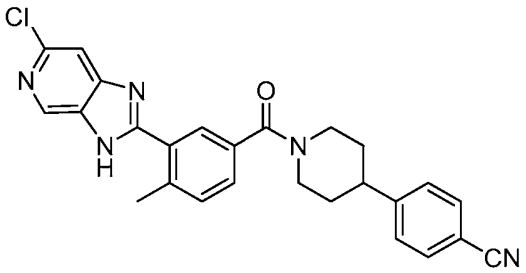
[1310] **화합물 28. 4-(1-(3-(1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 16 및 27의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 422 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.35 (s, 1H), 8.60 (d, J=6.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73-7.58 (m, 4H), 7.50 (d, J=8.1 Hz, 1H), ~4.9 (1H, 물 피크에 의해 부분적으로 흐려짐), 4.06-3.87 (m, 1H), 3.13-2.95 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.11-1.63 (m, 4H).



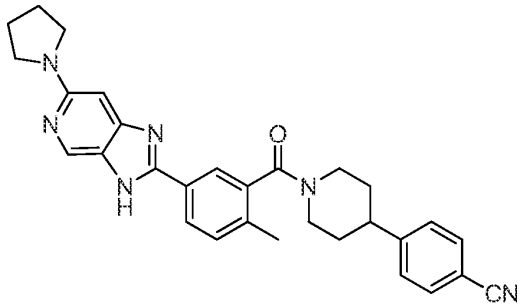
[1311]

[1312] **화합물 29. 4-(1-(3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물

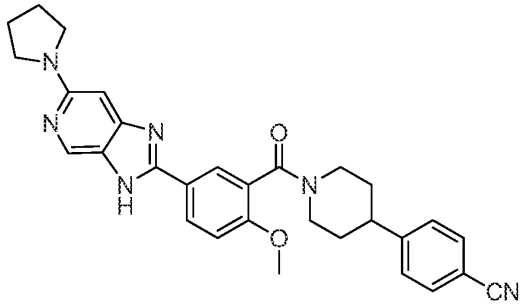
16 및 27의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 421 $(M+H)^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.87-7.77 (m, 3H), 7.75-7.60 (m, 4H), 7.60-7.47 (m, 4H), ~4.85 (1H, 물 피크에 의해 부분적으로 흐려짐), 4.04-3.89 (m, 1H), 3.13-2.95 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.11-1.69 (m, 4H).

[1313] 

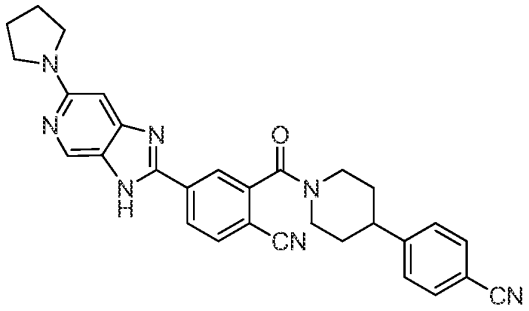
[1314] **화합물 30. 4-(1-(3-(6-클로로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 16 및 27의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 456 $(M+H)^+$.

[1315] 

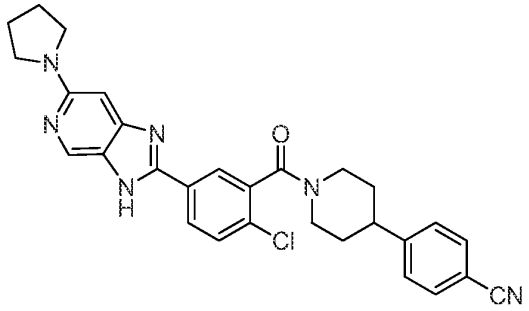
[1316] **화합물 31. 4-(1-(2-메틸-5-(6-(피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 16의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하되 5-아이오도-2,4-디메틸벤조산(화합물 2.1) 대신 5-브로모-2-메틸벤조산을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 491 $(M+H)^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.63 (br s, 1H), 8.06 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.01 & 7.91 (2 singlets, 아미드 회전이성체, Ar-H, 1H), 7.81 (d, J=6.6 Hz, 2H), 7.58-7.42 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.57-3.35 (m, 5H), 3.30-3.13 (m, 1H), 3.07-1.85 (m, 2H), 2.39 & 2.29 (2 singlets, 아미드 회전이성체, Ar-CH_3, 3H), 2.10-1.89 (m, 5H), 1.87-1.40 (m, 3H).

[1317] 

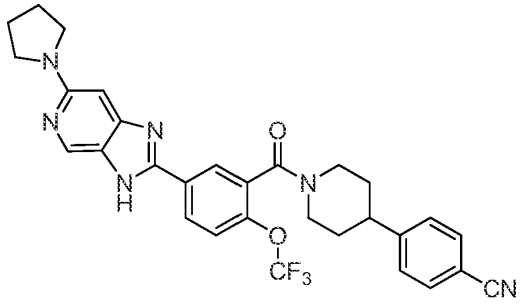
[1318] **화합물 32. 4-(1-(2-메톡시-5-(6-(피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 16의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 507 $(M+H)^+$.

[1319] 

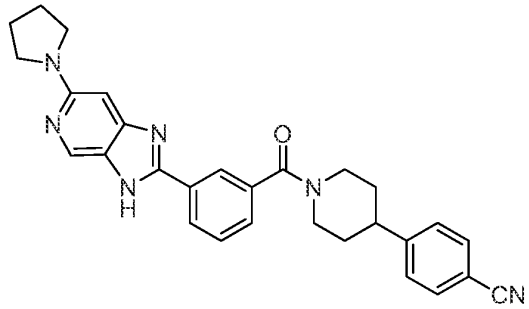
[1320] **화합물 33. 2-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-4-(6-(피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 16의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 502 $(M+H)^+$.

[1321] 

[1322] **화합물 34. 4-(1-(2-클로로-5-(6-(피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 16의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 511 $(M+H)^+$.

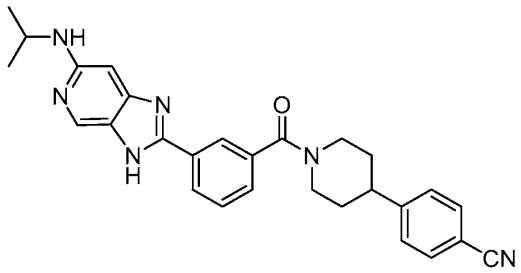
[1323] 

[1324] **화합물 35. 4-(1-(5-(6-(피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2-(트리플루오로메톡시)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 16의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 561 $(M+H)^+$.

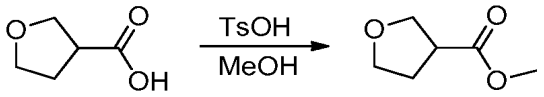
[1325] 

[1326] **화합물 36. 4-(1-(3-(6-(피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 16의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z

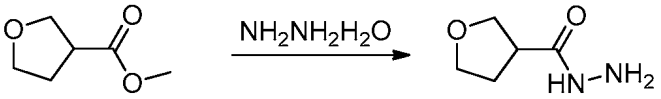
(ES+) 477 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.44 (s, 1H), 8.25-8.17 (m, 2H), 7.77-7.63 (m, 4H), 7.51 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), ~4.85 (1H, 물 피크에 의해 ㅂ부부분적으로 흐려짐), 3.98-3.83 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 4H), ~3.4 (1H, 메탄올 용매 피크에 의해 부분적으로 흐려짐), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 4H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.95 (m, 3H).

[1327] 

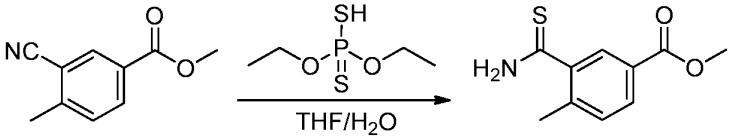
[1328] **화합물 37. 4-(1-(3-(6-(이소프로필아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 **16**의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 465 $(M+H)^+$.

[1329] 

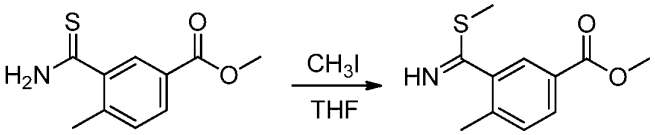
[1330] **화합물 38.1. 메틸 테트라하이드로퓨란-3-카르복실레이트.** 메탄올(40 mL) 내 테트라하이드로퓨란-3-카르복시산(540 mg, 4.65 mmol, 1.00 equiv) 및 TsOH(10 mg, 0.06 mmol, 0.01 equiv)의 용액을 66℃에서 오일 배쓰에서 교반하였다. 16시간 후, 생성 혼합물을 상온으로 냉각하고 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 10 mL의 에테르에 용해하고, 1×20 mL의 $NaHCO_3$(aq., sat.), 이어 3×20 mL의 브라인으로 세척하고, 감압 하에 농축하여 0.40 g(66%)의 표제 화합물을 무색의 오일로 수득하였다.

[1331] 

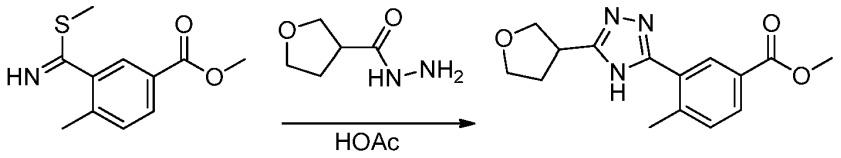
[1332] **화합물 38.2. 테트라하이드로퓨란-3-카르보히드라지드.** 둥근-바닥 플라스크에 히드라진 하이드레이트(20 mL)를 넣었다. 여기에 메틸 테트라하이드로퓨란-3-카르복실레이트(화합물 **38.1**, 390 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv)을 교반하면서 적가하였다. 생성 혼합물을 50℃에서 오일 배쓰에서 교반하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축 및 건조하여 표제 화합물 0.29 g(74%)을 무색 오일로 수득하였다.

[1333] 

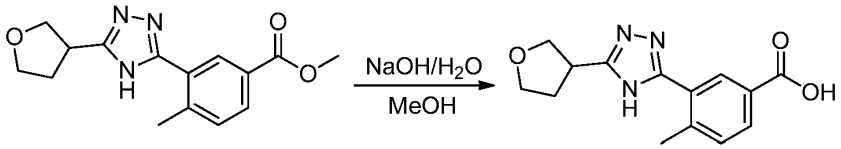
[1334] **화합물 38.3. 메틸 3-카바모티오일-4-메틸벤조에이트.** THF/H_2O(40 mL) 내 메틸 3-시아노-4-메틸벤조에이트(화합물 **1.7**, 880 mg, 5.02 mmol, 1.00 equiv) 및 0,0'-디에틸 디티오포스페이트(1.41 g, 8.29 mmol, 1.50 equiv)의 용액을 80℃에서 교반하였다(**주의**: 상당한 가스 발생이 일어난다 - 이 반응 및 여기에 기재된 다른 반응은 잘 환기된 퓨움 배출 후드에서 수행되어야 한다). 3시간 후, 상기 유기 용매를 감압 하에 제거하고 잔류 수성상을 3×20 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 감압 하에 농축하여 표제 화합물 0.85 g(79%)을 연노란색 고체로 수득하였다.

[1335] 

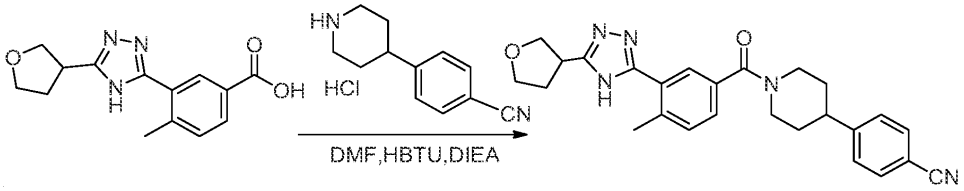
[1336] **화합물 38.4. 메틸 3-(이미노(메틸티오)메틸)-4-메틸벤조에이트.** 테트라하이드로퓨란(30 mL) 내 메틸 3-카바모티오일-4-메틸벤조에이트(화합물 **38.3**, 2.10 g, 9.85 mmol, 1.00 equiv)의 교반된 용액에 아이오도메탄(2.8 g, 19.73 mmol, 2.00 equiv)을 적가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 교반하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 잔여물을 진공 하에 건조하여 표제 화합물 1.6 g(73%)을 연노란색 고체로 수득하였다.

[1337] 

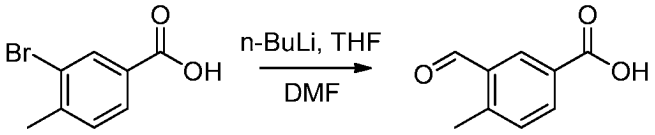
[1338] **화합물 38.5. 메틸 4-메틸-3-(5-(테트라하이드로퓨란-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조에이트.** AcOH(30 mL) 내 테트라하이드로퓨란-3-카르보히드라지드(화합물 **38.2**, 195 mg, 1.50 mmol, 1.50 equiv) 및 화합물 **38.4**(223 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 80℃에서 교반하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 잔여물을 고-진공 하에 건조하여 표제 화합물 153 mg(53%)을 노란색 오일로 수득하였다.

[1339] 

[1340] **화합물 38.6. 4-메틸-3-(5-(테트라하이드로퓨란-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산.** 메탄올(20 mL) 내 화합물 **38.5**(57 mg, 0.20 mmol, 1.00 equiv)의 용액에 수산화나트륨(수용액, 1 M, 0.2 mL)를 적가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 교반하였다. 4시간 후 상기 유기 용매를 감압 하에 제거하였다. 상기 잔류 수상층을 2×20 mL의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 상기 수성상의 pH를 염산(aq., 1 M)으로 4로 조절하고 상기 생성 고체를 여과하여 수집하고 건조하여 표제 화합물 23 mg(42%)을 연노란색 고체로 수득하였다.

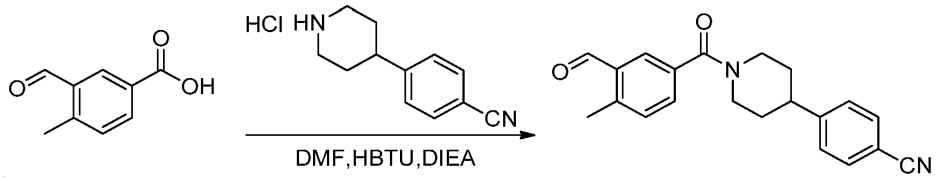
[1341] 

[1342] **화합물 38. 4-(1-(4-메틸-3-(5-(테트라하이드로퓨란-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** DMF(20 mL) 내 화합물 **38.6**(137 mg, 0.50 mmol, 1.00 equiv), HBTU(228 mg, 0.60 mmol, 1.20 equiv), DIEA(162 mg, 1.25 mmol, 2.50 equiv), 및 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드(1.5, 111 mg, 0.50 mmol, 1.00 equiv)의 혼합물을 상온에서 교반하였다. 1시간 후, 상기 반응을 20 mL의 물을 첨가하여 멈추고 생성 혼합물을 3×20 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기상을 건조(Na_2SO_4)하고 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:100-1:3)로 실리카 겔 컬럼크로마토그라피를 사용하여 정제하여 표제 화합물 35 mg(16%)을 갈색 고체로 수득하였다. m/z (ES+) 442 $(M+H)^+$.

[1343] 

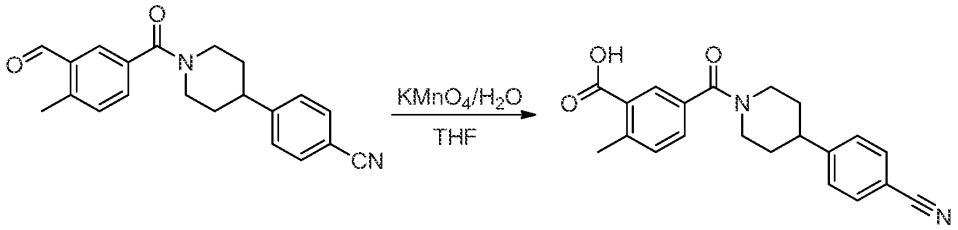
[1344] **화합물 39.1. 3-포밀-4-메틸벤조산.** 테트라하이드로퓨란(30 mL) 내 3-브로모-4-메틸벤조산(2.14 g, 10.00 mmol, 1.00 equiv)의 교반된 용액에 질소 하에 -78℃에서 n-BuLi(10 mL, 2.5 M in THF, 2.50 equiv)을 적가하였다. -70℃ 이하에서 1시간 동안 교반한 후, DMF(5 mL)를 천천히 첨가하였다. 상기 생성 용액을 천천히 상온으로 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 50 mL의 물을 천천히 첨가하여 반응을 조심스럽게 멈춘 후, HCl 수용액(6 M)를 사용하여 pH를 약 3-4로 조절하였다. 생성 혼합물을 2×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 상기 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하여 1.6 g(98%)의 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다.

[1345]



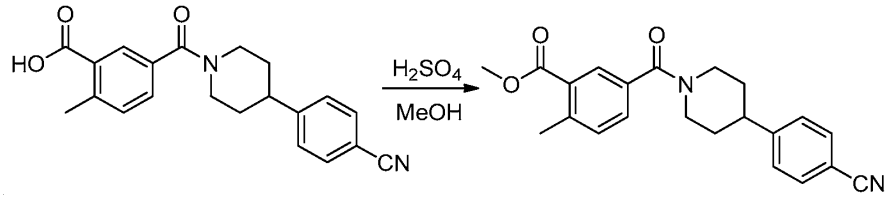
[1346] **화합물 39.2. 4-(1-(3-포밀-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 내 3-포밀-4-메틸벤조산(화합물 **39.1**, 660 mg, 4.02 mmol, 1.00 equiv), HBTU(2 g, 5.28 mmol, 1.30 equiv)의 혼합물을 상온에서 교반하였다. 1시간 후, 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드(1.5, 890 mg, 4.01 mmol, 1.00 equiv) 및 DIEA(1.03 g, 7.98 mmol, 2.00 equiv)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 5시간 동안 상온에서 교반한 다음 60℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 100 mL의 EtOAc로 희석하고 2×50 mL의 NH_4Cl(aq., sat.), 이어 2×50 mL의 중탄산나트륨(aq., sat.)로 세척하였다. 상기 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 1 g(75%)을 갈색 오일로 수득하였다.

[1347]



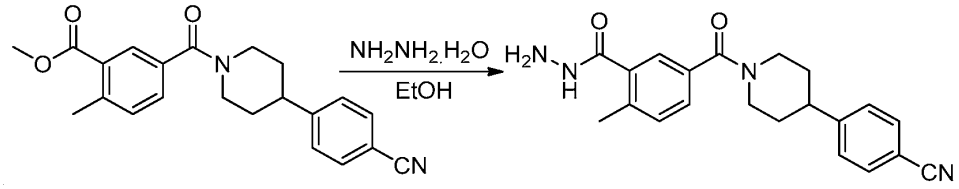
[1348] **화합물 39.3. 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸벤조산.** THF(5 mL) 내 4-(1-(3-포밀-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 **39.2**, 600 mg, 1.81 mmol, 1.00 equiv)의 교반된 혼합물에 물(10 mL) 내 $KMnO_4$(1 g)이 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 오일 배쓰에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상온으로 냉각한 후, 상기 고체를 여과로 제거하고 여과액의 pH를 수산화나트륨(수용액, 1 M)로 10 ≥으로 조절하였다. 반응 혼합물을 20 mL의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 1 M HCl 수용액으로 수상층의 pH를 ~4로 조절하였다. 상기 반응 수성상을 2×100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 상기 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 500 mg(80%)을 연노란색 오일로 수득하였다.

[1349]



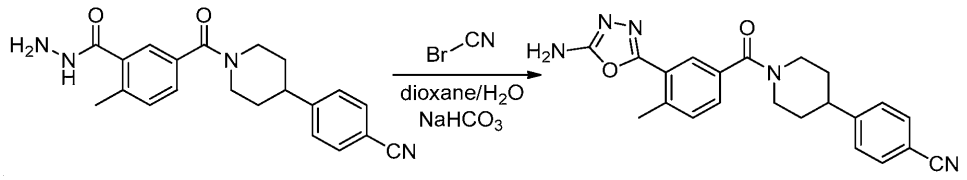
[1350] **화합물 39.4. 메틸 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸벤조에이트.** 메탄올(50 mL) 내 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸벤조산(화합물 **39.3**, 1.392 g, 4.00 mmol, 1.00 equiv)의 교반된 용액에 황산(784 mg, 7.99 mmol, 2.00 equiv)을 적가하였다. 반응 혼합물을 오일 배쓰에서 하룻밤 동안 가열환류하였다. 상온으로 냉각한 후, 상기 유기 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔여물을 20 mL의 EtOAc로 희석하고 1×100 mL의 포화 중탄산나트륨(aq), 이어 1×100 mL의 브라인으로 세척하였다. 상기 유기층을 건조(Na_2SO_4)하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 1.303 g(90%)을 흰색 고체로 수득하였다.

[1351]

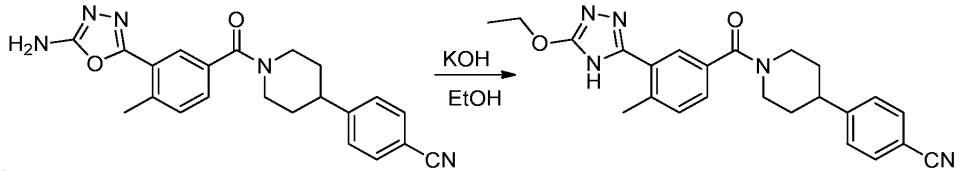


[1352] **화합물 39.5. 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸벤조히드라지드.** 에탄올(50 mL) 내 화합물 **39.4**(1.503 g, 4.15 mmol, 1.00 equiv) 및 히드라진 히드레이트(10 mL)의 용액을 오일 배쓰에서 가열환류하였다. 2시간 후, 상기 혼합물을 감압 하에 농축하고 잔여물을 20 mL의 EtOAc에 녹였다. 생성 혼합물을 1×50 mL의

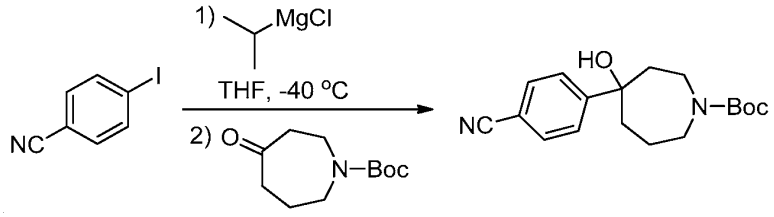
H_2O 및 1×50 mL의 브라인으로 세척하였다. 상기 유기층을 건조(Na_2SO_4)하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 1.353 g(90%)을 흰색 고체로 수득하였다.

[1353]


[1354] **화합물 39.6. 4-(1-(3-(5-아미노-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 디옥산/H_2O(1:1)(50 mL) 내 화합물 **39.5**(380 mg, 1.05 mmol, 1.00 equiv) 및 중탄산나트륨(105.8 mg, 1.26 mmol, 1.20 equiv)의 혼합물을 상온에서 교반하였다. 5분 후, 브롬화시안(212 mg, 2.00 mmol, 2.00 equiv)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 생성 용액을 3시간 동안 상온에서 교반한 다음, 30 mL의 $FeSO_4$(aq., sat.)로 반응을 멈추고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 생성 혼합물을 격렬히 교반한 다음 셀라이트로 여과하고 1 M $FeSO_4$, 물, 및 에틸 아세테이트로 세척하였다. 상기 층을 분리하고 수성상을 2×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 2×50 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 진공에서 건조하여, 397 mg(98%)의 황백색 고체를 수득하였다.

[1355]


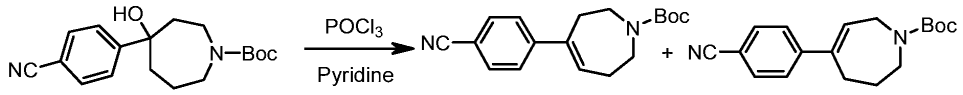
[1356] **화합물 39. 4-(1-(3-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 에탄올(25 mL) 내 화합물 **39.6**(397 mg, 1.02 mmol, 1.00 equiv) 및 수산화칼륨(287 mg, 5.12 mmol, 5.00 equiv)의 혼합물을 하룻밤 동안 가열환류하였다. 반응 혼합물을 상온으로 워터 배쓰로 냉각한 다음, 아세트산으로 pH를 ~7로 조절하였다. 생성 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트에 넣고 물로 세척하였다. 상기 유기층을 건조(Na_2SO_4) 및 농축하였다. 상기 조 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:5-1:0)로 실리카 겔 컬럼크로마토그라피를 사용하여 정제하였다. 상기 생성물을 다음의 조건으로 Prep-HPLC로 추가 정제하였다(1#-Pre-HPLC-006(Waters)): Column, SunFire Prep C18, 5um, 19*150 mm; mobile phase, WATER WITH 0.05% TFA 및 CH_3CN (2분 내 5.0% CH_3CN 유지, 1분 내 30.0%까지, 12분 내 59.0%까지, 2분 내 100.0%까지); Detector, UV 254/220 nm. 순수 화합물을 함유하는 분획들을 합치고 동결 건조하여 표제 화합물 51.9 mg(12%)을 흰색 고체로 수득하였다. m/z (ES+) 416 $(M+H)^+$.

[1357]


[1358] **화합물 40.1. 터트-부틸 4-(4-시아노페닐)-4-하이드록시아제판-1-카르복실레이트.** THF(3 mL) 내 4-아이오도벤조니트릴(510 mg, 2.22 mmol, 1.1 equiv)의 용액을 10 mL 둥근-바닥 플라스크에 첨가하고 상기 시스템을 질소로 퍼징하였다. 상기 혼합물을 -40℃로 냉각한 다음 이소프로필마그네슘 클로라이드(THF 내 2.0 M 용액 1.16 mL, 2.32 mmol, 1.15 equiv)를 20분 동안 적가하였다. 생성 혼합물을 -40℃에서 2시간 동안 교반한 다음 THF(0.5 mL) 내 터트-부틸 4-옥소아제판-1-카르복실레이트(431 mg, 2.02 mmol, 1.0 equiv)을 15분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 -40℃에서 1시간 동안 교반한 다음 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석하고 0.2 M HCl(10 mL), 0.1 M HCl(5 mL), 포화 중탄산나트륨(5 mL) 그리고 브라인(5 mL)로 세척하였다. 상기 유기물을 건조(Na_2SO_4)하고, 여과하고 증발시켰다. 남아있는 케톤 및 알돌 부산물을 제거하기 위하여, 잔여물을 아세토니트릴(3 mL)에 녹인 다음 히드라진(0.2 mL)을 첨가하고 60℃에서 4시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석하고 물(20 mL), 이어 0.5 M 인산(3×20 mL), 포화 중탄산나트륨(10 mL) 및 브라인(10 mL)으로 세척하였다. 상기 유기

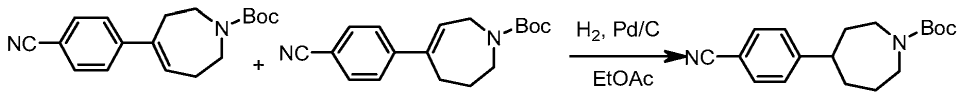
물을 건조(Na_2SO_4), 여과 및 증발하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼크로마토그라피(헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 분홍색 오일로 수득하였고, 이는 가만히 두어 고체화되었다(303 mg, 47%). m/z (ES+) 317 $(M+H)^+$.

[1359]



[1360] **화합물 40.2. 터트-부틸 4-(4-시아노페닐)-2,3,6,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트 및 터트-부틸 5-(4-시아노페닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트.** 터트-부틸 4-(4-시아노페닐)-4-하이드록시아제판-1-카르복실레이트(화합물 **40.1**, 200 mg, 0.63 mmol, 1.0 equiv)을 포함하는 바이알에 피리딘(3 mL) 및 포스포러스 옥시클로라이드(438 .mu.L, 4.7 mmol, 7.5 equiv)를 첨가하고 상기 혼합물을 상온에서 45시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고 잔여물을 DCM(5 mL)에 녹이고 물(10 mL)로 세척하였다. 상기 수상층을 DCM(5 mL)로 추출하고 상기 합쳐진 유기물을 포화 중탄산나트륨(2×10 mL)로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)하고, 여과하고 농축하여 표제 화합물의 혼합물을 옅은 노란색 오일(167 mg, 89%)로 수득하였다. m/z (ES+) 299 $(M+H)^+$.

[1361]

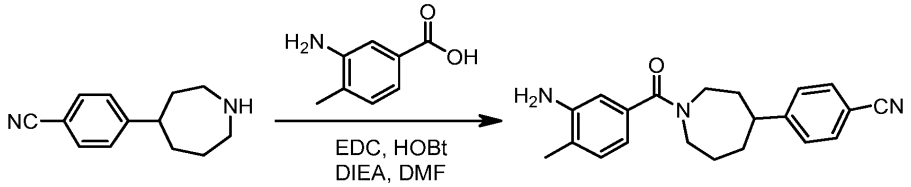


[1362] **화합물 40.3. 터트-부틸 4-(4-시아노페닐)아제판-1-카르복실레이트.** 터트-부틸 4-(4-시아노페닐)-2,3,6,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트 및 터트-부틸 5-(4-시아노페닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트(화합물 **40.2**, 167 mg, 0.56 mmol)의 혼합물을 포함하는 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 10% 탄소 담지 팔라듐(40 mg) 및 에틸 아세테이트(6 mL)를 첨가하였다. 상기 시스템을 질소로 퍼징한 다음 수소로 충진하고 상온에서 교반하였다. 상기 시스템을 질소로 퍼징한 후, 상기 혼합물을 셀라이트로 여과하고 여과액을 농축하였다. 잔여물을 분취 TCL로 정제하여 무색 왁스(77 mg, 45%)을 얻었다. m/z (ES+) 245 (M minus t-부틸+H)$^+$.

[1363]

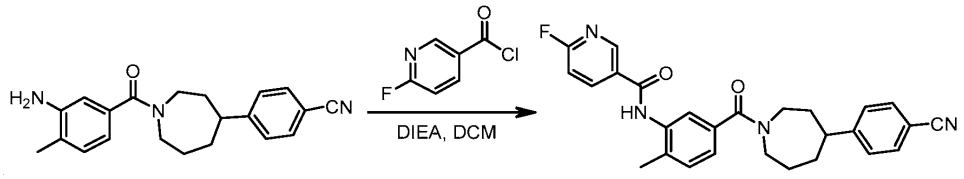
[1364] **화합물 40.4. 4-(아제판-4-일)벤조니트릴.** 터트-부틸 4-(4-시아노페닐)아제판-1-카르복실레이트(화합물 **40.3**, 77 mg, 0.257 mmol, 1.0 equiv)을 포함하는 바이알에 DCM(500 μL) 및 트리플루오로아세트산(198 μL, 2.57 mmol, 10 equiv)을 첨가하고 상기 혼합물을 90분동안 교반하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트(5 mL)로 희석하고 포화 중탄산나트륨(5 mL)로 세척하였다. 수성을 pH 10-11로 조절하고 추가 에틸 아세테이트로 생성물이 남아 있지 않을 때까지 추출하였다. 상기 합쳐진 유기물을 건조(Na_2SO_4)하고, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 노란색 오일(51 mg, 이론적)로 수득하였다. m/z (ES+) 201 $(M+H)^+$.

[1365]



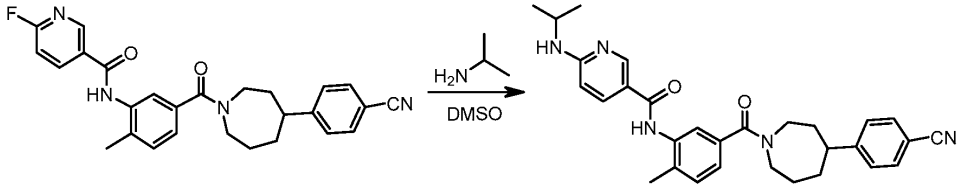
[1366] **화합물 40.5. 4-(1-(3-아미노-4-메틸벤조일)아제판-4-일)벤조니트릴.** 3-아미노-4-메틸벤조산(27 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv), 4-(아제판-4-일)벤조니트릴(화합물 **40.4**, 40 mg, 0.2 mmol, 1.1 equiv), 하이드록시벤조트리아졸(39 mg의 20중량% H_2O, 0.23 mmol, 1.3 equiv), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드(44 mg, 0.23 mmol, 1.3 equiv), DMF(1 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(93 μL, 0.54 mmol, 3.0 equiv)을 4-mL 바이알에 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반한 다음 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석하고 브라인(10 mL)으로 세척하였다. 상기 수성을 에틸 아세테이트(3 mL)로 추출하고 합쳐진 유기물을 브라인(10 mL), 1 M NaH_2PO_4(5 mL) 및 브라인(10 mL)으로 세척하였다. 상기 유기물을 건조(Na_2SO_4)하고, 여과하고 농축하여 표제 화

합물을 갈색 고체(45 mg, 74%)로 수득하였다. m/z (ES+) 334 $(M+H)^+$.



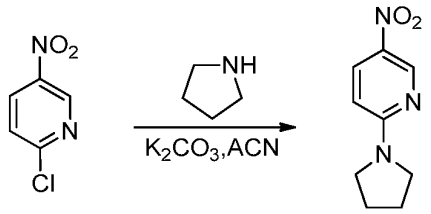
[1367]

[1368] **화합물 40.6. N-(5-(4-(4-시아노페닐)아제판-1-카보닐)-2-메틸페닐)-6-플루오로니코틴아미드.** 4-(1-(3-아미노-4-메틸벤조일)아제판-4-일)벤조니트릴(화합물 **40.5**, 44 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv)을 포함하는 4-mL 바이알에 디클로로메탄(1 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(35 μL, 0.20 mmol, 1.5 equiv)을 첨가하였다. 디클로로메탄(1 mL) 내 6-플루오로니코티노일 클로라이드(22 mg, 0.14 mmol, 1.05 equiv)의 용액을 약 2분 동안 적가하였다. 생성 혼합물을 상온에서 19시간 동안 교반한 다음 디클로로메탄(5 mL)으로 희석하고 1 M NaH_2PO_4(3 mL), 포화 중탄산나트륨(3 mL) 및 브라인(3 mL)으로 세척하였다. 상기 유기물을 건조(Na_2SO_4)하고, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 갈색 왁스(64 mg, 이론치). m/z (ES+) 457 $(M+H)^+$.



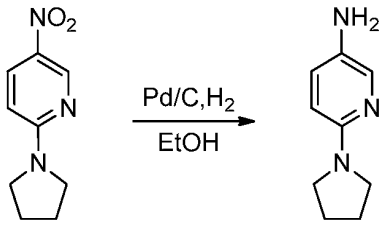
[1369]

[1370] **화합물 40. N-(5-(4-(4-시아노페닐)아제판-1-카보닐)-2-메틸페닐)-6-(이소프로필아미노)니코틴아미드.** N-(5-(4-(4-시아노페닐)아제판-1-카보닐)-2-메틸페닐)-6-플루오로니코틴아미드(화합물 **40.6**, 61 mg, 0.13 mmol)을 포함하는 바이알에 디메틸술폭사이드(1 mL) 및 이소프로필아민(1 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 35℃에서 2시간 동안 교반한 다음 상온에서 16시간 동안, 이어 35℃에서 4시간 동안 교반하였다. 과량의 이소프로필 아민을 진공에서 제거하고 잔류 용액을 분취 TLC로 정제하여 황백색 파우더로 생성물을 수득하였다(TFA 염, 39 mg, 49%). m/z (ES+) 496 $(M+H)^+$.



[1371]

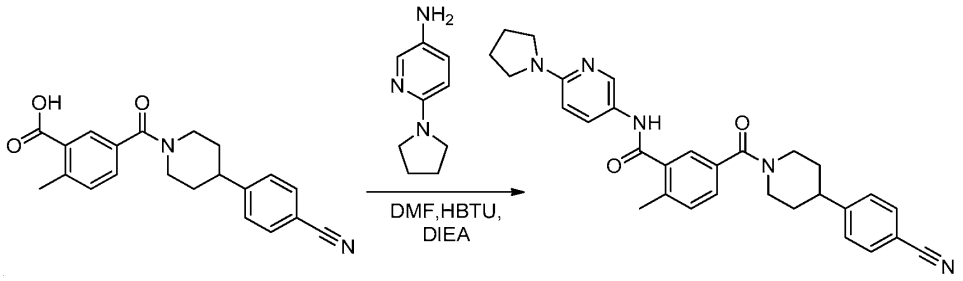
[1372] **화합물 41.1. 5-니트로-2-(피롤리딘-1-일)피리딘.** CH_3CN(20 mL) 내 2-클로로-5-니트로피리딘(1.58 g, 10.00 mmol, 1.00 equiv), 피롤리딘(710 mg, 10.00 mmol, 1.00 equiv) 및 탄산 칼슘(2.76 g, 20.00 mmol, 2.00 equiv)의 혼합물을 60℃에서 오일 배쓰에서 교반하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 상온에 이르게 하였다. 상기 고체를 여과하고 여과액을 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 1×20 mL의 페트롤륨 에테르로 연마하여 표제 화합물 1.8 g(93%)을 노란색 고체로 수득하였다.



[1373]

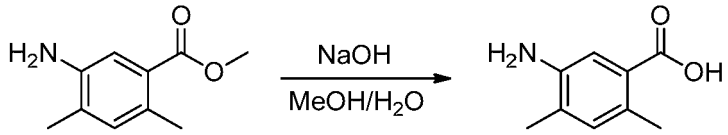
[1374] **화합물 41.2. 6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-아민.** 에탄올(30 ml) 내 5-니트로-2-(피롤리딘-1-일)피리딘(화합물 **40.1**, 1.93 g, 10.00 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 포함하는 둥근-바닥 플라스크를 질소로 퍼징하였다. 탄소 담지 팔라듐(0.4 g, 10%, 60% 물)을 첨가하였다. 상기 시스템을 질소로 추가 퍼징한 후, 대기를 수소로 바꾸오 생

성 혼합물을 상온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 시스템을 질소로 퍼징한 후, 상기 고체를 여과하고 여과액을 감압 하에 농축하고 건조하여 표제 화합물 1.6 g(98%)을 갈색 고체로 수득하였다.



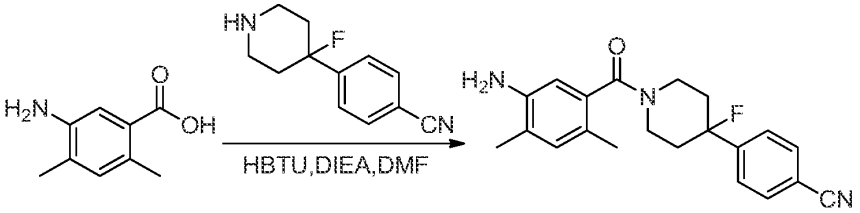
[1375]

[1376] **화합물 41. 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸-N-(6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)벤즈아미드.** DMF(30 mL) 내 화합물 **39.3**(528 mg, 1.52 mmol, 1.00 equiv) 및 HBTU(635 mg, 2.28 mmol, 1.50 equiv)의 혼합물을 30분 동안 상온에서 교반하였다. 여기에 6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-아민(화합물 **41.2**, 299 mg, 1.82 mmol, 1.20 equiv) 및 DIEA(50 mg)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 60℃에서 오일 배쓰에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 50 mL의 EtOAc로 희석하고 2×30 mL의 NH_4Cl(aq., sat.), 이어 2×30 mL의 중탄산나트륨(aq., sat.)로 세척하였다. 상기 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 상기 조 생성물을 다음의 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다(1#-Pre-HPLC-016(Waters)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; mobile phase, WATER with 50 mmol NH_4HCO_3 및 CH_3CN (3분 내 10% CH_3CN에서 32%까지, 20분 내 51%까지, 1분 내 100%까지, 1분 내 10%로 감소); Detector, UV 220NMnm. 순수 화합물을 함유하는 분획들을 합치고 동결 건조하여 표제 화합물 50 mg(7%)을 고체로 수득하였다. m/z (ES+) 494 $(M+H)^+$.



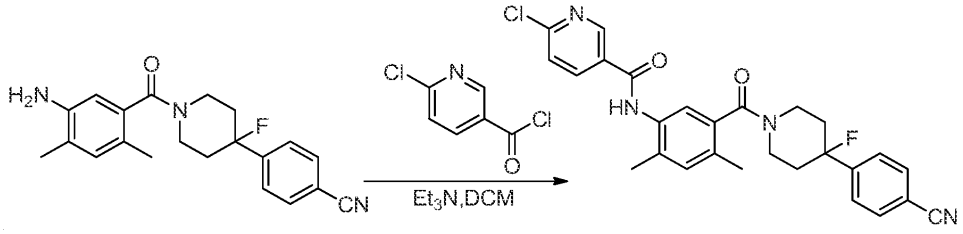
[1377]

[1378] **화합물 42.1. 5-아미노-2,4-디메틸벤조산.** 메탄올/H_2O(20/20 mL) 내 메틸 5-아미노-2,4-디메틸벤조에이트(1.2 g, 6.70 mmol, 1.00 equiv) 및 수산화나트륨(1.5 g, 37.50 mmol, 5.60 equiv)의 혼합물을 하룻밤 동안 50℃에서 교반하였다. 상온으로 냉각한 후, 상기 유기상을 감압 하에 제거하였다. 상기 잔류 수상층의 pH를 염산(aq., 2 M)로 ~4-5로 조절하였다. 상기 생성 고체를 여과로 수집하고 건조하여 1.0 g의 노란색 고체를 수득하였다.



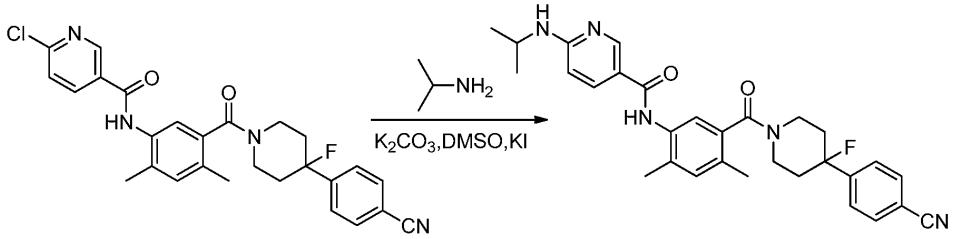
[1379]

[1380] **화합물 42.2. 4-(1-(5-아미노-2,4-디메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** DMF(50 mL) 내 5-아미노-2,4-디메틸벤조산(화합물 **42.1**, 2.264 g, 13.71 mmol, 1.00 equiv), HBTU(7.803 g, 20.59 mmol, 1.50 equiv), 4-(4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 **11.2**, 2.8 g, 13.71 mmol, 1.00 equiv), 및 DIEA(3.541 g, 27.45 mmol, 2.00 equiv)의 혼합물을 상온에서 교반하였다. 1시간 후, 상기 혼합물을 100 mL의 EtOAc로 희석하고 1×100 mL의 물, 이어 1×100 mL의 브라인으로 세척하였다. 상기 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 3.51 g(73%)을 흰색 고체로 수득하였다.



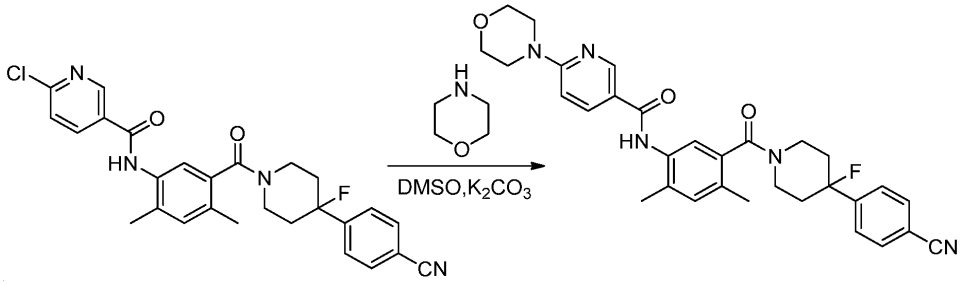
[1381]

[1382] **화합물 42.3. 6-클로로-N-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)니코틴아미드.** DCM(50 mL) 내 화합물 **42.2**(3.51 g, 9.99 mmol, 1.00 equiv) 및 트리에틸아민(2.02 g, 19.96 mmol, 2.00 equiv)의 혼합물에 질소 하에 0℃에서 DCM(50 mL) 내 6-클로로피리딘-3-카보닐 클로라이드(1.936 g, 11.00 mmol, 1.10 equiv)의 용액을 적가하였다. 1시간 동안 0℃에서 교반한 후, 반응 혼합물에 50 mL의 물을 조심스럽게 첨가하여 반응을 멈추고 2×50 mL의 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 2×50 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 하에 농축하여 4.41 g(90%)의 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다.



[1383]

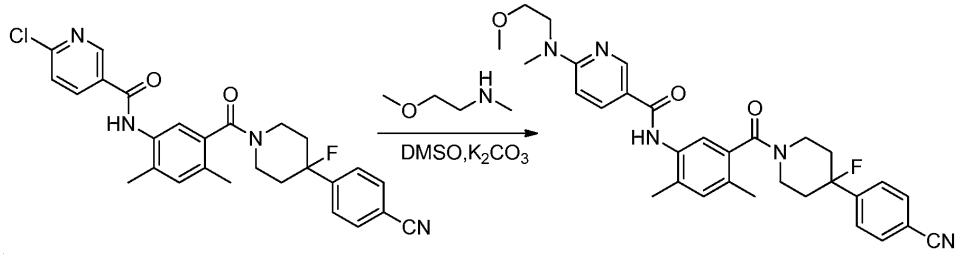
[1384] **화합물 42. N-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-6-(이소프로필아미노)니코틴아미드.** DMSO(10 mL) 내 화합물 **42.3**(392 mg, 0.80 mmol, 1.00 equiv), 프로판-2-아민(472 mg, 7.99 mmol, 10.00 equiv), 탄산 칼슘(221 mg, 1.60 mmol, 2.01 equiv), KI(66.4 mg, 0.40 mmol, 0.50 equiv)의 혼합물을 100℃에서 봉인된 튜브에서 블라스트 쉴드 뒤에서 가열하였다. 48시간 후, 상기 혼합물을 상온에 이르게 한 다음 20 mL의 EtOAc로 희석하였다. 상기 혼합물을 1×20 mL의 물, 이어 1×20 mL의 브라인으로 세척하였다. 상기 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 상기 조 생성물(~300 mg)을 다음의 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다(1#-Pre-HPLC-002(Agilent)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; mobile phase, WATER WITH 0.05% TFA 및 CH_3CN (6분 내 15.0% CH3CN에서 40.0%까지, 2분 내 100.0%까지, 2분 내 15.0%로 감소); Detector, uv 220&254 nm. 순수 화합물을 함유하는 분획들을 합치고 동결 건조하여 표제 화합물 158 mg(39%)을 황백색 고체로 수득하였다. m/z (ES+) 514 $(M+H)^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm): δ 8.49 (s, 1H), 8.32 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.67 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.40-7.22 (m, 2H), 7.07 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.80-3.42 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.48-2.03 (m, 9H), 1.95 (m, 1H), 1.39 (d, J=6.3 Hz, 6H).



[1385]

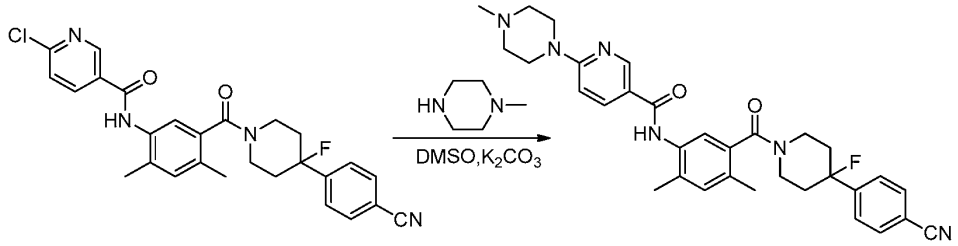
[1386] **화합물 43. N-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-6-몰폴리노니코틴아미드.** DMSO(10 mL) 내 화합물 **42.3**(392 mg, 0.80 mmol, 1.00 equiv), 모르폴린(348 mg, 3.99 mmol, 5.00 equiv), 및 탄산 칼슘(221 mg, 1.60 mmol, 2.01 equiv)의 혼합물을 100℃에서 봉인된 튜브에서 블라스트 쉴드 뒤에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상온으로 냉각한 후, 상기 혼합물을 20 mL의 EtOAc로 희석하고 1×20 mL의 물, 이어 1×20 mL의 브라인으로 세척하였다. 상기 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 상기 조 생성물(300 mg)을 다음의 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다(1#-Pre-HPLC-002(Agilent)): Column, 1#-PrepC-005(XBridge C18 19*150 186002979 170130047113 03), n; mobile phase, WATER WITH 0.05% TFA 및 CH_3CN (10분 내 15.0% CH_3CN에서 50.0%까지, 1분 내 100.0%까지, 1분 내 100.0% 유지, 2분 내 15.0%로 감소); Detector, uv 220&254 nm. 순수 화합물을 함유하는 분획들을 합치고 동결 건조하여 표제 화합물 106 mg(25%)을 흰색 고체로 수득하였다. m/z (ES+) 542 $(M+H)^+$.

[1387]



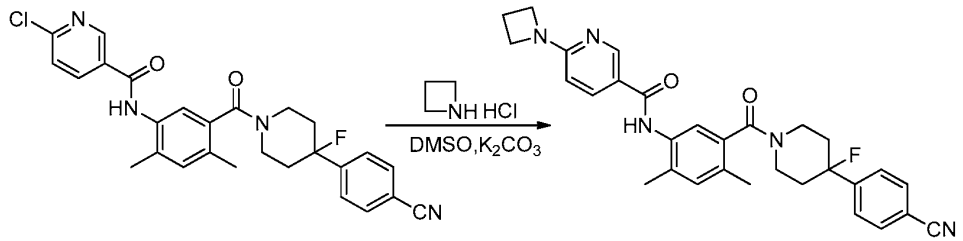
[1388] **화합물 44. N-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-6-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)니코틴아미드.** 표제 화합물은 화합물 **43**에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하여 흰색 고체로 수득하였다(219 mg, 50%). m/z (ES+) 544 $(M+H)^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.56 (s with fine structure, 1H), 8.41 (d with fine structure, J=9.9 Hz, 1H), 7.79 (br d, J=8.1 Hz, 2H), 7.67 (br d, J=6.9 Hz, 2H), 7.44-7.19 (m, 3H), 4.88-4.73 (m, 1H), 3.94 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.73 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.70-3.47 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.36-3.21 (m, 1H), 2.46-2.22 (m, 6H), 2.22-1.85 (m, 4H).

[1389]



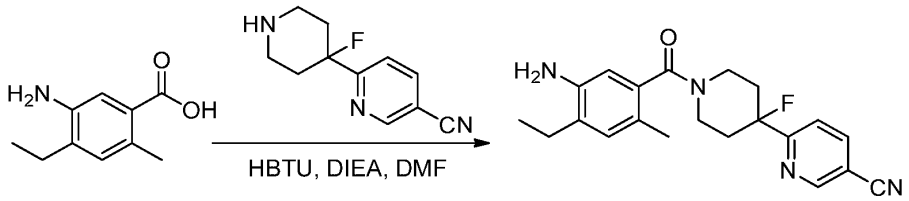
[1390] **화합물 45. N-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-6-(4-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드.** 표제 화합물은 화합물 **43**에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하여 흰색 고체로 수득하였다(180 mg, 44%). m/z (ES+) 555 $(M+H)^+$.

[1391]



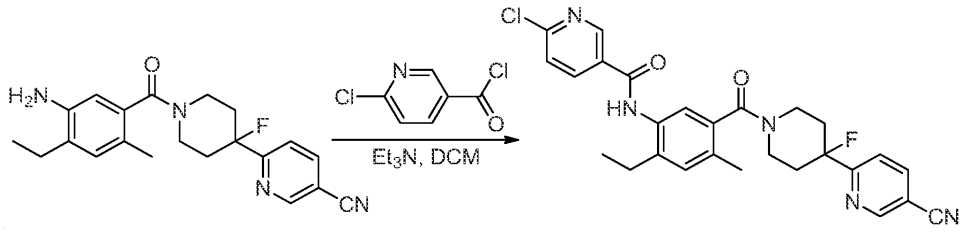
[1392] **화합물 46. 6-(아제티딘-1-일)-N-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)니코틴아미드.** 표제 화합물은 화합물 **43**에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하여 흰색 고체로 수득하였다(180 mg, 44%). m/z (ES+) 512 $(M+H)^+$.

[1393]



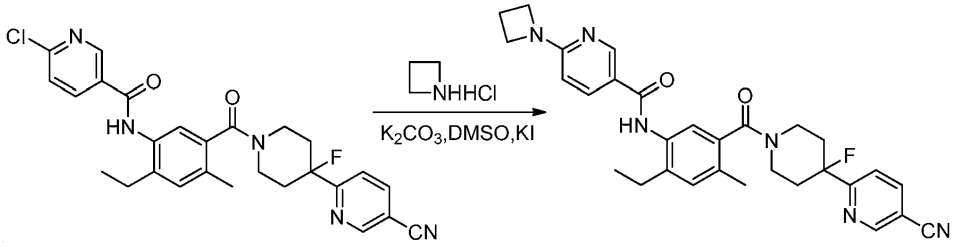
[1394] **화합물 47.1. 6-(1-(5-아미노-4-에틸-2-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)니코티노니트릴.** 표제 화합물은 화합물 **42.2**에 대하여 기재된 것과 유사한 방법을 사용하고 화합물 **1.5** 대신 화합물 **26.4**를 사용하여 갈색 오일로 수득하였다(280 mg, 89%).

[1395]



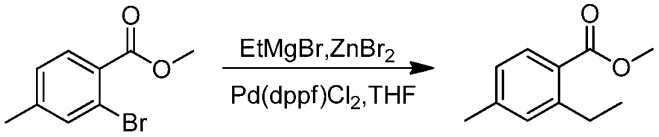
[1396] **화합물 47.2. 6-클로로-N-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-에틸-4-메틸페닐)니코틴아미드.** 표제 화합물은 화합물 **42.3**에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하여 갈색 고체로 수득하였다(350 mg, 91%).

[1397]



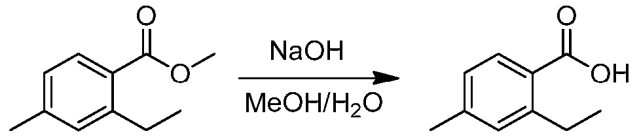
[1398] **화합물 47. 6-(아제티딘-1-일)-N-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-에틸-4-메틸페닐)니코틴아미드.** 표제 화합물은 화합물 **43**에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하여 갈색 고체로 수득하였다(187 mg, 54%). m/z (ES+) 527 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.88 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.59 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, J=8.4 Hz, J=2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 6.74 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.68-4.53 (m, 1H), 4.23 (t, J=7.7 Hz, 4H), 3.54-3.32 (m, 2H), 3.22-3.05 (m, 1H), 2.59 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.35-1.80 (m, 7H), 1.14 (t, 3H).

[1399]

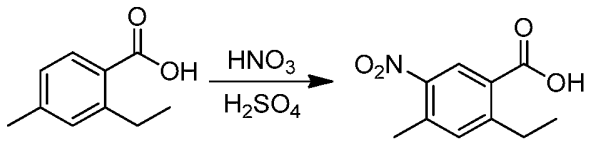


[1400] **화합물 48.1. 메틸 2-에틸-4-메틸벤조에이트.** THF(230 mL) 내 $ZnBr_2$(13 g, 57.72 mmol, 2.00 equiv)의 교반된 혼합물에 질소 하에 0℃에서 EtMgBr(19.5 mL, 3 M in THF)을 적가하였다. 0℃에서 30분 후, 온도를 -78℃로 낮추고 Pd(dppf)Cl_2(2 g, 2.73 mmol, 0.09 equiv)를 첨가하고 이어 테트라하이드로퓨란(200 mL) 내 메틸 2-브로모-4-메틸벤조에이트(6.6 g, 28.81 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 적가하였다. 생성 혼합물을 천천히 상온에 이르도록 한 다음 질소 하에 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 20 mL NH_4Cl(aq., sat.)을 조심스럽게 첨가하여 반응을 멈추고 3×100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 1×200 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:30)를 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼크로마토그라피를 사용하여 정제하여 표제 화합물 3.7 g(72%)을 무색 오일로 수득하였다.

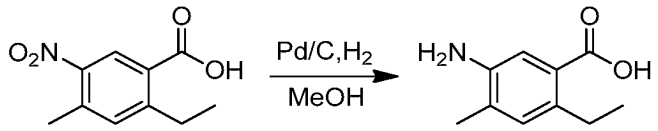
[1401]



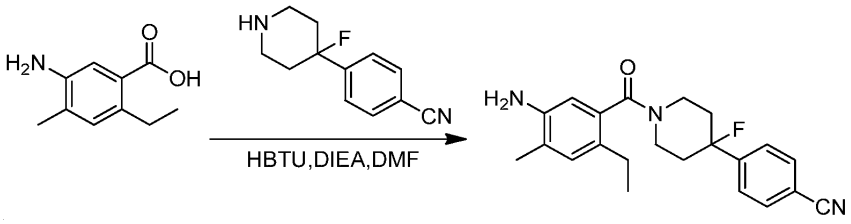
[1402] **화합물 48.2. 2-에틸-4-메틸벤조산.** 메탄올/H_2O(30/20 mL) 내 화합물 **48.1**(3.7 g, 20.76 mmol, 1.00 equiv) 및 수산화나트륨(4 g, 100.01 mmol, 4.82 equiv)의 혼합물을 하룻밤 동안 50℃에서 교반하였다. 상온으로 냉각한 후, 상기 유기 용매를 감압 하에 제거하였다. 상기 잔류 수상층의 pH를 염산(aq., 1 M)로 3-4로 조절하였다. 상기 생성 침전물을 여과로 수집하고 건조하여 표제 화합물 3.0 g(83%)을 흰색 고체로 수득하였다.

[1403]


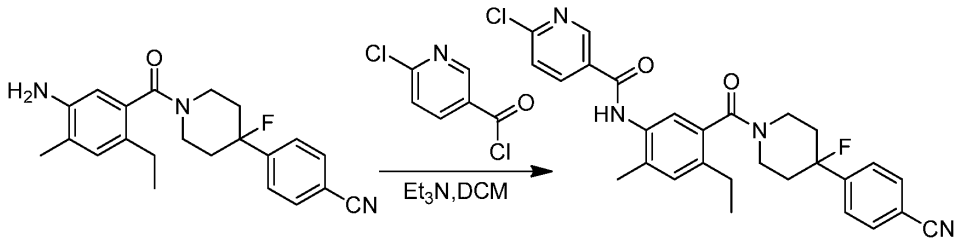
[1404] **화합물 48.3. 2-에틸-4-메틸-5-니트로벤조산.** 황산(30 mL) 내 2-에틸-4-메틸벤조산(화합물 **48.2**, 2 g, 12.18 mmol, 1.00 equiv)의 교반된 혼합물에 황산(10 mL) 내 질산(1.6 g, 16.50 mmol, 2.08 equiv)의 용액을 적가하였다. -10℃에서 30분 동안 교반한 후, 200 mL의 H_2O/얼음을 조심스럽게 첨가하고 생성 혼합물을 50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기상을 50 mL의 브라인으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 상기 조 생성물을 1:10 비율의 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르로부터 재결정하여 1.0 g(37%)의 2-에틸-4-메틸-5-니트로벤조산을 밝은-노란색 고체로 수득하였다.

[1405]


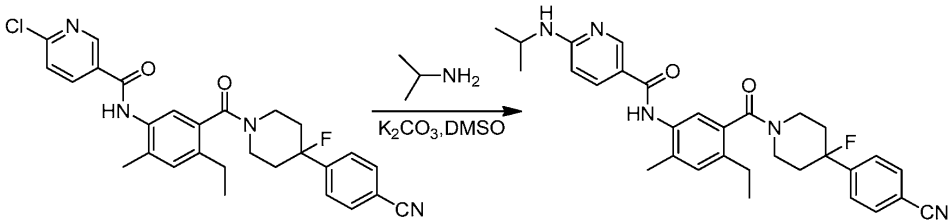
[1406] **화합물 48.4. 5-아미노-2-에틸-4-메틸벤조산.** 표제 화합물은 **48.3**(1 g, 4.78 mmol)으로부터 1.9의 제조에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하여 표제 화합물을 밝은 분홍색 고체(900 mg, 97%)로 수득하였다.

[1407]


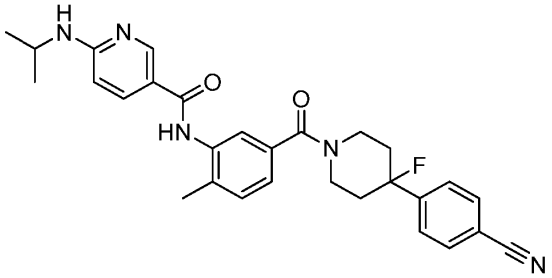
[1408] **화합물 48.5. 4-(1-(5-아미노-2-에틸-4-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** DMF(20 mL) 내 5-아미노-2-에틸-4-메틸벤조산(화합물 **48.4**, 100 mg, 0.56 mmol, 1.00 equiv), 4-(4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 **11.2**, 140 mg, 0.69 mmol, 1.23 equiv), HBTU(320 mg, 0.84 mmol, 1.51 equiv), 및 DIEA(150 mg, 1.16 mmol, 2.08 equiv)의 혼합물을 48시간 동안 상온에서 교반하였다. 물(30 mL)를 첨가하고 생성 혼합물을 3×20 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 1×50 mL의 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 PE:EtOAc(1:1)로 실리카 겔 컬럼 크로마토그라피를 사용하여 표제 화합물 130 mg(38%)을 연노란색 고체로 수득하였다.

[1409]


[1410] **화합물 48.6. 6-클로로-N-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-4-에틸-2-메틸페닐)니코틴아미드.** 표제 화합물은 화합물 **42.3**에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 화합물 **42.2** 대신 화합물 **48.5**를 사용하여 연노란색 고체(200 mg, 87%)를 수득하였다.

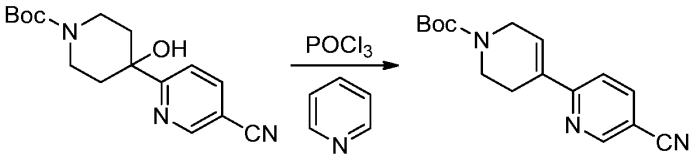
[1411]


[1412] **화합물 48. N-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-4-에틸-2-메틸페닐)-6-(이소프로필아미노)니코틴아미드.** 표제 화합물은 화합물 43에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 화합물 42.3 대신 화합물 48.6를 사용하여 황백색 고체(32 mg, 30%)를 수득하였다. m/z (ES+) 528 $(M+H)^+$.



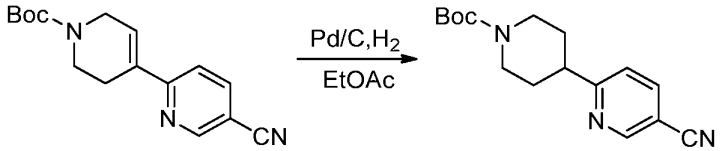
[1413]

[1414] **화합물 49. N-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-6-(이소프로필아미노)니코틴아미드.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 43에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 500 $(M+H)^+$.



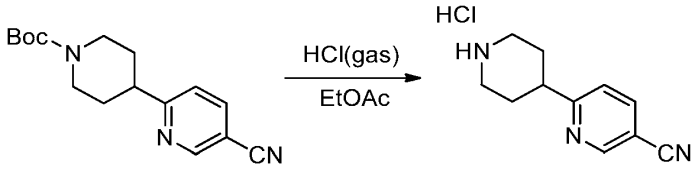
[1415]

[1416] **화합물 50.1. 터트-부틸 5-시아노-5',6'-디하이드로-[2,4'-비피리딘]-1'(2'H)-카르복실레이트.** 피리딘(20 mL) 내 터트-부틸 4-(5-시아노피리딘-2-일)-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(화합물 26.2, 500 mg, 1.65 mmol, 1.00 equiv)의 교반된 혼합물에 포스포릴 트리클로라이드(2.5 g, 16.34 mmol, 9.90 equiv)를 10-15℃에서 적가하였다. 상기 생성 용액을 18시간 동안 15~20℃에서 교반하였다. 상기 반응을 20 mL의 물을 첨가하여 조심스럽게 멈추고 3×100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기상을 2×50 mL의 HCl 수용액(1 M), 이어 1×100 mL의 브라인으로 세척하였다. 상기 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:100 to 1:7)을 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그라피를 사용하여 정제하여 표제 화합물 0.3 g(64%)을 노란색 고체로 수득하였다.



[1417]

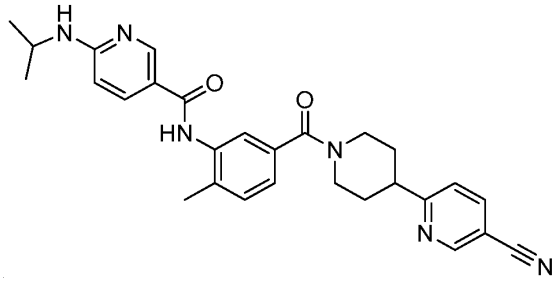
[1418] **화합물 50.2. 터트-부틸 4-(5-시아노피리딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트.** 에틸 아세테이트(20 mL) 내 화합물 50.1(300 mg, 1.05 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 포함하는 둥근-바닥 플라스크를 질소 가스로 퍼징하였다. 상기 용액에 탄소 담지 팔라듐(40 mg, 10%)을 첨가하고 상기 플라스크를 질소 가스로 더욱 퍼징하였다. 상기 대기를 수소로 바꾸고 상기 혼합물을 16시간 동안 15~20℃에서 교반하였다. 상기 시스템을 질소로 퍼징한 후, 상기 고체를 여과하여 제거하고 상기 여과액을 감압 하에 농축하여 0.2 g(66%)의 표제 화합물을 노란색 오일로 수득하였다.



[1419]

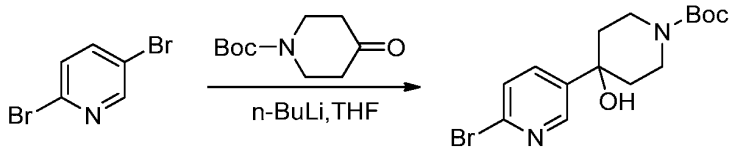
[1420] **화합물 50.3. 6-(피페리딘-4-일)니코티노니트릴 하이드로클로라이드.** 에틸 아세테이트(20 mL) 내 터트-부틸 4-(5-시아노피리딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트(화합물 50.2, 200 mg, 0.70 mmol, 1.00 equiv)의 용액에 HCl 가스를 버블링하였다. 생성 혼합물을 40분 동안 5-10℃에서 교반하였다. 상기 생성 침전물을 여과로 수집하고 건조하여 150 mg(97%)의 표제 화합물을 흰색 고체로 수득하였다.

[1421]



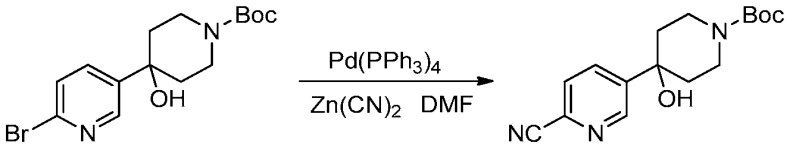
[1422] **화합물 50. N-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-6-(이소프로필아미노)니코틴아미드.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 **43**에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하되, 화합물 **11.2** 대신 화합물 **50.3**을 사용하여 합성하였다. m/z (ES+) 483 $(M+H)^+$.

[1423]



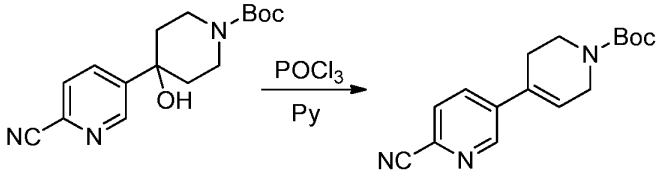
[1424] **화합물 51.1. 터트-부틸 4-(6-브로모피리딘-3-일)-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트.** 테트라하이드로퓨란(400 mL) 내 2,5-디브로모피리딘(10 g, 42.55 mmol, 1.00 equiv)의 용액에 질소 하에 -78℃에서 n-BuLi(19 mL, THF 내 2.4 M)을 적가하였다. -78℃에서 1시간 후, 테트라하이드로퓨란(100 mL) 내 터트-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(9.5 g, 47.74 mmol, 1.12 equiv)의 용액을 적가하였다. 생성 혼합물을 추가 시간 동안 -78℃로 교반하였다. 상기 반응을 -30℃로 가열하고 300 mL의 물을 첨가하여 조심스럽게 퀀칭하였다. 생성 혼합물을 3×200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 상기 합쳐진 유기층을 1×200 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:3)을 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그라피를 사용하여 정제하여 표제 화합물 5 g(33%)을 노란색 고체로 수득하였다.

[1425]



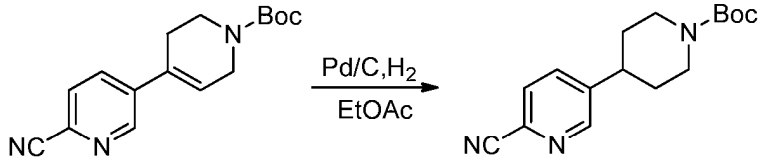
[1426] **화합물 51.2. 터트-부틸 4-(6-시아노피리딘-3-일)-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트.** DMF(50 mL) 내 터트-부틸 4-(6-브로모피리딘-3-일)-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(화합물 **51.1**, 1 g, 2.81 mmol, 1.00 equiv)의 혼합물에 질소 하에 50℃에서 $Zn(CN)_2$(400 mg, 3.42 mmol, 1.22 equiv) 50℃에서 첨가하고, 이어 $Pd(PPh_3)_4$(200 mg, 0.17 mmol, 0.06 equiv)을 80℃에서 첨가하였다. 생성 혼합물을 1시간 동안 120℃에서 교반하였다. 상온으로 냉각한 후, 상기 반응을 200 mL의 $FeSO_4$(aq., sat.)을 첨가하여 멈추고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 생성 혼합물을 격렬히 교반한 다음 셀라이트로 여과하고 1 M $FeSO_4$, 물, 및 에틸 아세테이트로 세척하였다. 상기 층을 분리하고 상기 수성상을 2×100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 1×200 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:5-1:3)을 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그라피를 사용하여 정제하여 표제 화합물 0.6 g(70%)을 연한 노란색 오일로 수득하였다.

[1427]



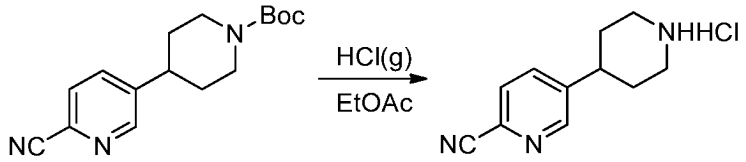
[1428] **화합물 51.3. 터트-부틸 6-시아노-5',6'-디하이드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2'H)-카르복실레이트.** 피리딘(15 mL) 내 터트-부틸 4-(6-시아노피리딘-3-일)-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(화합물 **51.2**, 600 mg, 1.98

mmol, 1.00 equiv)의 용액에 질소 하에 10-15℃에서 조심스럽게 $POCl_3$(3 g, 19.74 mmol, 9.97 equiv)를 첨가하였다. 질소 하에 물/얼음 배쓰에서 하룻밤 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 농축하고 잔여물을 50 mL의 에틸 아세테이트에 용해하였다. 상기 유기상을 1×50 mL의 염산(aq. 1M), 이어 1×50 mL의 중탄산나트륨(aq.sat.)로 세척하였다. 상기 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:10)을 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그라피를 사용하여 정제하여 표제 화합물 0.26 g(46%)을 흰색 고체로 수득하였다.



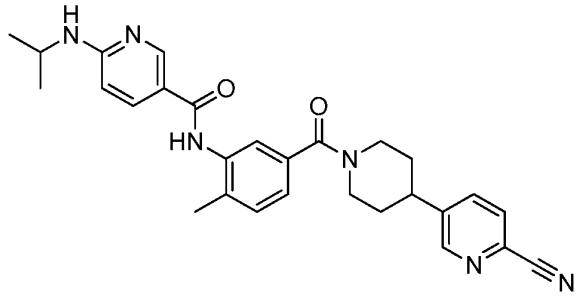
[1429]

[1430] **화합물 51.4. 터트-부틸 4-(6-시아노피리딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트.** 에틸 아세테이트(40 mL) 내 화합물 **51.3**(260 mg, 0.91 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 포함하는 둥근-바닥 플라스크를 질소 가스로 퍼징하였다. 상기 용액에 탄소 담지 팔라듐(0.1 g, 10%, 60% 물)을 첨가하고 상기 플라스크를 질소 가스로 더욱 퍼징하였다. 상기 대기를 수소로 바꾸고 상기 혼합물을 16시간 동안 15~20℃에서 교반하였다. 상기 시스템을 질소로 퍼징한 후, 상기 고체를 여과하여 제거하고 여과액을 감압 하에 농축하였다. 상기 조 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:5)으로 실리카 겔 컬럼 크로마토그라피를 사용하여 정제하여 표제 화합물 0.18 g(69%)를 무색 오액로 수득하였다.



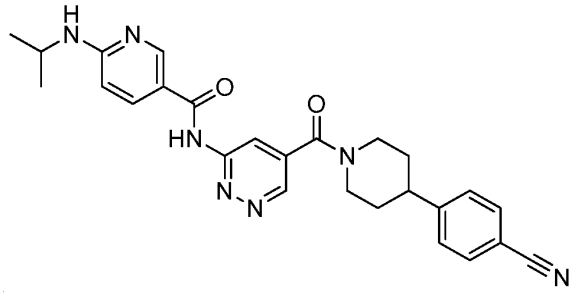
[1431]

[1432] **화합물 51.5. 5-(피페리딘-4-일)피콜리노니트릴 하이드로클로라이드.** 에틸 아세테이트(30 mL) 내 터트-부틸 4-(6-시아노피리딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트(**51.4**, 180 mg, 0.63 mmol, 1.00 equiv)의 냉각된 용액에 염산 가스를 버블링하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 5-10℃에서 교반하고 상기 생성 고체를 여과하여 수집하고 건조하여 0.11 g(78%)의 5-(피페리딘-4-일)피콜리노니트릴 하이드로클로라이드를 흰색 고체로 수득하였다.



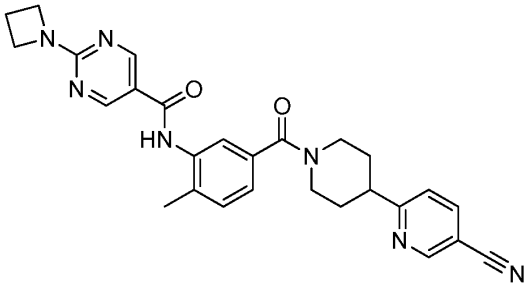
[1433]

[1434] **화합물 51. N-(5-(4-(6-시아노피리딘-3-일)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-6-(이소프로필아미노)니코틴아미드.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 **43**에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하되, 화합물 **11.2** 대신 화합물 **51.5**를 사용하여 합성하였다. m/z (ES+) 483 $(M+H)^+$.



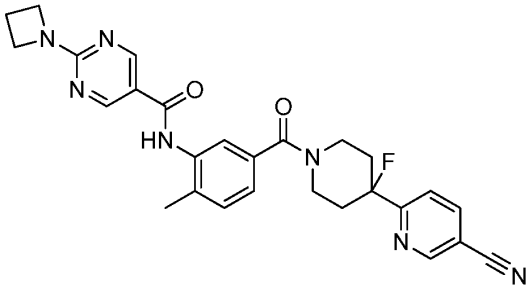
[1435]

[1436] **화합물 52. N-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)피리다진-3-일)-6-(이소프로필아미노)니코틴아미드.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 43에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 470 $(M+H)^+$.



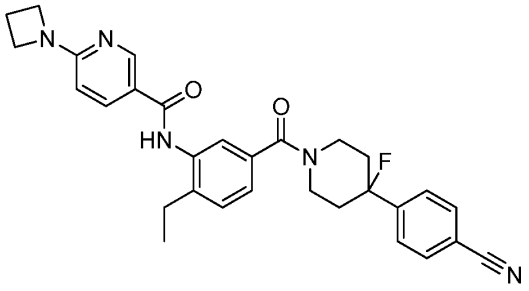
[1437]

[1438] **화합물 53. 2-(아제티딘-1-일)-N-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)피리미딘-5-카르복스아미드.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 50에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 482 $(M+H)^+$.



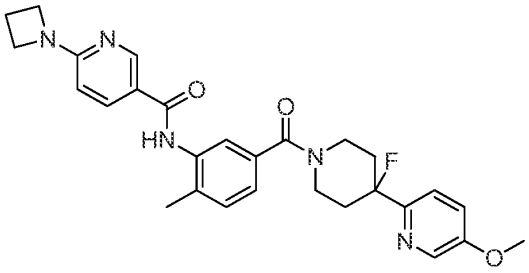
[1439]

[1440] **화합물 54. 2-(아제티딘-1-일)-N-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)피리미딘-5-카르복스아미드.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 47에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 500 $(M+H)^+$.



[1441]

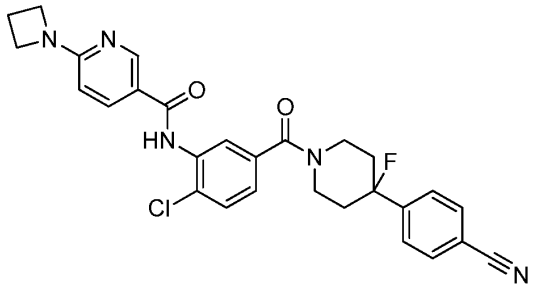
[1442] **화합물 55. 6-(아제티딘-1-일)-N-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-에틸페닐)니코틴아미드.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 43에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 512 $(M+H)^+$.



[1443]

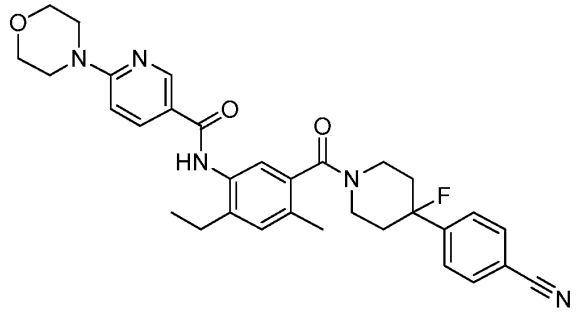
[1444] **화합물 56. 6-(아제티딘-1-일)-N-(5-(4-플루오로-4-(5-메톡시피리딘-2-일)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)니코**

틴아미드. 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 43에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 504 $(M+H)^+$.



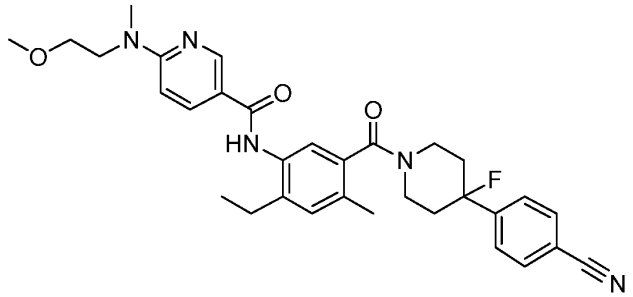
[1445]

[1446] **화합물 57. 6-(아제티딘-1-일)-N-(2-클로로-5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)페닐)니코틴아미드.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 43에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 518 $(M+H)^+$.



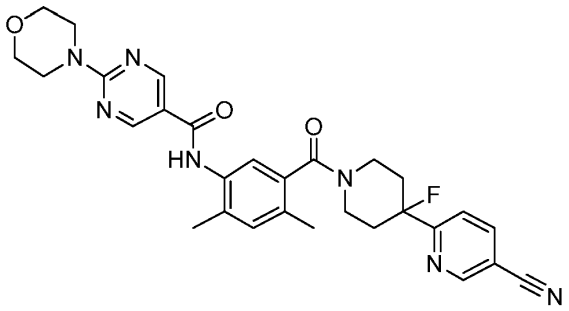
[1447]

[1448] **화합물 58. N-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-에틸-4-메틸페닐)-6-몰폴리노니코틴아미드.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 43에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 556 $(M+H)^+$.



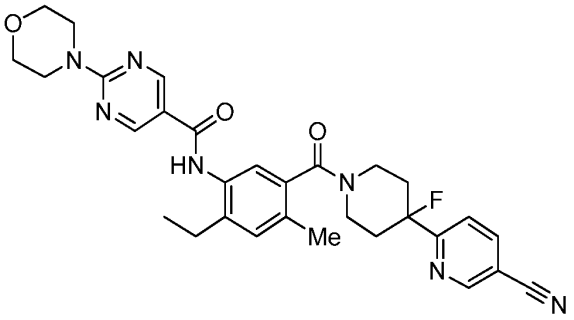
[1449]

[1450] **화합물 60. N-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-에틸-4-메틸페닐)-6-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)니코틴아미드.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 43에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 558 $(M+H)^+$.



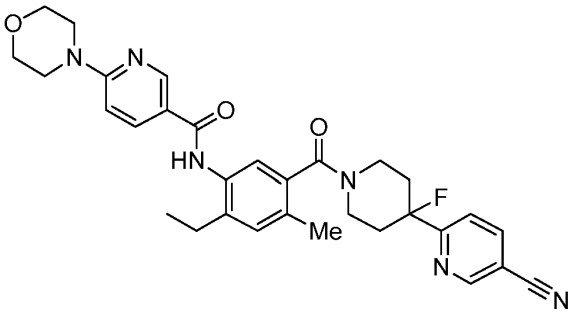
[1451]

[1452] **화합물 61. N-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-2-몰폴리노피리미딘-5-카르복스아미드.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 47에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 544 $(M+H)^+$.



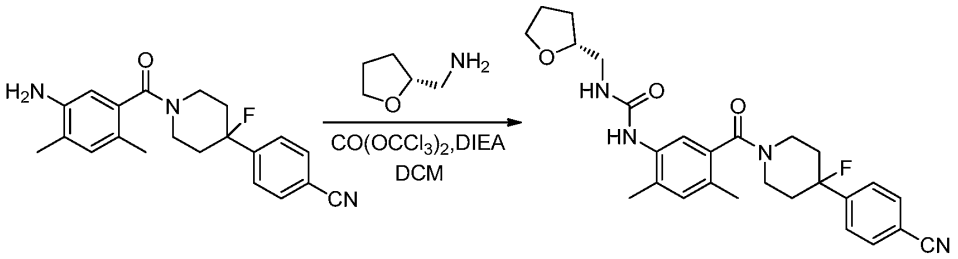
[1453]

[1454] **화합물 62. N-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-에틸-4-메틸페닐)-2-몰폴리노피리미딘-5-카르복스아미드.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 47에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 558 $(M+H)^+$.



[1455]

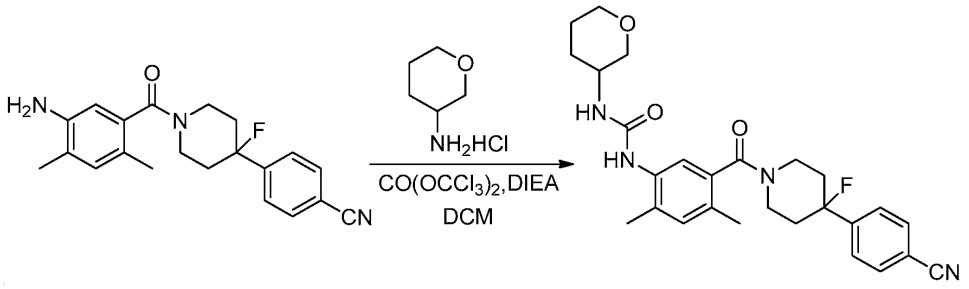
[1456] **화합물 63. N-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-에틸-4-메틸페닐)-6-몰폴리노니코틴아미드.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 47에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 557 $(M+H)^+$.



[1457]

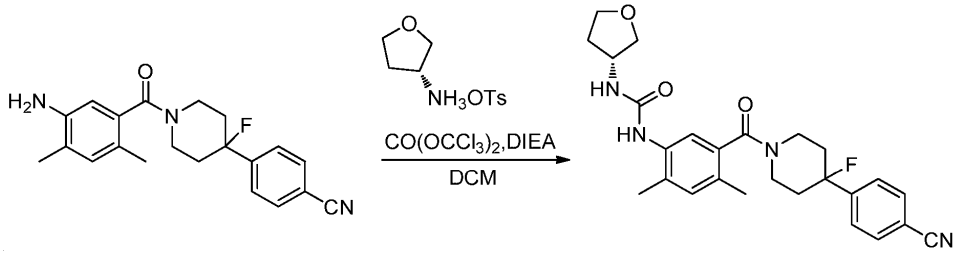
[1458] **화합물 64. (R)-1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-3-((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)우레아.** DCM(50 mL) 내 4-(1-(5-아미노-2,4-디메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 42.2, 150 mg, 0.43 mmol, 1.00 equiv), DIEA(560 mg, 4.33 mmol, 10.15 equiv), 및 $CO(OCCl_3)_2$(160 mg, 0.54 mmol, 1.26 equiv)을 질소 하에 상온에서 교반하였다. 0.5시간 후, (R)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메

탄아민(52 mg, 0.51 mmol, 1.20 equiv)을 첨가하였다. 상온에서 2시간 교반한 후, 상기 혼합물을 2×50 mL의 물 및 1×50 mL의 브라인으로 세척하였다. 상기 유기상을 감압 하에 농축하고 잔여물(~200 mg)을 다음의 조건으로 prep-HPLC로 정제하였다(1#-Pre-HPLC-006(Waters)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; mobile phase, WATER WITH 0.05% TFA 및 CH_3CN (2분 내 5.0% CH_3CN 유지, 1분 내 35.0%까지, 12분 내 65.0%까지, 1분 내 100.0%까지); Detector, UV 254/220 nm. 순수 화합물을 함유하는 분획들을 합치고 동결 건조하여 표제 화합물 110 mg(54%)을 연한 노란색 고체로 수득하였다. m/z (ES+) 479 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, ppm): δ 7.91 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.77-7.69 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 3H), 3.11-3.09 (m, 2H), 2.18-2.03 (m, 8H), 1.97-1.84 (m, 4H), 1.57 (m, 1H).



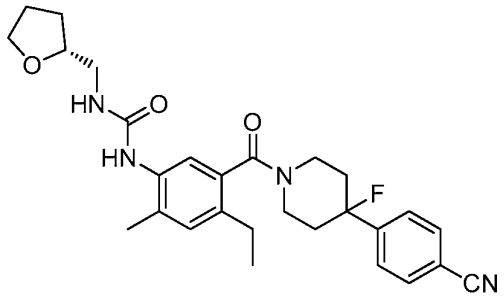
[1459]

[1460] **화합물 65. 1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-3-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)우레아.** 표제 화합물은 화합물 64에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하여, 노란색 고체로 수득하였다(111 mg, 53%). m/z (ES+) 479 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.80 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.78-7.50 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 4.88-4.72 (m, 1H), 3.94-8.82 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 2H), 3.68-3.33 (m, 3H), 3.33-3.19 (m, 2H), 2.42-2.08 (m, 8H), 2.08-1.74 (m, 4H), 1.74-1.54 (m, 2H).



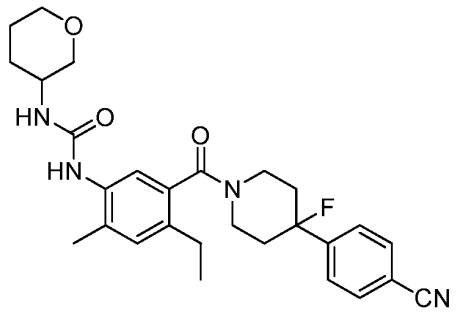
[1461]

[1462] **화합물 66. (R)-1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-3-(테트라하이드로퓨란-3-일)우레아.** 표제 화합물은 화합물 64에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하여, 연노란색 고체로 수득하였다(105 mg, 53%). m/z (ES+) 465 $(M+H)^+$.



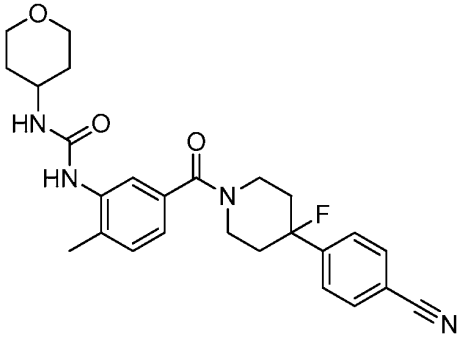
[1463]

[1464] **화합물 67. (R)-1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-4-에틸-2-메틸페닐)-3-((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)우레아.** 표제 화합물은 화합물 64에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하되, 화합물 42.2 대신 화합물 48.5를 사용하여 합성하였다. m/z (ES+) 493 $(M+H)^+$.



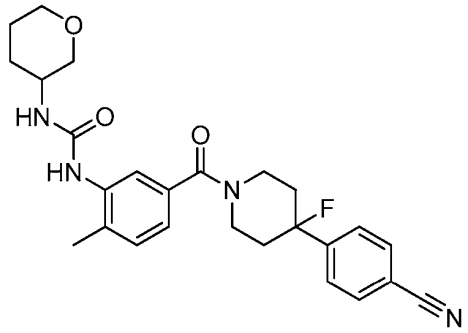
[1465]

[1466] **화합물 68. 1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-4-에틸-2-메틸페닐)-3-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)우레아.** 표제 화합물은 화합물 64에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하되, 화합물 42.2 대신 화합물 48.5를 사용하여 합성하였다. m/z (ES+) 493 $(M+H)^+$.



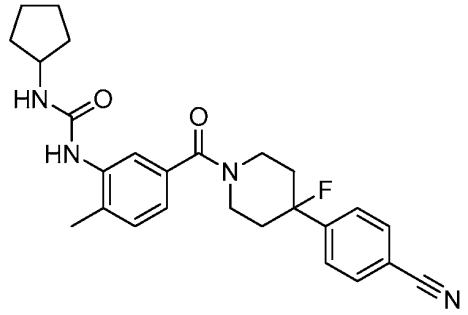
[1467]

[1468] **화합물 69. 1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)우레아.** 표제 화합물은 화합물 64에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 465 $(M+H)^+$.



[1469]

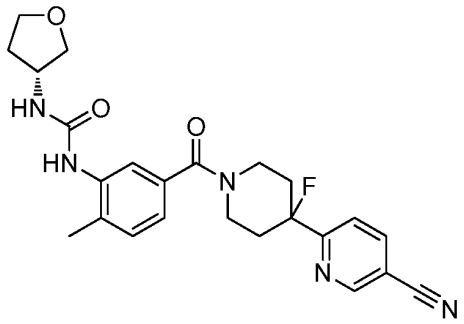
[1470] **화합물 70. 1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)우레아.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 64에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 465 $(M+H)^+$.



[1471]

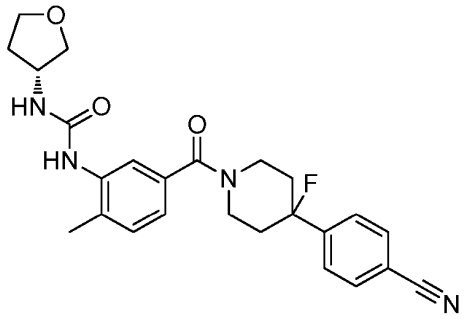
[1472] **화합물 71. 1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-사이클로펜틸우레아.** 표제 화

합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 64에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 449 $(M+H)^+$.



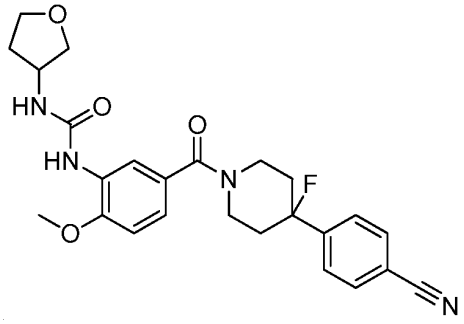
[1473]

[1474] **화합물 72. (R)-1-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-(테트라하이드로퓨란-3-일)우레아.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 64에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 452 $(M+H)^+$.



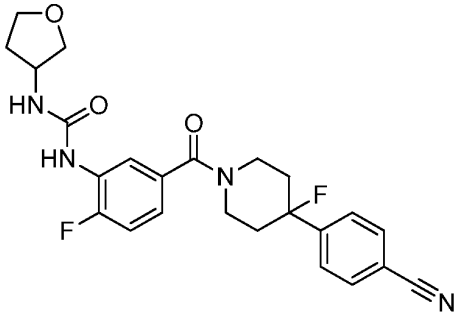
[1475]

[1476] **화합물 73. (R)-1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-(테트라하이드로퓨란-3-일)우레아.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 64에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 451 $(M+H)^+$.



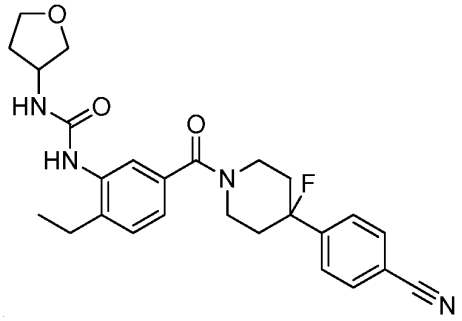
[1477]

[1478] **화합물 74. 1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메톡시페닐)-3-(테트라하이드로퓨란-3-일)우레아.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 64에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 467 $(M+H)^+$.



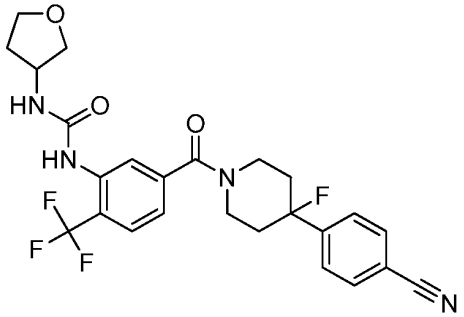
[1479]

[1480] **화합물 75. 1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-플루오로페닐)-3-(테트라하이드로퓨란-3-일)우레아.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 64에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 455 $(M+H)^+$.



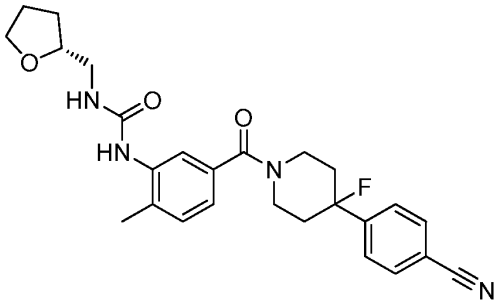
[1481]

[1482] **화합물 76. 1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-에틸페닐)-3-(테트라하이드로퓨란-3-일)우레아.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 64에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 465 $(M+H)^+$.



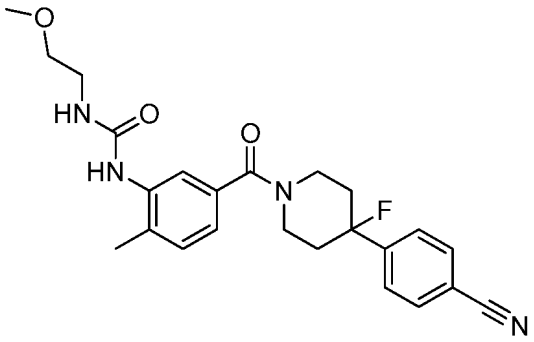
[1483]

[1484] **화합물 77. 1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(테트라하이드로퓨란-3-일)우레아.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 64에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 505 $(M+H)^+$.



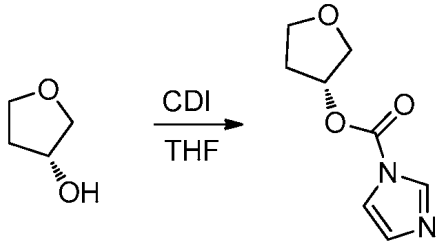
[1485]

[1486] **화합물 78. (R)-1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)우레아.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 64에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 465 $(M+H)^+$.



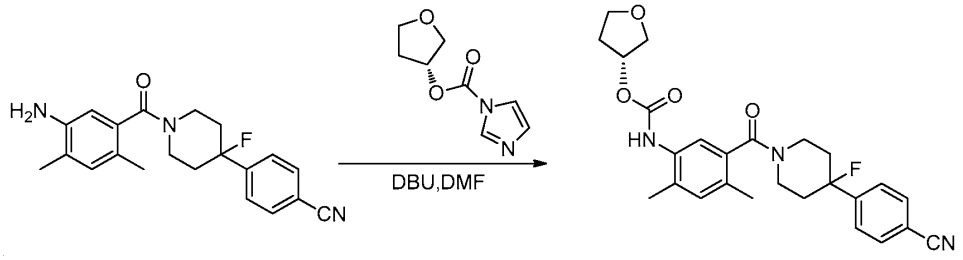
[1487]

[1488] **화합물 79. 1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-(2-메톡시에틸)우레아.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 64에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 439 $(M+H)^+$.



[1489]

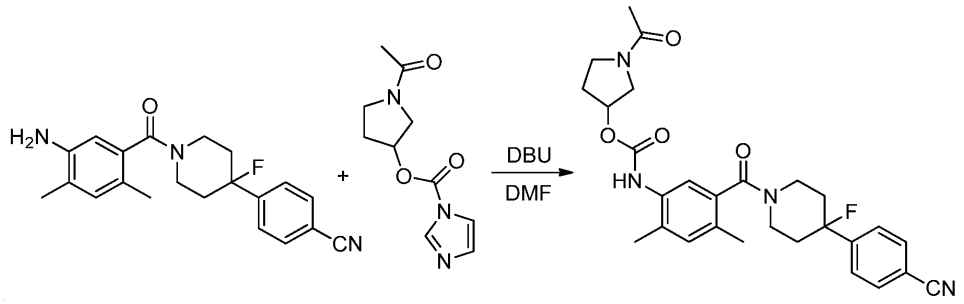
[1490] **화합물 80.1. (R)-테트라하이드로퓨란-3-일 1H-이미다졸-1-카르복실레이트.** 테트라하이드로퓨란(50 mL) 내 (R)-테트라하이드로퓨란-3-올(500 mg, 5.68 mmol, 1.00 equiv) 및 CDI(2 g, 12.33 mmol, 2.17 equiv)의 용액을 질소 하에 60℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상온으로 냉각한 후, 상기 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 30 mL의 DCM에 용해하고 1×50 mL의 H_2O로 세척하였다. 상기 유기층을 건조(Na_2SO_4)하고 감압 하에 농축하였다. 상기 조 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:1)으로 실리카 겔 컬럼 크로마토그라피를 사용하여 정제하여 표제 화합물 0.95 g(92%)를 흰색 고체로 수득하였다.



[1491]

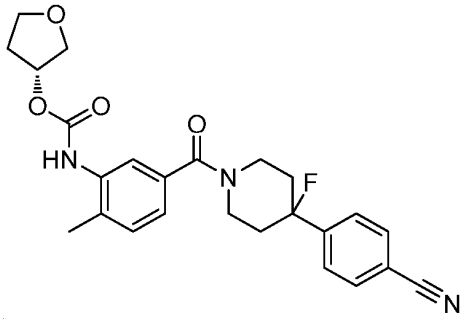
[1492] **화합물 80. (R)-테트라하이드로퓨란-3-일 (5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)카바메이트.** DMF(50 mL) 내 화합물 42.2(200 mg, 0.57 mmol, 1.00 equiv), (R)-테트라하이드로퓨란-3-일 1H-이미다졸-1-카르복실레이트(80.1, 124 mg, 0.68 mmol, 1.20 equiv), 및 DBU(2.6 mg, 0.02 mmol, 0.03 equiv)의 혼합물을 16시간 동안 질소 하에 120℃에서 교반하였다. 상온으로 냉각한 후, 상기 반응을 200 mL의 물을 첨가하여 멈추었다. 생성 혼합물을 3×100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 100 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 하에농축하였다. 잔여물(200 mg)을 다음의 조건으로 prep-HPLC로 정제하였다(1#-Pre-HPLC-002(Agilent)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; mobile phase, WATER WITH 0.05% TFA 및 CH_3CN (8분 내 40.0% CH_3CN에서 45.0%, 2분 내 45.0%, 1분 내 100.0%까지, 2분 내 40.0%로 감소); Detector, uv 220 254 nm. 47.4 mg의 생성물을 수득하였다. 순수 화합물을 함유하는 분획들을 합치고 동결 건조하여 표제 화합물 47.4 mg(18%)을 흰색 고체로 수득하였다. m/z (ES+) 466 $(M+H)^+$.

[1493]



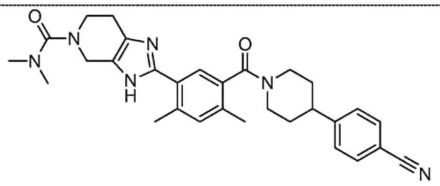
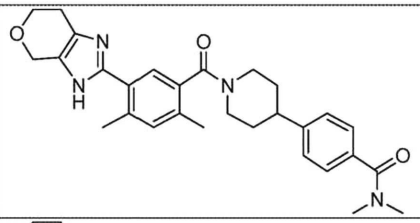
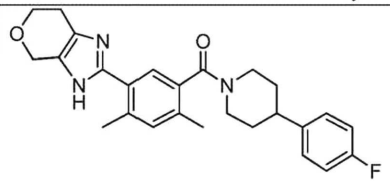
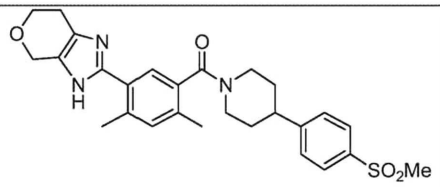
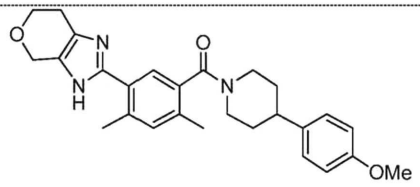
[1494] **화합물 81. 1-아세틸피롤리딘-3-일 (5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)카바메이트.** 표제 화합물은 화합물 80에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하여 흰색 고체로 수득하였다(113 mg, 39%). m/z (ES+) 507 $(M+H)^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.80 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.77-7.61 (m, 2H), 7.52 & 7.33 (2 br singlets, 아미드 회전이성체, Ar-H, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.41-5.28 (m, 1H), 4.87-4.72 (m, 1H), 3.88-3.42 (m, 6H), 3.33-3.19 (m, 1H), 2.42-1.82 (m, 15H).

[1495]

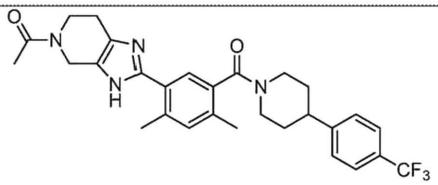
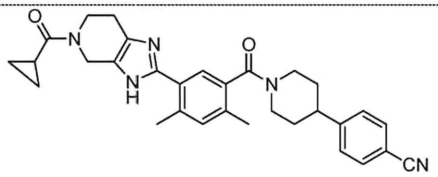
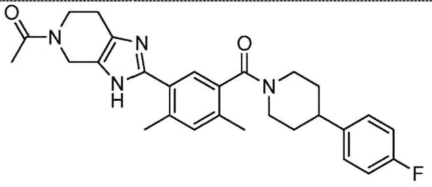
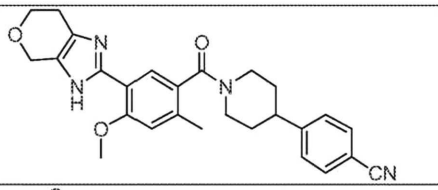
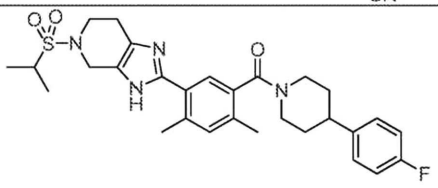


[1496] **화합물 82. (R)-테트라하이드로퓨란-3-일 (5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)카바메이트.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약과 화합물 80에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. m/z (ES+) 452 $(M+H)^+$.

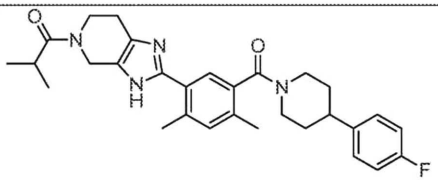
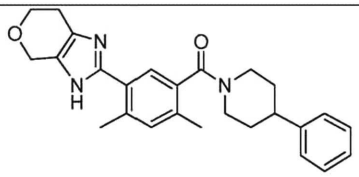
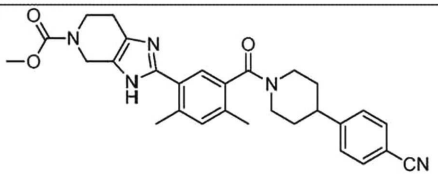
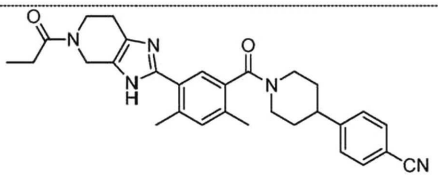
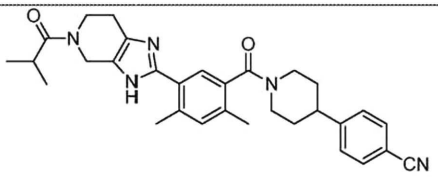
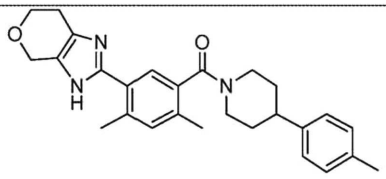
[1497] 하기 표에 기재된 화합물들은 표준 화학적 조작, 쉽게 입수할 수 있는 출발물질, 및 화합물 1 및 2의 제조에 사용된 것과 유사한 방법으로 합성하였다.

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	*m/z* (ES+)
83	2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-N,N-디메틸-6,7-디하이드로-3H-이미다졸[4,5-c]피리딘-5(4H)-카복사미드		511 $(M+H)^+$
84	4-(1-(2,4-디메틸-5-3,4,6,7-테트라하이드로피라노[3.4-d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)-N,N-디메틸벤즈아미드		487 $(M+H)^+$
85	(2,4-디메틸-5-(3,4,6,7-테트라하이드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)페닐)(4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일)메탄온		434 $(M+H)^+$
86	(2,4-디메틸-5-(3,4,6,7-테트라하이드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)페닐)(4-(4-(메틸설포닐)페닐)피페리딘-1-일)메탄온		494 $(M+H)^+$
87	(2,4-디메틸-5-(3,4,6,7-테트라하이드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)페닐)(4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일)메탄온		446 $(M+H)^+$

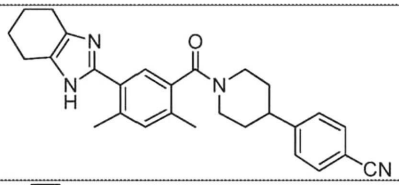
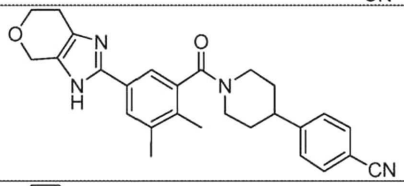
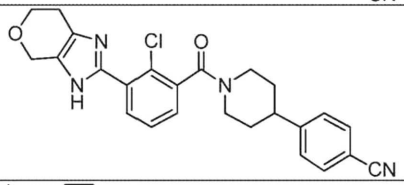
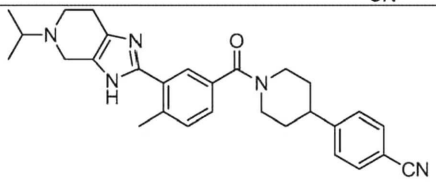
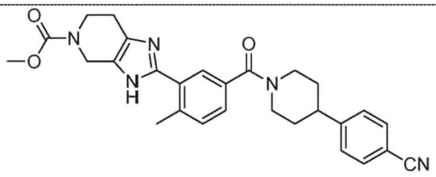
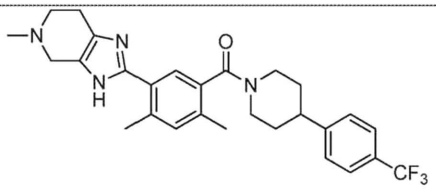
[1498]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	*m/z* (ES+)
88	1-(2-(2,4-디메틸-5-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-카보닐)페닐)-6,7-디하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-일)에탄온		525 $(M+H)^+$
89	4-(1-(5-(5-(사이클로프로판카보닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5,-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		508 $(M+H)^+$
90	1-(2-(5-(4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-일)에탄온		475 $(M+H)^+$
91	4-(1-(4-메톡시-2-메틸-5-(3,4,6,7-테트라하이드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		457 $(M+H)^+$
92	(4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일)(5-(5-(이소프로필설포닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸페닐)메탄온		539 $(M+H)^+$

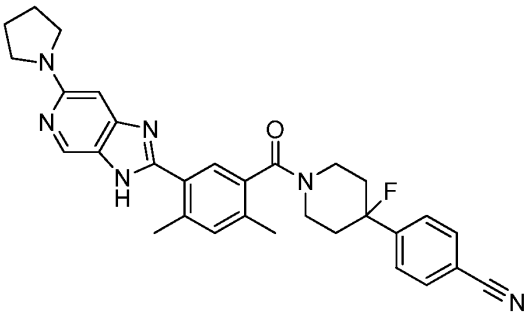
[1499]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	*m/z* (ES+)
93	1-(2-(5-(4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-일)-2-메틸프로판-1-온		503 $(M+H)^+$
94	(2,4-디메틸-5-(3,4,6,7-테트라하이드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)페닐)(4-페닐피페리딘-1-일)메탄온		416 $(M+H)^+$
95	메틸2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-카복실레이트		498 $(M+H)^+$
96	4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-프로피오닐-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		496 $(M+H)^+$
97	4-(1-(5-(5-이소부티릴-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		510 $(M+H)^+$
98	(2,4-디메틸-5-(3,4,6,7-테트라하이드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)페닐)(4-(p-톨일)피페리딘-1-일)메탄온		430 $(M+H)^+$

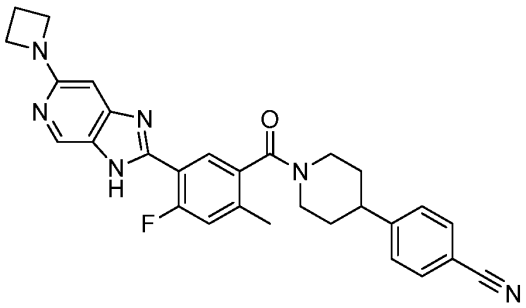
[1500]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	m/z (ES+)
99	4-(1-(2,4-디메틸-5-(4,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		439 $(M+H)^+$
100	4-(1-(2,3-디메틸-5-(3,4,6,7-테트라하이드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		441 $(M+H)^+$
101	4-(1-(2-클로로-3-(3,4,6,7-테트라하이드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		447 $(M+H)^+$
102	4-(1-(3-(5-이소프로필-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		468 $(M+H)^+$
103	메틸2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-6,7-디하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-카복실레이트		484 $(M+H)^+$
104	(2,4-디메틸-5-(5-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)페닐)(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)메탄온		497 $(M+H)^+$

[1501]

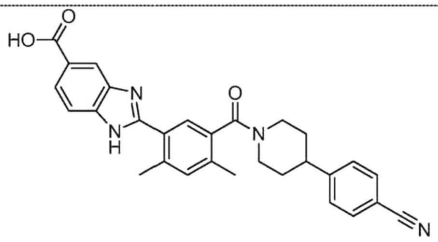
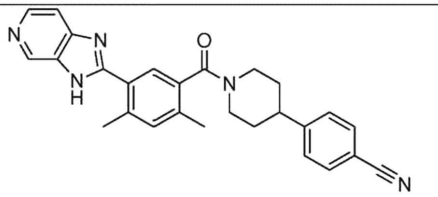
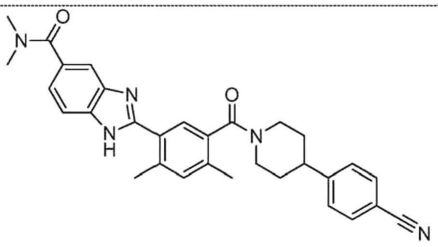
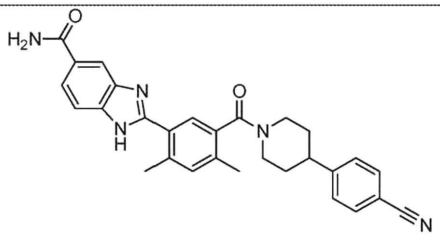
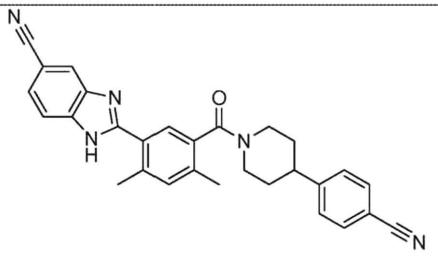
[1502] 

[1503] **화합물 105. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(6-(피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 1.5 대신 화합물 11.2 **염산염**을 사용하는 것을 제외하고, 화합물 20에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하여 제조하였다. m/z (ES+) 523 $(M+H)^+$.

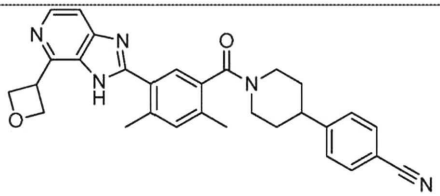
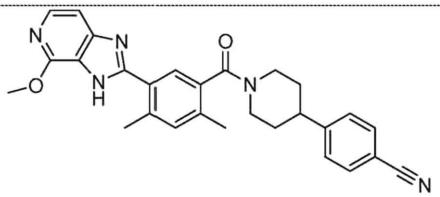
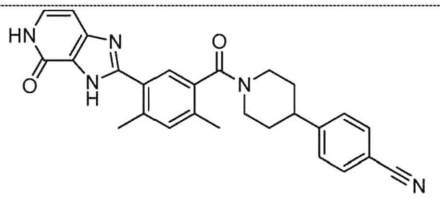
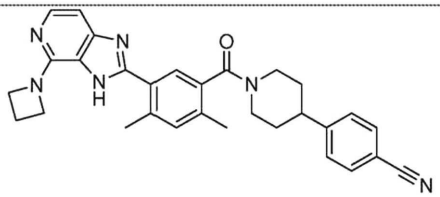
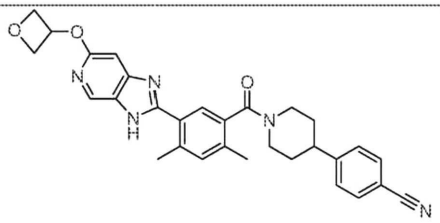
[1504] 

[1505] **화합물 106. 4-(1-(5-(6-(아제티딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-4-플루오로-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 2,4-디메틸벤조산 및 피롤리딘 대신 각각 4-플루오로-2-메틸벤조산 및 아제티딘을 사용하는 것을 제외하고, 화합물 20에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하여 제조하였다. m/z (ES+) 495 $(M+H)^+$.

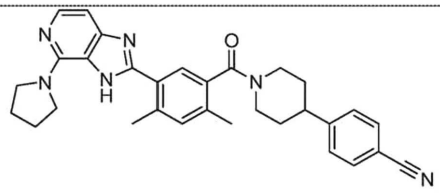
[1506] 하기 표에 기재된 화합물들은 표준 화학적 조작, 쉽게 입수할 수 있는 출발물질, 및 화합물 20의 제조에 사용된 것과 유사한 방법으로 합성하였다.

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	*m/z* (ES+)
107	2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산		479 $(M+H)^+$
108	4-(1-(5-(3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		436 $(M+H)^+$
109	2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-N,N-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카복사미드		506 $(M+H)^+$
110	2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카복사미드		478 $(M+H)^+$
111	2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카보니트릴		460 $(M+H)^+$

[1507]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	*m/z* (ES+)
112	4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-(옥세탄-3-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		492 $(M+H)^+$
113	4-(1-(5-(4-메톡시-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		466 $(M+H)^+$
114	4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-옥소-4,5-디하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		452 $(M+H)^+$
115	4-(1-(5-(4-(아제티딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		491 $(M+H)^+$
116	4-(1-(2,4-디메틸-5-(6-(옥세탄-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		508 $(M+H)^+$

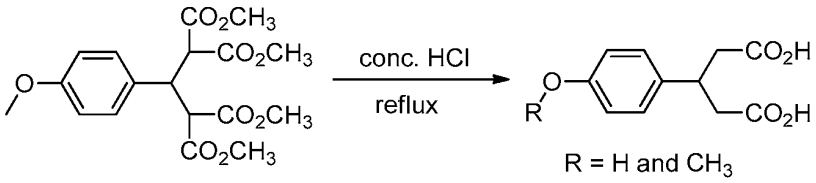
[1508]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	*m/z* (ES+)
117	4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-(피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		505 $(M+H)^+$

[1509]

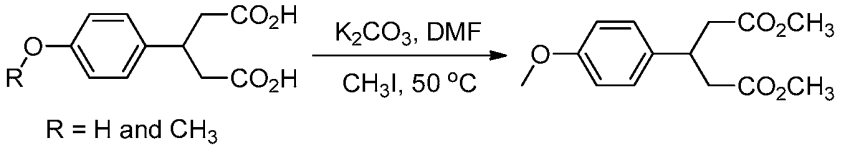
[1510] **화합물 118.1. 테트라메틸 2-(4-메톡시페닐)프로판-1,1,3,3-테트라카르복실레이트.** 무수 t-BuOH(20 mL) 내 (E)-N-(4-메톡시벤질리덴)-4-메틸벤젠술폰아미드(2.89 g, 10 mmol), 디메틸 말로네이트(3.43 mL, 30 mmol), t-

BuOK(2.24 g, 20 mmol)의 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액에 붓고 CH_2Cl_2로 추출하였다(3×). 상기 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 다음 농축하였다. 잔여물을 헥산 내 EtOAc(10%, 20%, 30%, 그리고 나서 40%)으로 플래쉬 컬럼 크로마토그라피로 정제하여 표제 화합물을 깨끗한 오일(3.255 g, 85% 수율)로 수득하였다.



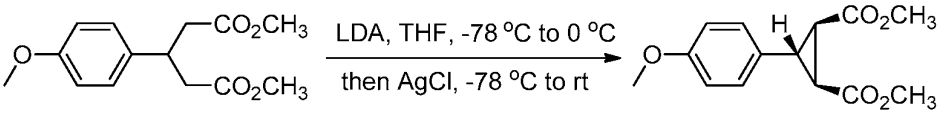
[1511]

[1512] **화합물 118.2. 3-(4-메톡시페닐)펜타디온산 및 3-(4-하이드록시페닐)펜타디온산.** 농축 HCl(37%, 80 mL) 내 테트라메틸 2-(4-메톡시페닐)프로판-1,1,3,3-테트라카르복실레이트(화합물 118.1, 6.0 g, 15.7 mmol)의 혼합물을 하룻밤 동안 가열환류하였다. 상온으로 냉각한 다음, 현탁액을 여과하였다. 상기 여과액을 물로 세척하고 진공 하에 농축하여 2.66 g의 생성물을 3-(4-메톡시페닐)펜타디온산(major, LCMS observed $[M-H]^-$ 237) 및 3-(4-하이드록시페닐)펜타디온산(minor, LCMS observed $[M-H]^-$ 223)의 혼합물로 수득하였다.



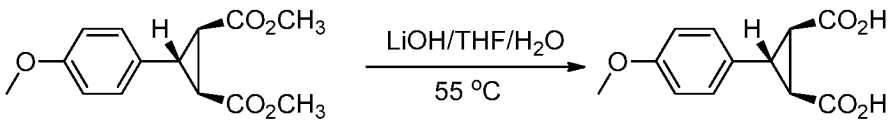
[1513]

[1514] **화합물 118.3. 디메틸 3-(4-메톡시페닐)펜탄디오에이트.** DMF(10 mL) 내 전 단계에서 얻은 생성물(화합물 118.2, 2.66 g), K_2CO_3(6.56 g, 47.5 mmol) 및 CH_3I(3 mL, 47.5 mmol)의 혼합물을 50℃에서 압력 튜브에서 하룻밤 동안 가열하였다. 상온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액에 붓고 EtOAc로 추출하였다(3×). 상기 합쳐진 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 헥산 내 EtOAc(20%, 30%, 40% 그리고 나서 50%)으로 플래쉬 컬럼 크로마토그라피로 정제하여 표제 화합물을 깨끗한 오일(2.0 g, 48% 두 단계 수율)로 수득하였다.



[1515]

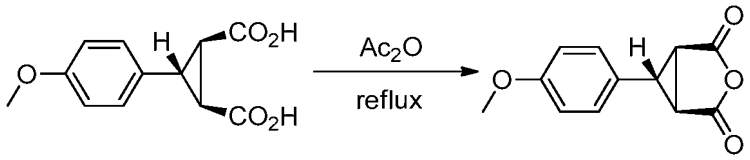
[1516] **화합물 118.4. 디메틸 3-(4-메톡시페닐)사이클로프로판-1,2-디카르복실레이트.** THF(60 mL) 내 LDA(18.8 mmol)의 용액에 -78℃에서 THF(10 mL) 내 디메틸 3-(4-메톡시페닐)펜탄디오에이트(2.0 g, 7.52 mmol)의 용액을 적가하였다. -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 건조 얼음-아세톤 배쓰를 제거하였다. -78℃로 냉각하기 전에 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 고체 AgCl(2.2 g, 15.4 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음 상온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl 수용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 10분 동안 격렬히 교반하였다. 상기 현탁액을 셀라이트로 여과하였다. 상기 여과액을 EtOAc(3×)으로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 헥산 내 EtOAc(10%, 15%, 20% 그리고 나서 30%)으로 플래쉬 컬럼 크로마토그라피로 정제하여 표제 화합물을 옅은 노란색 고체(0.87 g, 44% 수율)로 수득하였다. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 Hz) δ 7.09 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.17 (t, J=7.6 Hz, 1H), 2.36 (d, J=7.6 Hz, 2H).



[1517]

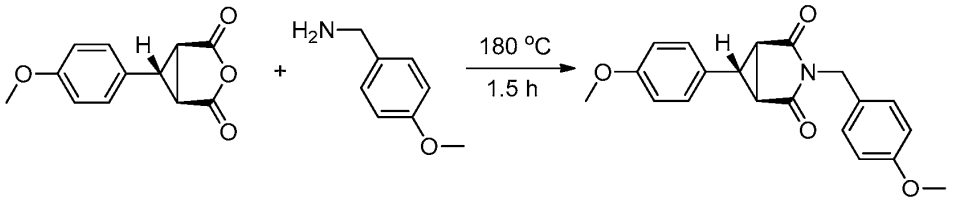
[1518] **화합물 118.5. 3-(4-메톡시페닐)사이클로프로판-1,2-디카르복시산.** THF(30 mL) 내 디메틸 3-(4-메톡시페닐)사이

클로프로판-1,2-디카르복실레이트(0.88 g, 3.33 mmol) 및 LiOH(2M in H_2O, 10 mL)의 혼합물을 55℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 1N HCl에 붓고 EtOAc(3×)로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조하고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 연노란색 고체로 수득하였다.



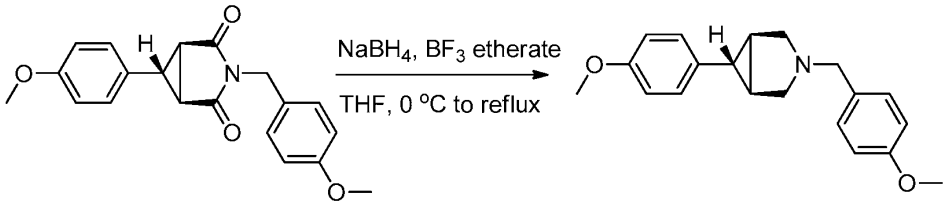
[1519]

[1520] **화합물 118.6. 6-(4-메톡시페닐)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-2,4-디온.** Ac_2O(20 mL) 내 3-(4-메톡시페닐)사이클로프로판-1,2-디카르복시산(전 단계의 조 생성물)의 혼합물을 1시간 동안 가열환류하였다. 과량의 Ac_2O를 감압 하에 제거하였다. 상기 조 생성물을 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.



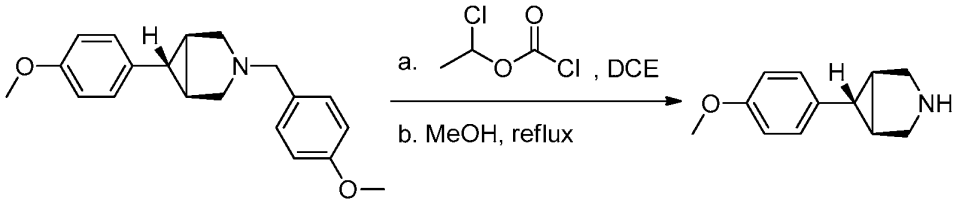
[1521]

[1522] **화합물 118.7. 3-(4-메톡시벤질)-6-(4-메톡시페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2,4-디온.** 6-(4-메톡시페닐)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-2,4-디온(전 단계의 조 생성물) 및 (4-메톡시페닐)메탄아민의 혼합물을 180℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2에 용해하고 헥산 내 EtOAc(20%, 30% 그리고 나서 40%)으로 플래쉬 컬럼 크로마토그라피로 정제하여 표제 화합물을 노란색 고체(0.71 g, 63% 세 단계 수율)로 수득하였다. MS $[M+H]^+$: 338.



[1523]

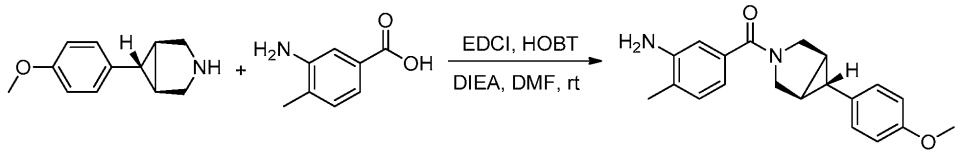
[1524] **화합물 118.8. 3-(4-메톡시벤질)-6-(4-메톡시페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산.** THF 내 3-(4-메톡시벤질)-6-(4-메톡시페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2,4-디온(0.86 g, 2.6 mmol), $NaBH_4$(0.296 g, 7.8 mmol) 및 BF_3 에테레이트(1.0 mL, 7.8 mmol)의 혼합물을 하룻밤 동안 가열환류하였다. 0℃로 냉각한 후, H_2O(20 mL) 내 피페라진(2 g) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하고 H_2O에 붓고 EtOAc(3×) 추출하였다. 상기 합쳐진 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 다음 농축하였다. 잔여물을 헥산 내 EtOAc(10%, 20% 그리고 나서 30%)으로 플래쉬 컬럼 크로마토그라피로 정제하여 흰색 고체를 수득하였다. THF(20 mL) 및 H_2O(10 mL) 내 상기 고체 현탁액에 피페라진(3 g)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 하룻밤 동안 가열환류한 후, 브라인에 붓고 EtOAc(3×)로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기 추출물을 MgSO4로 건조하고, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 흰색 고체(0.51 g, 65% 수율)로 수득하였다. MS $[M+H]^+$: 310.



[1525]

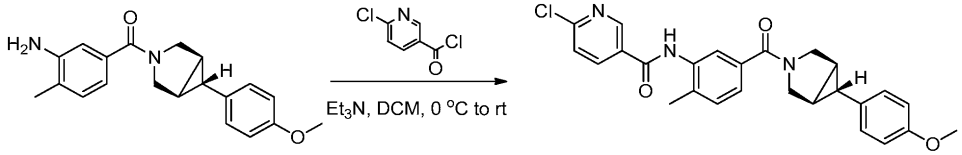
[1526] **화합물 118.9. 6-(4-메톡시페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산.** DCE(30 mL) 내 (1R,5S,6S)-3-(4-메톡시벤

질)-6-(4-메톡시페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산(0.5 g, 1.6 mmol)의 용액에 0℃에서 1-클로로에틸 클로로포메이트(0.21 mL, 1.9 mmol, 1.2 equiv)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 1시간 동안 가열환류한 다음 감압 하에 농축하였다. MeOH(20 mL)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 40분 동안 가열환류한 다음 농축하였다. 잔여물을 분취 TLC로 정제하여 표제 화합물을 흰색 결정 고체(155 mg, 51% 수율)로 수득하였다. MS $[M+H]^+$: 190.



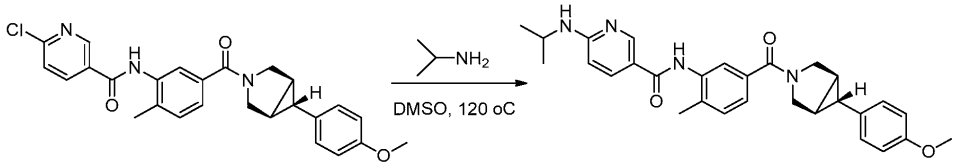
[1527]

[1528] **화합물 118.10. (3-아미노-4-메틸페닐)(6-(4-메톡시페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메타논.** DMF(3 mL) 내 6-(4-메톡시페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산(0.124 g, 0.82 mmol), 3-아미노-4-메틸벤조산(0.155 g, 0.82 mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI, 0.172 g, 0.90 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸(~20% H_2O, 0.122 g, 0.90 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.71 mL, 4.1 mmol)의 혼합물을 상온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액에 붓고 EtOAc(3×)로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 헥산 내 EtOAc(60% 그리고 나서 100%)으로 플래쉬 컬럼 크로마토그라피로 정제하여 표제 화합물을 흰색 폼(0.15 g, 57% 수율)으로 수득하였다.



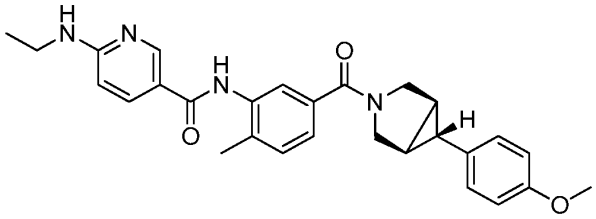
[1529]

[1530] **화합물 118.11. 6-클로로-N-(5-(6-(4-메톡시페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카보닐)-2-메틸페닐)니코틴아미드.** CH_2Cl_2(4 mL) 내 (3-아미노-4-메틸페닐)(6-(4-메톡시페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메타논(150 mg, 0.47 mmol) 및 Et_3N(0.25 mL, 1.8 mmol)의 용액에 0℃에서 6-클로로니코티노일 클로라이드(106 mg, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 상기 첨가 후에 아이스 배쓰를 제거하였다. 반응 혼합물을 상온에서 1.5시간 동안 교반한 다음 헥산 내 EtOAc(60%, 그리고 나서 100%)로 플래쉬 컬럼 크로마토그라피로 정제하여 표제 화합물을 흰색 폼으로 수득하였다(0.172 g, 80% 수율). MS $[M+H]^+$: 462, 464.



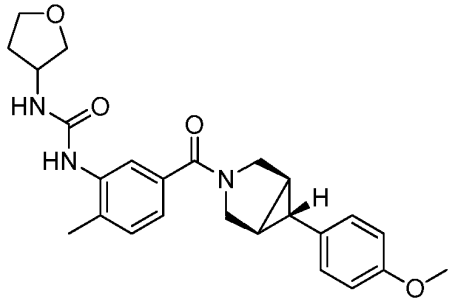
[1531]

[1532] **화합물 118. 6-(이소프로필아미노)-N-(5-(6-(4-메톡시페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카보닐)-2-메틸페닐)니코틴아미드.** DMSO(1.5 mL) 내 6-클로로-N-(5-(6-(4-메톡시페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카보닐)-2-메틸페닐)니코틴아미드(화합물 118.11, 0.107 g, 0.23 mmol) 및 이소프로필아민(1.5 mL)의 혼합물을 120℃에서 밀봉된 압력 튜브에서 하룻밤 동안 가열하였다. 상온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액에 붓고 EtOAc로 세 번 추출하였다. 상기 합쳐진 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 헥산에 넣어 표제 화합물을 흰색 분말로 얻었다(40 mg, 36% 수율). MS $[M+H]^+$: 485. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 Hz) δ 9.63 (s, 1H), 8.69 (d, J=3 Hz, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 3H), 6.84 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.52 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.17-4.07 (m, 2H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.65-3.51 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.69 (t, J=3.7 Hz, 1H), 1.20 (d, J=7.2 Hz, 6H).



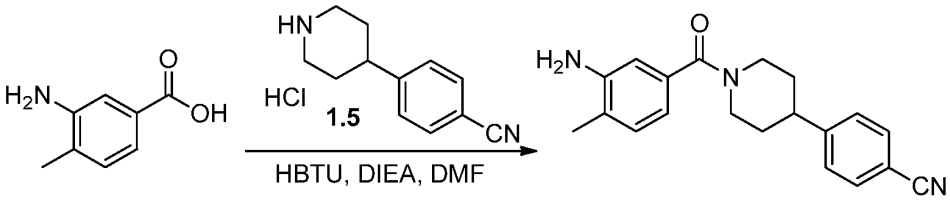
[1533]

[1534] **화합물 119. 6-(에틸아미노)-N-(5-(6-(4-메톡시페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카보닐)-2-메틸페닐)니코틴아미드.** 표제 화합물은 화합물 118의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. MS $[M+H]^+$: 471. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 Hz) δ 9.62 (s, 1H), 8.66 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.18 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.50 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.08 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.52 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.37-3.30 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.84 (s, 2H), 1.66 (t, J=3.2 Hz, 1H), 1.16 (t, J=8.4 Hz, 3H).



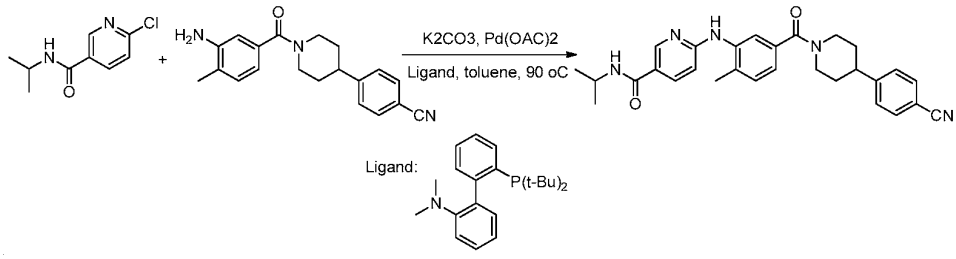
[1535]

[1536] **화합물 120. 1-(5-(6-(4-메톡시페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카보닐)-2-메틸페닐)-3-(테트라하이드로퓨란-3-일)우레아.** 표제 화합물을 쉽게 입수할 수 있는 시약 및 화합물 64 및 118의 제조에 사용된 것과 유사한 방법으로 제조하였다. m/z (ES+) 436 $(M+H)^+$.



[1537]

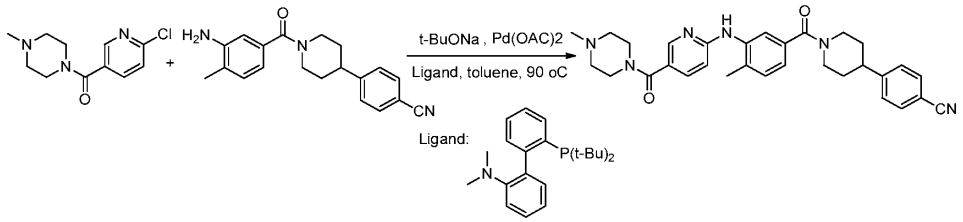
[1538] **화합물 121.1. 4-(1-(3-아미노-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** DMF (50 ml) 내 3-아미노-4-메틸벤조산 (1.36 g, 9.0 mmol), (4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 HCl 염(화합물 1.5, 2.0 g, 9.0 mmol), EDCI (1.89 g, 9.9 mmol), HOBT (1.66 g, 9.9 mmol, with 20% H_2O) 및 DIEA (3.13 ml, 18.0 mmol)의 용액을 상온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 차가운 물(300 ml)에 넣고 황백색 고체를 침전시켰다. 상기 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 오븐에서 감압 하에 건조하여 표제 화합물 2.88 g (100%)을 수득하였다. m/z (ES+) 320 $(M+H)^+$.



[1539]

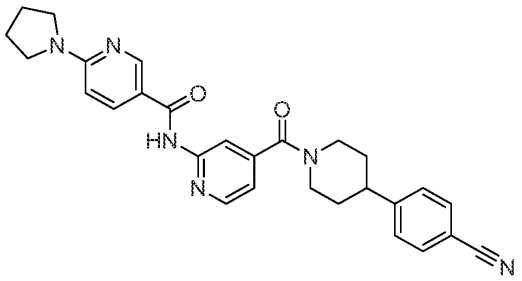
[1540] **화합물 121. 6-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)아미노)-N-이소프로필니코틴아미드.** 톨루엔 (5 mL) 내 6-클로로-N-이소프로필니코틴아미드(0.055 g, 0.26 mmol), 4-(1-(3-아미노-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(121.1, 0.1 g, 0.31 mmol), K_2CO_3(0.171 g, 1.24 mmol), $Pd(OAc)_2$(6.7 mg, 0.03 mmol) 및 상기

리간드(10.2 mg, 0.03 mmol)의 혼합물을 90℃에서 아르곤 하에 3시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 헥산 내 EtOAc(60%, 80%, 그리고 나서 100%)로 플래쉬 컬럼 크로마토그라피로 정제하고 CH_3CN/H_2O로부터 동결건조하여 표제 화합물을 흰색 분말로 수득하였다(11.2 mg, 9% 수율). m/z (ES+) 482 $(M+H)^+$.



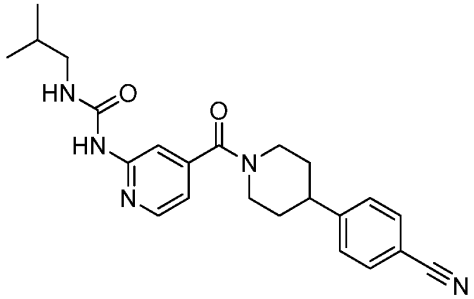
[1541]

[1542] **화합물 122. 4-(1-(4-메틸-3-((5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일)아미노)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 K_2CO_3를 t-BuONa로 바꾸어 화합물 121의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 524 $(M+H)^+$.



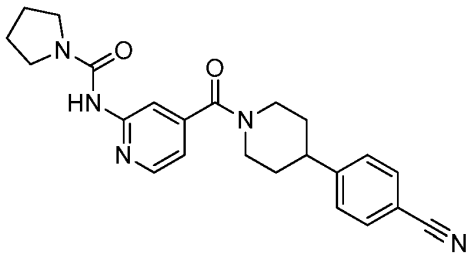
[1543]

[1544] **화합물 123. N-(4-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)피리딘-2-일)-6-(피롤리딘-1-일)니코틴아미드.** 표제 화합물은 화합물 43의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하고 3-아미노-4-메틸벤조산 대신 2-아미노이소니코틴산을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 481 $(M+H)^+$.



[1545]

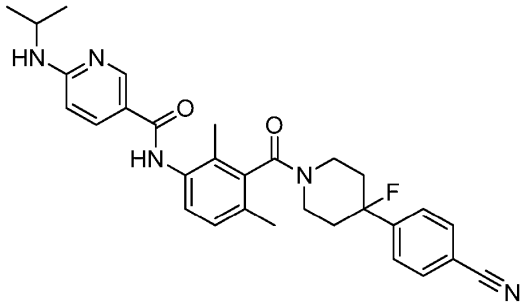
[1546] **화합물 124. 1-(4-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)피리딘-2-일)-3-이소부틸우레아.** 표제 화합물은 화합물 64의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하고 3-아미노-4-메틸벤조산 대신 2-아미노이소니코틴산을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 406 $(M+H)^+$.



[1547]

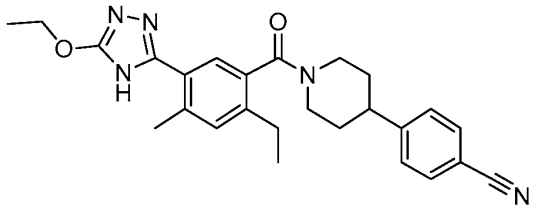
[1548] **화합물 125. N-(4-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르복스아미드.** 표제 화합물은

화합물 64의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하고 3-아미노-4-메틸벤조산 대신 2-아미노이소니코틴산을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 404 $(M+H)^+$.



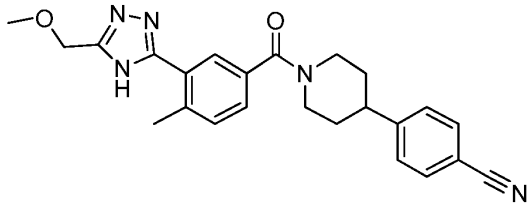
[1549]

[1550] **화합물 126. N-(3-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-6-(이소프로필아미노)니코틴아미드.** 표제 화합물은 쉽게 입수할 수 있는 시약 및 화합물 43의 제조에 사용된 것과 유사한 과정을 사용하고 3-아미노-4-메틸벤조산 대신 3-아미노-2,6-디메틸벤조산을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 514 $(M+H)^+$.



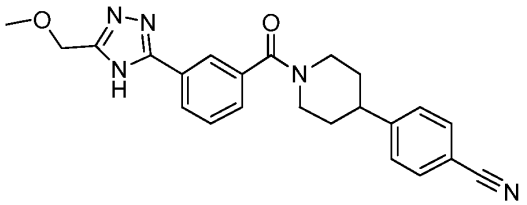
[1551]

[1552] **화합물 127. 4-(1-(5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-에틸-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 39의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 445 $(M+H)^+$.



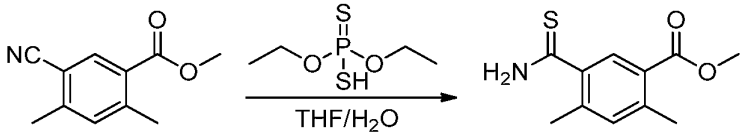
[1553]

[1554] **화합물 128. 4-(1-(3-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 4-(1-(4-메틸-3-(5-(테트라하이드로퓨란-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 38)의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 416 $(M+H)^+$.

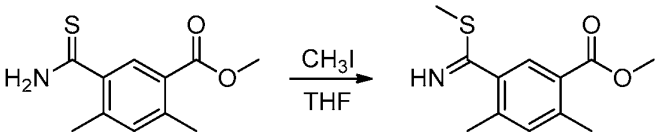


[1555]

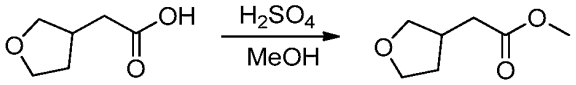
[1556] **화합물 129. 4-(1-(3-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 38의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 402 $(M+H)^+$.

[1557]


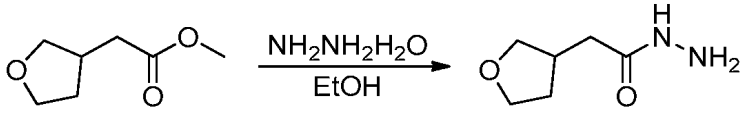
[1558] **화합물 130.1. 메틸 5-카바모티오일-2,4-디메틸벤조에이트.** 테트라하이드로퓨란/H_2O(30/3 mL) 내 메틸 5-시아노-2,4-디메틸벤조에이트(화합물 **2.3**, 1.78 g, 9.41 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 0,0'-디에틸 디티오포스페이트(3.30 g, 17.7 mmol, 2.00 equiv)를 첨가하고 반응 혼합물을 2일 동안 85℃에서 교반하였다(**주의**: 상당한 가스 발생이 일어난다 - 이 반응 및 여기에 기재된 다른 반응은 잘 환기된 퓨움 배출 후드에서 수행되어야 한다). 상온으로 냉각한 후, 상기 혼합물을 2×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 황산나트륨 상에서 건조하고 진공에서 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:10)을 용리액으로 실리카 겔 컬럼 크로마토그라피로 정제하여 표제 화합물 1.20 g(57%)을 노란색 고체로 수득하였다.

[1559]


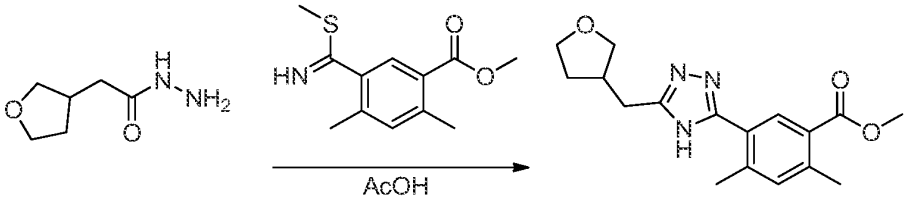
[1560] **화합물 130.2. 메틸 5-(이미노(메틸티오)메틸)-2,4-디메틸벤조에이트.** 테트라하이드로퓨란(30 mL) 내 메틸 5-카바모티오일-2,4-디메틸벤조에이트(화합물 **130.1**, 3.10 g, 12.5 mmol, 1.00 equiv, 90%)의 용액에 CH_3I(3.95 g, 27.8 mmol, 2.00 equiv)를 첨가하고 생성 혼합물을 하룻밤 동안 35℃에서 교반하였다. 유기층을 2×30 mL의 $Na_2S_2O_4$(aq.) 및 1×30 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 농축하여 2.10 g(64%)의 메틸 5-(이미노(메틸티오)메틸)-2,4-디메틸벤조에이트를 노란색 오일로 수득하였다.

[1561]


[1562] **화합물 130.3. 메틸 2-(테트라하이드로퓨란-3-일)아세테이트.** 메탄올(20 mL) 내 2-(테트라하이드로퓨란-3-일)아세트산(2.00 g, 15.4 mmol, 1.00 equiv) 및 황산(2 mL)의 혼합물을 3시간 동안 80℃에서 오일 배쓰에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 다음, 상기 혼합물을 50 mL의 에테르로 희석하고 2×20 mL의 물, 2×20 mL의 중탄산나트륨(aq., sat. 주의: 가스 발생), 및 2×20 mL의 브라인으로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 진공에서 농축하여 1.50 g(68%)의 표제 화합물을 노란색 오일로 수득하였다.

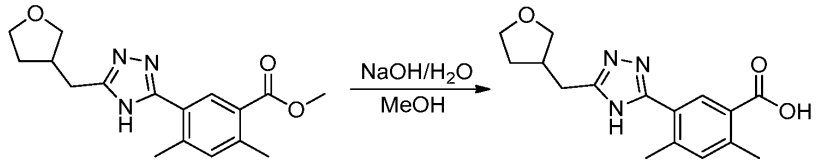
[1563]


[1564] **화합물 130.4. 2-(테트라하이드로퓨란-3-일)아세토히드라지드.** 메탄올(15 mL) 내 메틸 2-(테트라하이드로퓨란-3-일)아세테이트(화합물 **130.3**, 1.50 g, 10.4 mmol, 1.00 equiv) 및 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$(1.04 g, 20.8 mmol, 2.00 equiv)의 용액을 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 생성 혼합물을 하룻밤 동안 80℃에서 오일 배쓰에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 후, 상기 혼합물을 진공에서 건조하여 1.20 g(80%)의 표제 화합물을 노란색 오일로 수득하였다.

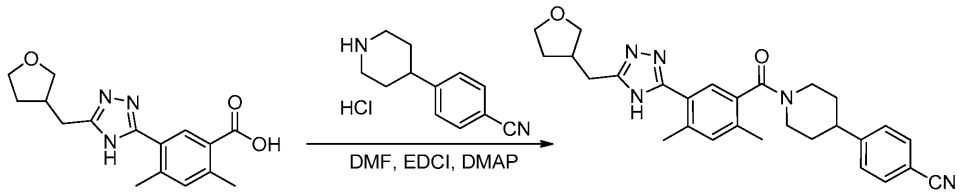
[1565]


[1566] **화합물 130.5. 메틸 2,4-디메틸-5-(5-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조에이트.** 아

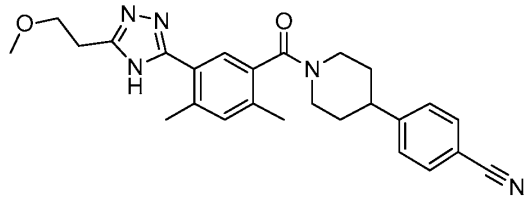
세트산(4 mL) 내 2-(테트라하이드로퓨란-3-일)아세토히드라지드(화합물 **130.4**, 1.20 g, 8.32 mmol, 1.50 equiv)의 용액을 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 메틸 2,4-디메틸-5-(메틸술파닐)카복스이미도일벤조에이트(화합물 **130.2**, 1.30 g, 5.48 mmol, 1.00 equiv)을 첨가하고 생성 혼합물을 하룻밤 동안 100℃에서 오일 배쓰에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 다음, 상기 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔여물을 50 mL의 에틸 아세테이트로 희석한 다음, 2×20 mL의 물 및 2×20 mL의 브라인으로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 진공에서 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(0:1-1:10-1:1)을 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그라피로 정제하여 0.600 g(35%)의 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다.

[1567] 

[1568] **화합물 130.6. 2,4-디메틸-5-(5-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산.** 메탄올(10 mL) 내 메틸 2,4-디메틸-5-(5-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조에이트(화합물 **130.5**, 600 mg, 1.90 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 물(5 ml) 내 수산화나트륨(381 mg, 9.53 mmol, 5.00 equiv)의 용액을 첨가하고 생성 혼합물을 3시간 동안 70℃에서 오일 배쓰에서 교반하였다. 상온으로 냉각한 후, 상기 유기 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류 수성상의 pH를 염산(aq., 1 M)로 3-4로 조절하였다. 생성 고체를 여과를 통하여 수집하고 오븐에서 감압 하에 건조하여 0.500 g(87%)의 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다.

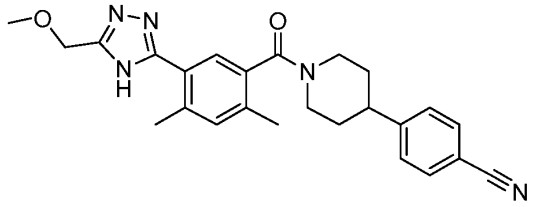
[1569] 

[1570] **화합물 130. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** DMF(5 mL) 내 화합물 **130.6**(200 mg, 0.660 mmol, 1.00 equiv), EDCI(253 mg, 1.32 mmol, 2.00 equiv), DMAP(243 mg, 1.99 mmol, 3.00 equiv), 및 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드(화합물 **1.5**, 148 mg, 0.660 mmol, 1.00 equiv)의 혼합물을 3시간 동안 25℃에서 교반한 다음, 50 mL의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 2×10 mL의 물, 2×10 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 진공에서 농축하였다. 조 생성물(~ 300 mg)을 다음의 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; mobile phase, WATER with 0.05% TFA 및 CH_3CN (8분 내 28% CH_3CN에서 52%까지, 1분 내 100%까지, 1분 내 28%로 감소); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 순수 화합물을 함유하는 분획들을 합치고 동결 건조하여 168 mg(52%)의 표제 화합물을 흰색 고체로 수득하였다. m/z (ES+) 470 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400 Hz, CD_3OD): δ 7.68 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.50-7.49 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 1H), 4.90-4.88 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.69-3.55 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 4H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.43 and 2.33 (2s, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.19-2.15 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.94-1.68 (m, 4H).

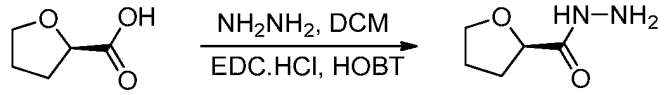
[1571] 

[1572] **화합물 131. 4-(1-(5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤

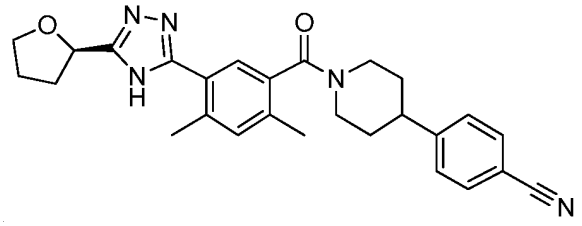
조니트릴(화합물 130)의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하고, 2-(테트라하이드로퓨란-3-일)아세토히드라지드(화합물 130.4) 대신 3-메톡시프로판히드라지드(화합물 143.1)을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 444 $(M+H)^+$.

[1573] 

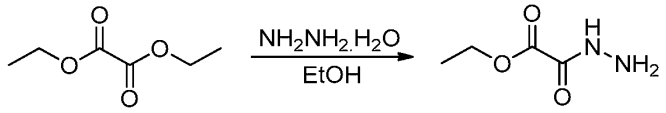
[1574] **화합물 132. 4-(1-(5-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 130)의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하고, 2-(테트라하이드로퓨란-3-일)아세토히드라지드(화합물 130.4) 대신 2-메톡시아세토히드라지드(화합물 190.6)을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 430 $(M+H)^+$.

[1575] 

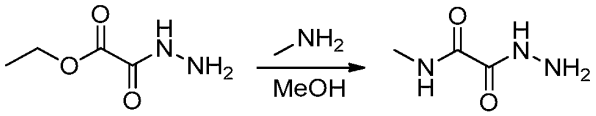
[1576] **화합물 133.1. (R)-테트라하이드로퓨란-2-카르보히드라지드.** 디클로로메탄(100 mL) 내 (R)-테트라하이드로퓨란-2-카르복시산(5.00 g, 43.1 mmol, 1.00 equiv), EDCI(12.4 g, 64.6 mmol, 1.50 equiv) 및 HOBt(8.70 g, 64.4 mmol, 1.50 equiv)의 혼합물을 30분 동안 25℃에서 교반하였다. 상기 혼합물에 히드라진(2.00 g, 62.4 mmol, 1.50 equiv)을 적가하였다. 생성 혼합물을 25℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과하여 제거하고, 여과액을 진공에서 농축하여 25.0 g(조)의 (R)-테트라하이드로퓨란-2-카르보히드라지드를 노란색 오일로 추출하였다.

[1577] 

[1578] **화합물 133. (R)-4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-(테트라하이드로퓨란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 130)의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하고, 2-(테트라하이드로퓨란-3-일)아세토히드라지드(화합물 130.4) 대신 (R)-테트라하이드로퓨란-2-카르보히드라지드(화합물 133.1)을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 446 $(M+H)^+$.

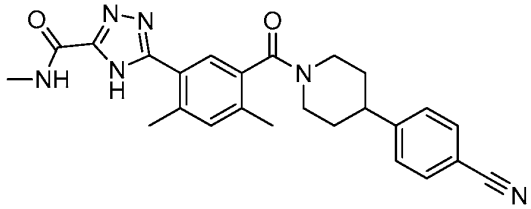
[1579] 

[1580] **화합물 134.1. 에틸 2-히드라지닐-2-옥소아세테이트.** 에탄올(100 mL) 내 디에틸 옥살레이트(10.0 g, 68.4 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 히드라진 히드레이트(2.75 g, 85.8 mmol, 1.00 equiv)를 첨가하고 생성 혼합물을 3시간 동안 80℃에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하고 여과액을 진공에서 농축하여 8.00 g(80%)의 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다.



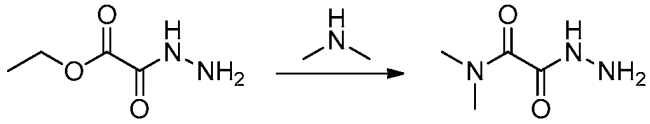
[1581]

[1582] **화합물 134.2. 2-히드라지닐-N-메틸-2-옥소아세트아미드.** 메탄올(10 mL) 내 에틸 2-히드라지닐-2-옥소아세테이트(화합물 **134.1**, 300 mg, 2.04 mmol, 1.00 equiv, 90%)의 용액을 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 메틸 아민(10 mL, 40% in 물)을 첨가하고 생성 혼합물을 하룻밤 동안 70℃에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 다음, 고체를 여과로 수집하고 건조하여 250 mg(94%)의 표제 화합물을 흰색 고체로 수득하였다.



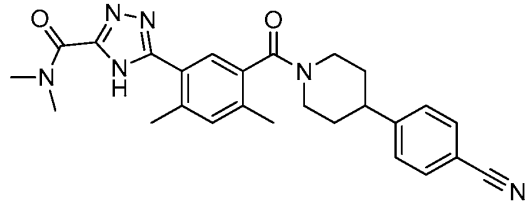
[1583]

[1584] **화합물 134. 5-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-N-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드.** 표제 화합물은 화합물 **130**의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하고, 화합물 **130.4** 대신 화합물 **134.2**를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 443 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.69 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.62-7.43 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), ~4.9 (1H 물 피크에 의해 부분적으로 흐려짐), 3.73-3.58 (m, 1H), 3.32-3.18 (m, 1H 메탄올 용매 피크에 의해 부분적으로 흐려짐), 3.07-1.91 (m, 5H), 2.58 (s, 3H), 2.43 & 2.33 (2 singlets, 아미드 회전이성체, Ar-CH_3, 3H), 2.10-1.93 (m, 1H), 1.93-1.52 (m, 3H).



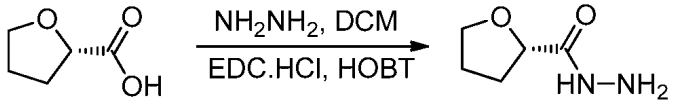
[1585]

[1586] **화합물 135.1. 2-히드라지닐-N,N-디메틸-2-옥소아세트아미드.** 에틸 2-히드라지닐-2-옥소아세테이트(화합물 **134.1**, 2.00 g, 13.6 mmol, 1.00 equiv, 90%)를 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 디메틸아민(10 mL)을 상기 반응에 첨가한 다음, 70℃에서 하룻밤 동안 오일 배쓰에서 교반하였다. 상기 혼합물을 상온으로 냉각하고 진공에서 농축하여 1.50 g(76%)의 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다.



[1587]

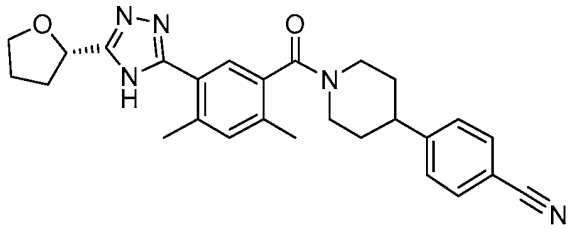
[1588] **화합물 135. 5-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-N,N-디메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드.** 표제 화합물은 4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 **130**)의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하고, 2-(테트라하이드로퓨란-3-일)아세토히드라지드(화합물 **130.4**) 대신 2-히드라지닐-N,N-디메틸-2-옥소아세트아미드(화합물 **135.1**)를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 457 $(M+H)^+$.



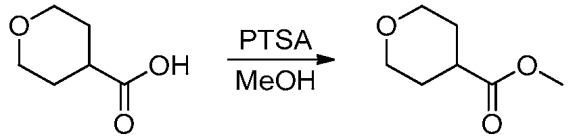
[1589]

[1590] **화합물 136.1. (S)-테트라하이드로퓨란-2-카르보히드라지드.** 디클로로메탄(40 mL) 내 (S)-테트라하이드로퓨란-

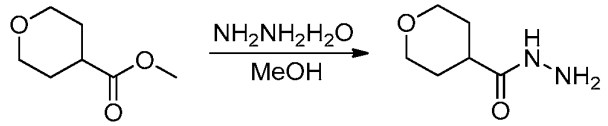
2-카르복시산(3.00 g, 23.3 mmol, 1.00 equiv, 90%)의 용액을 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. NH_2NH_2(2 mL, 2.00 equiv), HOBt(5.20 g, 38.5 mmol, 1.50 equiv), 및 EDCI(7.50 g, 39.1 mmol, 1.50 equiv)를 첨가하고 생성 혼합물을 하룻밤 동안 25℃에서 교반하였다. 상기 고체를 여과로 제거하고, 여과액을 진공에서 농축하여 2.50 g(74%)의 (S)-테트라하이드로퓨란-2-카르보히드라지드를 노란색 오일로 수득하였다.

[1591] 

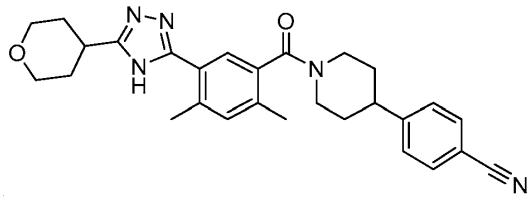
[1592] **화합물 136. (S)-4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-(테트라하이드로퓨란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 **130**)의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하고, 2-(테트라하이드로퓨란-3-일)아세토히드라지드(화합물 **130.4**) 대신 (S)-테트라하이드로퓨란-2-카르보히드라지드(화합물 **136.1**)를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 456 $(M+H)^+$.

[1593] 

[1594] **화합물 137.1. 메틸 테트라하이드로-2H-피란-4-카르복실레이트.** 메탄올(50 mL) 내 테트라하이드로-2H-피란-4-카르복시산(520 mg, 4.00 mmol, 1.00 equiv)의 용액에 PTSA(35.0 mg, 0.200 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 하룻밤 동안 80℃에서 오일 배쓰에서 교반한 다음, 주위 온도로 냉각하고 진공에서 농축하였다. 잔여물을 30 mL의 물로 희석한 다음 3×30 mL의 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조하고 진공에서 농축하여, 500 mg(87%)의 메틸 테트라하이드로-2H-피란-4-카르복실레이트를 무색 오일로 수득하였다.

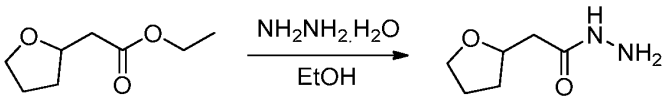
[1595] 

[1596] **화합물 137.2. 테트라하이드로-2H-피란-4-카르보히드라지드.** 메탄올(50 mL) 내 메틸 테트라하이드로-2H-피란-4-카르복실레이트(화합물 **137.1**, 5.00 g, 31.2 mmol, 1.00 equiv, 90%)의 용액을 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 히드라진 히드레이트(5.20 g, 83.2 mmol, 3.00 equiv)를 첨가하고 생성 혼합물을 하룻밤 동안 40℃에서 오일 배쓰에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 후, 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 4.00 g(80%)의 테트라하이드로-2H-피란-4-카르보히드라지드를 흰색 고체로 수득하였다.

[1597] 

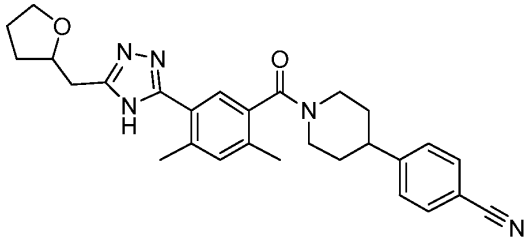
[1598] **화합물 137. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 **130**)의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하고, 2-(테트라하이드로퓨란-3-일)아세토히드라지드(화합물 **130.4**) 대신 테트라하이드로-2H-피란-4-카르보히드라지드(화합물 **137.2**)를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 470 $(M+H)^+$.

[1599]



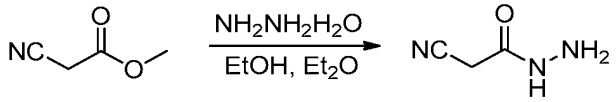
[1600] **화합물 138.1. 2-(테트라하이드로퓨란-2-일)아세토히드라지드.** 에탄올(20 mL) 내 에틸 2-(테트라하이드로퓨란-2-일)아세테이트(2.00 g, 12.6 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. $NH_2NH_2 \cdot H_2O$(1.27 g, 25.4 mmol, 2.00 equiv)를 첨가하였다. 생성 용액을 하룻밤 동안 80℃에서 오일 배쓰에서 교반한 다음 상온으로 냉각하고 진공에서 농축하여, 2.10 g(92%)의 2-(테트라하이드로퓨란-2-일)아세토히드라지드를 노란색 오일로 수득하였다.

[1601]



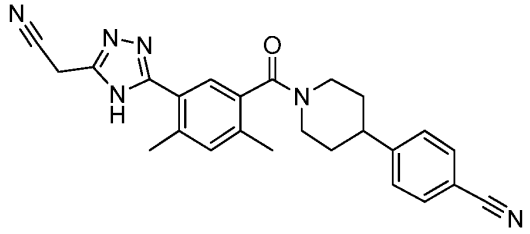
[1602] **화합물 138. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 130)의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하고, 2-(테트라하이드로퓨란-3-일)아세토히드라지드(화합물 130.4) 대신 2-(테트라하이드로퓨란-2-일)아세토히드라지드(화합물 138.1)를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 470 $(M+H)^+$.

[1603]



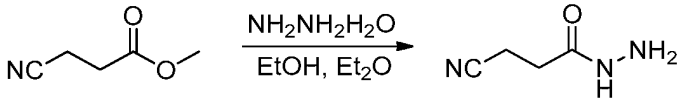
[1604] **화합물 139.1. 2-시아노아세토히드라지드.** 에탄올 및 Et_2O(35/35 mL)의 용매 혼합물 내 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$(3.50 g, 70.0 mmol, 1.00 equiv)의 용액에 에탄올(5 mL) 내 메틸 2-시아노아세테이트(7.00 g, 70.6 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 적가하였다. 생성 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반한 다음, 2×30 mL의 에테르로 세척하였다. 고체를 여과로 수집하여 5.00 g(68%)의 2-시아노아세토히드라지드를 흰색 고체로 수득하였다.

[1605]



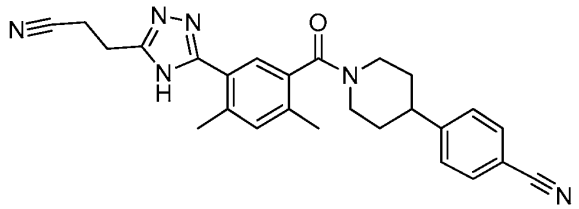
[1606] **화합물 139. 4-(1-(5-(5-(시아노메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 130)의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하고, 2-(테트라하이드로퓨란-3-일)아세토히드라지드(화합물 130.4) 대신 2-시아노아세토히드라지드(화합물 139.1)를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 425 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 Hz, CD_3OD): δ 7.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.54-7.42 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 4.87-4.80 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.77-3.65 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.43 and 2.33 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 3H).

[1607]



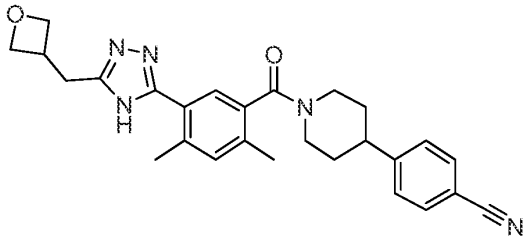
[1608] **화합물 140.1. 3-시아노프로판히드라지드.** 에테르/EtOH(8/8 mL) 내 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$(1.25 g, 25.1 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 여기에 메틸 3-시아노프로파노에이트(2.84 g, 25.1 mmol, 1.00 equiv)를 적가하였다. 생성 용액을 2시간 동안 상온에서 교반한 다음, 진공에서 농축하여, 1.40 g(49%)의 3-시아노프로판히드라지드를 무색 오일로 수득하였다.

[1609]



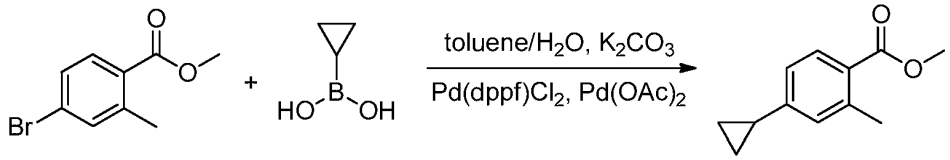
[1610] **화합물 140. 4-(1-(5-(5-(2-시아노에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 130)의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하고, 2-(테트라하이드로퓨란-3-일)아세토히드라지드(화합물 130.4) 대신 3-시아노프로판히드라지드(화합물 140.1)를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 439 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 Hz, CD_3OD): δ 7.68 (d, 2H), 7.58-4.47 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.15 (t, 2H), 3.03-2.95 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.42 and 2.32 (2 singlets, 아미드 회전이성체, ArCH_3, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 3H).

[1611]



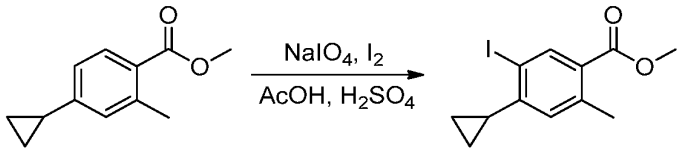
[1612] **화합물 141. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-(옥세탄-3-일메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 130)의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 456 $(M+H)^+$.

[1613]



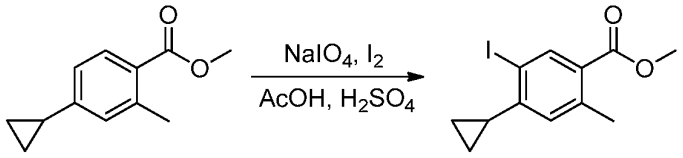
[1614] **화합물 142.1. 메틸 4-사이클로프로필-2-메틸벤조에이트.** 톨루엔 및 H_2O(20 mL/1 mL)의 혼합물 내 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트(5.00 g, 20.7 mmol, 1.00 equiv, 95%)의 용액에 탄산 칼슘(6.10 g, 44.1 mmol, 2.00 equiv), 사이클로프로필보론산(2.30 g, 26.8 mmol, 1.20 equiv), Pd(dppf)Cl_2(900 mg, 1.23 mmol, 0.05 equiv), 및 Pd(OAc)$_2$(250 mg, 1.12 mmol, 0.05 equiv)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 퍼징하고 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상온으로 냉각한 후, 혼합물을 진공에서 농축하였다. 생성 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:50)를 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그라피로 정제하여 2.68 g(61%)의 메틸 4-사이클로프로필-2-메틸벤조에이트를 무색 오일로 수득하였다.

[1615]



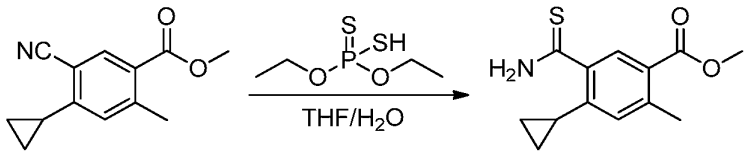
[1616] **화합물 142.2. 메틸 4-사이클로프로필-5-아이오도-2-메틸벤조에이트.** AcOH(50 mL) 내 메틸 4-사이클로프로필-2-메틸벤조에이트(화합물 **142.1**, 2.68 g, 13.4 mmol, 1.00 equiv, 95%)의 용액에 $NaIO_4$(1.51 g, 7.08 mmol, 0.50 equiv), I_2(3.58 g, 14.1 mmol, 1.00 equiv), 및 황산(201 mg, 2.01 mmol, 0.15 equiv, 98%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 후, 100 mL의 물을 첨가하였다. 생성 혼합물을 100 mL의 에틸 아세테이트로 희석한 다음, 3×30 mL의 $Na_2S_2O_3$(aq., sat.) 및 1×30 mL의 브라인으로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 진공에서 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1/50)를 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그라피로 정제하여 2.00 g(45%)의 메틸 4-사이클로프로필-5-아이오도-2-메틸벤조에이트를 무색 오일로 수득하였다.

[1617]



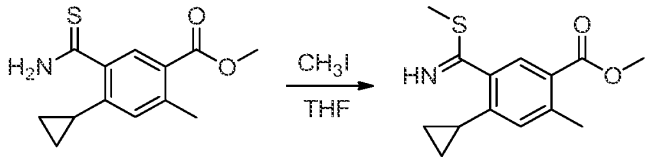
[1618] **화합물 142.3. 메틸 5-시아노-4-사이클로프로필-2-메틸벤조에이트.** DMF(16 mL) 내 메틸 4-사이클로프로필-5-아이오도-2-메틸벤조에이트(화합물 **142.2**, 2.00 g, 6.01 mmol, 1.00 equiv, 95%)의 용액에 $Zn(CN)_2$(890 mg, 7.58 mmol, 1.27 equiv) 및 $Pd(PPh_3)_4$(731 mg, 0.630 mmol, 0.11 equiv)를 첨가하였다. 생성 용액을 100℃에서 질소하에 하룻밤 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 후, 상기 반응을 100 mL의 $FeSO_4$(aq., sat.) 첨가로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 생성 혼합물을 격렬히 교반한 다음 셀라이트로 여과하고 1 M $FeSO_4$, 물, 및 에틸 아세테이트로 세척하였다. 층을 분리하고 수성상을 2×100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 진공에서 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1/50)를 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그라피로 정제하여 1.10 g(81%)의 메틸 5-시아노-4-사이클로프로필-2-메틸벤조에이트를 연노란색 오일로 수득하였다.

[1619]

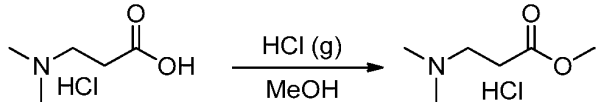


[1620] **화합물 142.4. 메틸 5-카바모티오일-4-사이클로프로필-2-메틸벤조에이트.** 테트라하이드로퓨란 및 H_2O(20 mL/5 mL)의 혼합물 내 메틸 5-시아노-4-사이클로프로필-2-메틸벤조에이트(화합물 **142.3**, 1.65 g, 7.28 mmol, 1.00 equiv, 95%)의 용액에 O,O'-디에틸포스포로디티오에이트(3.79 g, 22.3 mmol, 2.00 equiv)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 80℃에서 교반하였다(**주의**: 상당한 가스 발생이 일어난다 - 이 반응 및 여기에 기재된 다른 반응은 잘 환기된 퓨움 배출 후드에서 수행되어야 한다). 주위 온도로 냉각한 후, 상기 반응을 100 mL의 물로 퀀칭하였다. 생성 용액을 100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 3×30 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1/5)를 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그라피로 정제하여 0.880 g(46%)의 메틸 5-카바모티오일-4-사이클로프로필-2-메틸벤조에이트를 흰색 고체로 수득하였다.

[1621]

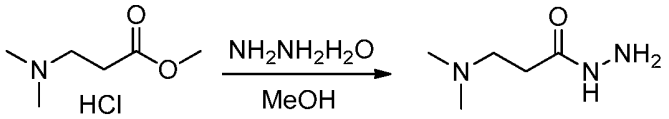


[1622] **화합물 142.5. 메틸 4-사이클로프로필-2-메틸-5-(메틸술파닐)카복스이미도일벤조에이트.** 테트라하이드로퓨란(10 mL) 내 메틸 5-카바모티오일-4-사이클로프로필-2-메틸벤조에이트(화합물 **142.4**, 880 mg, 3.35 mmol, 1.00 equiv, 95%)의 용액을 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 아이오도메탄(1.00 g, 7.05 mmol, 2.00 equiv)을 첨가하고 생성 혼합물을 상온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 0.800 g(86%)의 메틸 4-사이클로프로필-2-메틸-5-(메틸술파닐)카복스이미도일벤조에이트를 무색 액체로 수득하였다.



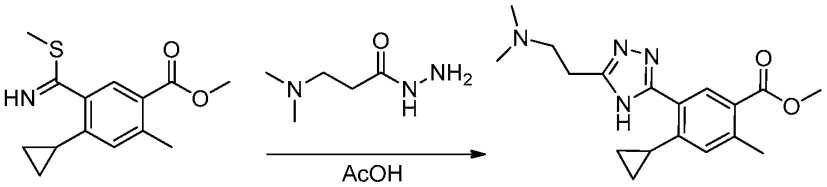
[1623]

[1624] **화합물 142.6. 메틸 3-(디메틸아미노)프로파노에이트 하이드로클로라이드.** 메탄올(60 mL) 내 3-(디메틸아미노)프로파논산(2.00 g, 17.1 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 염산(g)를 반응 혼합물에 버블링하고 생성 용액을 4시간 동안 25℃에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공에서 농축하여 2.00 g의 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다.



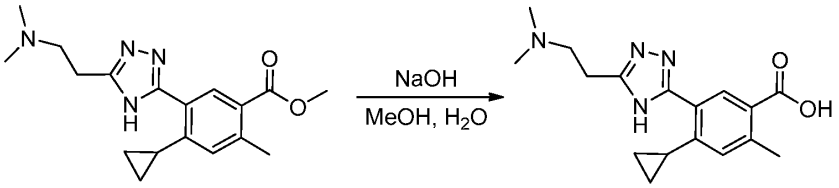
[1625]

[1626] **화합물 142.7. 3-(디메틸아미노)프로판히드라지드.** 메탄올(40 mL) 내 메틸 3-(디메틸아미노)프로파노에이트 하이드로클로라이드(화합물 **142.6**, 2.00 g, 15.3 mmol, 1.00 equiv)의 용액에 히드라진 히드레이트(6 mL, 6.00 equiv)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축한 다음 50 mL의 물에 녹이고 2×10 mL의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 수상층을 합치고 진공에서 농축하여 1.30 g(65%)의 3-(디메틸아미노)프로판히드라지드를 무색 오일로 수득하였다.



[1627]

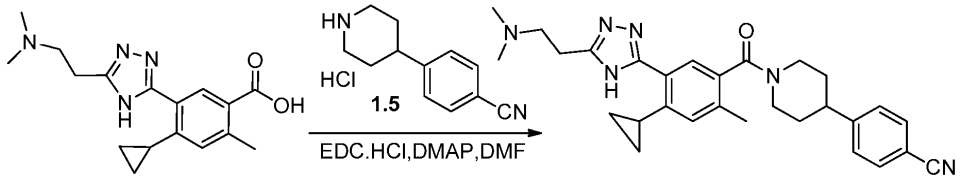
[1628] **화합물 142.8. 메틸 4-사이클로프로필-5-(5-(2-(디메틸아미노)에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조에이트.** AcOH(30 mL) 내 3-(디메틸아미노)프로판히드라지드(화합물 **142.7**, 1.20 g, 9.15 mmol, 5.00 equiv) 및 메틸 4-사이클로프로필-2-메틸-5-(메틸술파닐) 카복스이미도일벤조에이트(화합물 **142.5**, 600 mg, 2.28 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 후, 수산화나트륨(aq., 1 M)로 pH를 8-9로 조절하였다. 생성 혼합물을 2×100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 합쳐진 유기층을 진공에서 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)를 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그라피로 정제하여 504 mg(67%)의 표제 화합물을 흰색 고체로 수득하였다.



[1629]

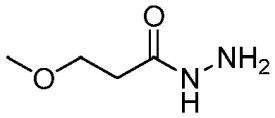
[1630] **화합물 142.9. 4-사이클로프로필-5-(5-(2-(디메틸아미노)에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산.** 메탄올 및 H_2O(6 mL/3 mL)의 혼합물 내 화합물 142.8(200 mg, 0.610 mmol, 1.00 equiv)의 용액에 물(1 mL) 내 수산화나트륨(97.6 mg, 2.44 mmol, 4.00 equiv)를 첨가하였다. 60℃에서 하룻밤 동안 교반한 후, 상기 유기 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔여 수상층을 20 mL의 에틸 아세테이트로 세척하였다. HCl(aq., 3 M)로 pH를 4-5로 조절하고, 생성 혼합물을 에틸 아세테이트(3×20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 건조(Na_2SO_4)하고 진공에서 농축하여 280 mg(73%)의 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다.

[1631]



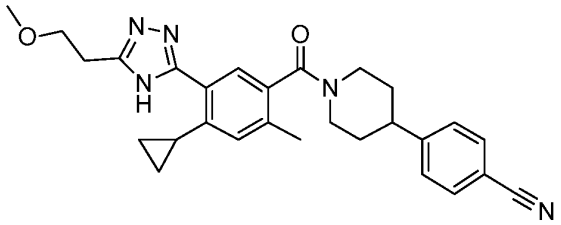
[1632] **화합물 142. 4-(1-(4-사이클로프로필-5-(5-(2-(디메틸아미노)에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** N,N-디메틸포름아미드(3 mL) 내 화합물 **2661.9**(250 mg, 0.800 mmol, 1.00 equiv)의 용액에 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드(화합물 **1.5**, 175 mg, 0.790 mmol, 1.00 equiv), EDCI(302 mg, 1.58 mmol, 2.00 equiv), 및 DMAP(194 mg, 1.59 mmol, 2.00 equiv)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 25℃에서 하룻밤 동안 교반한 다음 물로 희석하였다. 상기 혼합물을 3×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 2×20 mL의 NH_4Cl(aq) 및 2×20 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 진공에서 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)를 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그라피로 정제하였다. 생성물(~ 150 mg)을 다음의 조건으로 Prep-HPLC로 더욱 정제하였다 [(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, Xbridge Prep C18, 5 um, 19*150 mm; mobile phase, WATER with 0.03% NH_3H_2O 및 CH_3CN (7분 내 32.0% CH_3CN에서 47.0%까지, 1분 내 100.0%까지, 1분 내 32.0%로 감소); Detector, Waters 2489 254&220 nm]. 순수 화합물을 함유하는 분획들을 합치고 동결 건조하여 70.3 mg(18%)의 표제 화합물을 흰색 고체로 수득하였다. m/z (ES+) 483 $(M+H)^+$.

[1633]



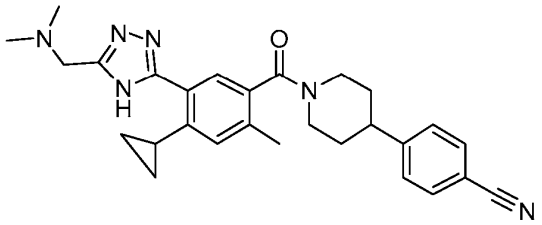
[1634] **화합물 143.1. 3-메톡시프로판히드라지드.** 메틸 3-메톡시프로파노에이트(5.0 g, 42.33 mmol) 및 히드라진(1.36 g, 42.33 mmol)의 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 농축하고 감압 하에 건조하여 생성물을 깨끗한 오일로 수득하였다. 수율: 5.0 g, 100%. m/z (ES+) 119 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.86 (br, 1H), 4.05-3.71 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.42 (t, 2H).

[1635]



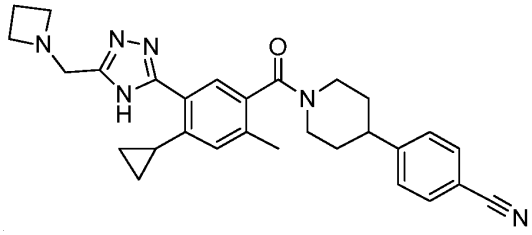
[1636] **화합물 143. 4-(1-(4-사이클로프로필-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 **142**의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하고, 화합물 **142.7** 대신 화합물 **143.1**을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 471 $(M+H)^+$.

[1637]

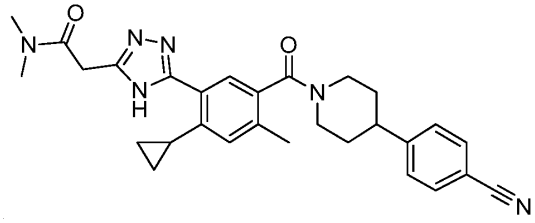


[1638] **화합물 144. 4-(1-(4-사이클로프로필-5-(5-((디메틸아미노)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 **142**의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 469 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.69 (d, J=6.3 Hz, 2H), 7.49 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.47 & 7.39 (2 singlets, 아미드 회전이성체, Ar-H, 1H), 7.03 (s, 1H), ~4.9 (1H 물 피크에

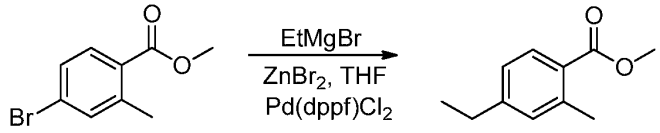
의해 부분적으로 흐려짐), 3.74 (s, 2H), 3.72-3.57 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H 메탄올 용매 피크에 의해 부분적으로 흐려짐), 3.00 (t with fine structure, J=8.9 Hz, 2H), 2.49-2.27 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.93-1.51 (m, 3H), 1.05-0.90 (m, 2H), 0.79-0.64 (m, 2H).

[1639] 

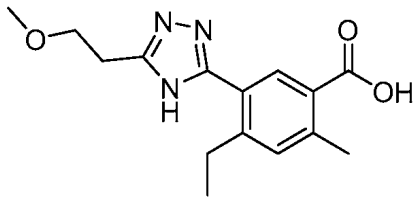
[1640] **화합물 145. 4-(1-(5-(5-(아제티딘-1-일메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-사이클로프로필-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 142의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 481 $(M+H)^+$.

[1641] 

[1642] **화합물 146. 2-(5-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-사이클로프로필-4-메틸페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-N,N-디메틸아세트아미드.** 표제 화합물은 화합물 142의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 497 $(M+H)^+$.

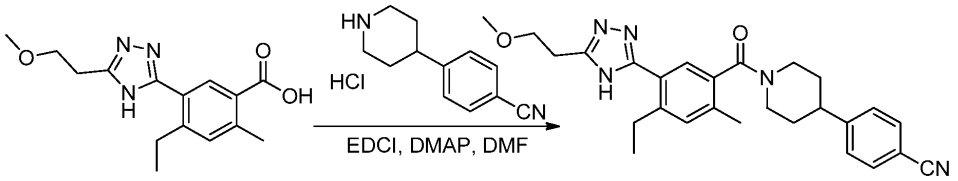
[1643] 

[1644] **화합물 147.1. 메틸 4-에틸-2-메틸벤조에이트.** 테트라하이드로퓨란(50 mL) 내 $ZnBr_2$(4.50 g, 20.0 mmol, 2.00 equiv)의 교반된 혼합물에 질소 하에 0℃에서 EtMgBr(6.6 mL, 2.00 equiv, 3M in THF)를 적가하였다. 30분 동안 0℃에서 교반한 다음, 온도를 -78℃로 낮추고 $Pd(dppf)Cl_2$(1.08 g, 1.48 mmol, 0.30 equiv)를 첨가하고 이어 테트라하이드로퓨란(20 mL) 내 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트(화합물 152.1, 2.30 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. 생성 혼합물을 30분 동안 -78℃에서 교반하고, 상온으로 가열하고, 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 60 mL의 NH_4Cl(aq.)로 조심스럽게 퀀칭하고 3×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 건조(Na_2SO_4)하고 진공에서 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:100-1:5)를 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그라피로 정제하여 1.50 g(84%)의 메틸 4-에틸-2-메틸벤조에이트를 갈색 오일로 수득하였다.

[1645] 

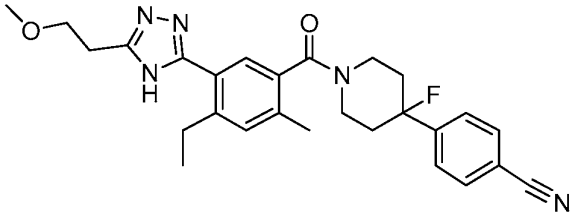
[1646] **화합물 147.2. 4-에틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산.** 표제 화합물은 화합물 142.9의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하고화합물 142.1 및 142.7 대신 화합물 147.1 및 143.1을 사용하여 제조하였다.

[1647]



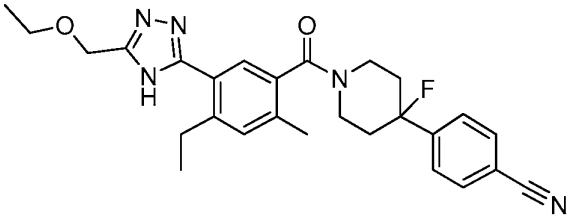
[1648] **화합물 147. 4-(1-(4-에틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** DMF(10 mL) 내 화합물(**147.2**, 100 mg, 0.350 mmol, 1.00 equiv)의 용액에 질소 하에 EDCI(132 mg, 0.690 mmol, 2.00 equiv) 및 DMAP(85.0 mg, 0.700 mmol, 2.00 equiv)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 30분 동안 25℃에서 교반하고 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 **1.5**, 129 mg, 2.77 mmol, 2.00 equiv)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25시간 동안 25℃에서 교반한 다음, 40 mL의 얼음물로 퀀칭하고 3×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 1×50 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:100-1:1)를 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그라피로 정제하였다. 조 생성물(50 mg)은 다음의 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, Xbridge Prep C18, 5 um, 19*150 mm; mobile phase, WATER with 0.03% NH_3H_2O 및 CH_3CN (10분 내 33% CH_3CN에서 52%까지, 1분 내 100%까지, 1분 내 33%로 감소); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 순수 화합물을 함유하는 분획들을 합치고 동결 건조하여 20.2 mg(12%)의 표제 화합물을 흰색 고체로 수득하였다. m/z (ES+) 458 $(M+H)^+$.

[1649]



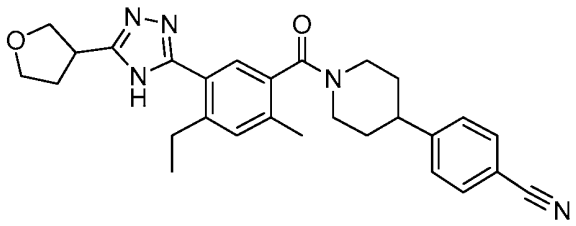
[1650] **화합물 148. 4-(1-(4-에틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 **147**의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하고 화합물 **1.5** 대신 화합물 **11.2 HCl 염**을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 476 $(M+H)^+$.

[1651]



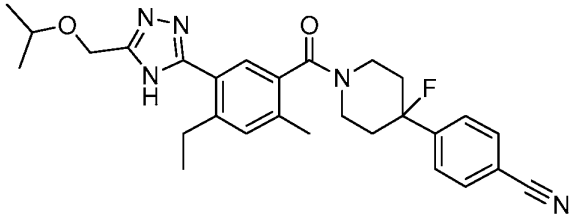
[1652] **화합물 149. 4-(1-(5-(5-(에톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-에틸-2-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 **147** 및 **148**의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 476 $(M+H)^+$.

[1653]



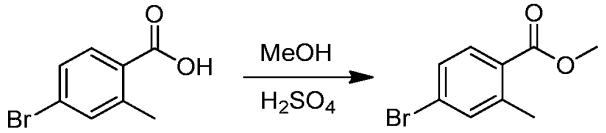
[1654] **화합물 150. 4-(1-(4-에틸-2-메틸-5-(5-(테트라하이드로퓨란-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 4-(1-(4-에틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 **147**)의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조

하였다. m/z (ES+) 470 $(M+H)^+$.



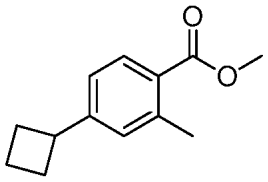
[1655]

[1656] **화합물 151. 4-(1-(4-에틸-5-(5-(이소프로폭시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 **147** 및 148의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 과정을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 490 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.78 (d, 2H), 7.69-7.34 (m, 4H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.80 (quintet, 1H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.94 (q, 2H), 2.46 및 2.35 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.35-2.1 (m, 3H), 2.0-1.95 (m, 1H), 1.30 (d, 6H), 1.14 (t, 3H).



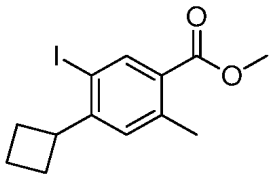
[1657]

[1658] **화합물 152.1. 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트.** 메탄올(25 mL) 내 4-브로모-2-메틸벤조산(5.11 g, 23.8 mmol, 1.0 equiv)의 용액에 황산(2.0 mL)을 약 3분 동안 적가하였다(적당한 발열). 생성 혼합물을 4시간 동안 환류하였다. 상온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(100 mL)로 퀀칭하고(주의 - 상당한 가스 발생) 디클로로메탄(200 mL×1 그리고 나서 50 mL×1)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 브라인/포화 $NaHCO_3$(9:1)(50 mL)의 혼합물로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 무색의 오일로 수득하였다(5.28 g, 97%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=1.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

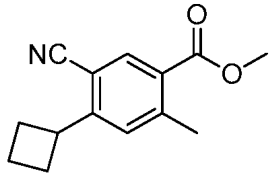


[1659]

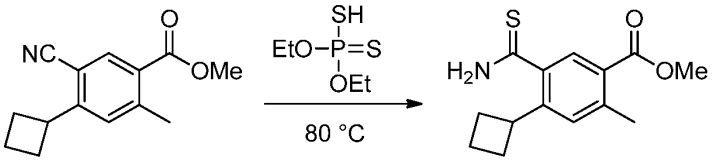
[1660] **화합물 152.2. 메틸 4-사이클로부틸-2-메틸벤조에이트.** 사이클로부틸징크(II) 브로마이드(50 ml, 0.5 M in THF, 25.0 mmol)를 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트(화합물 **152.1**, 5.2 g, 22.7 mmol) 및 $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$(1.85 g, 2.27 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물의 가스를 제거하고 상기 플라스크를 풍선을 통하여 아르곤으로 채웠다. 상기 혼합물을 65℃에서 아르곤 하에 24시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 0℃로 냉각하고 물(10 ml)로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 EtOAc(200 ml)로 희석하고, 물로 세척한 다음 브라인으로 세척하였다. EtOAc 층을 건조(Na_2SO_4)하고, 감압 하에 농축하고, 컬럼(실리카 겔) 크로마토그라피(헥산:EtOAc 30:1 내지 20:1)로 정제하였다. 수율: 4.1 g, 깨끗한 오일, 89.1%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.86 (d, 1H), 7.12-7.02 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.59-3.48 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.22-1.96 (m, 3H), 1.86-1.84 (m, 1H).

[1661] 

[1662] **화합물 152.3. 메틸 4-사이클로부틸-5-아이오도-2-메틸벤조에이트.** N-아이오도석신이미드(3.52 g, 15.6 mmol)를 농축 황산(25 ml) 내 메틸 4-사이클로부틸-2-메틸벤조에이트(화합물 **152.2**, 3.2 g, 15.6 mmol)의 용액에 0℃에서 소량씩 첨가하였다. 상기 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고 2시간 동안 회전시켰다. 상기 혼합물이 걸죽하게 되었다. 상기 혼합물을 0℃로 다시 냉각한 다음 MeOH(30 ml)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 메탄올을 감압 하에 제거하고 잔여물을 얼음 물(100 ml)에 부었다. 혼합물을 EtOAc(2×)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 브라인으로 세척한 다음, 1N $NaHCO_3$ 수용액(주의-상당한 가스 발생)로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)하고 농축하였다. 잔여물을 컬럼(실리카 겔) 크로마토그라피(헥산:EtOAc 30:1 내지 20:1)로 정제하였다. 수율: 4.17 g, 연노란색 오일, 81%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.33 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67-3.54 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.51-2.40 (m, 2H), 2.14-1.97 (m, 3H), 1.82-1.79 (m, 1H).

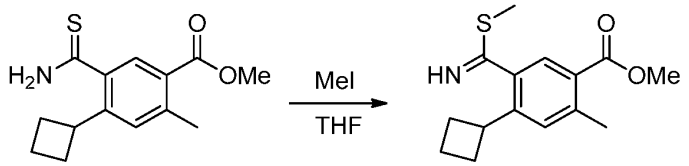
[1663] 

[1664] **화합물 152.4. 메틸 5-시아노-4-사이클로부틸-2-메틸벤조에이트.** DMF(30 ml) 내 메틸 4-사이클로부틸-5-아이오도-2-메틸벤조에이트(화합물 **152.3**, 4.17 g, 12.64 mmol), $Zn(CN)_2$(2.96 g, 25.21 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(0.73 g, 0.63 mmol)의 혼합물의 가스를 제거하고 플라스크를 풍선을 통하여 아르곤으로 채웠다. 상기 혼합물을 100℃에서 아르곤 하에 하룻밤 동안 가열하였다. 주위 온도로 냉각한 후, 상기 혼합물을 포화 $FeSO_4$ 수용액(20 ml)로 퀀칭하고 EtOAc(200 ml)로 희석하였다. 녹색의 고체를 셀라이트를 통한 여과로 제거하였다. 여과액은 물과 EtOAc로 나누었다. EtOAc 층을 브라인으로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)하고, 농축하였다. 잔여물을 컬럼(실리카 겔) 크로마토그라피(헥산:EtOAc 30:1 내지 20:1)로 정제하였다. 수율: 2.55 g, 흰색 고체, 88%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.16 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86-3.82 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.27-2.04 (m, 3H), 1.89-1.87 (m, 1H).

[1665] 

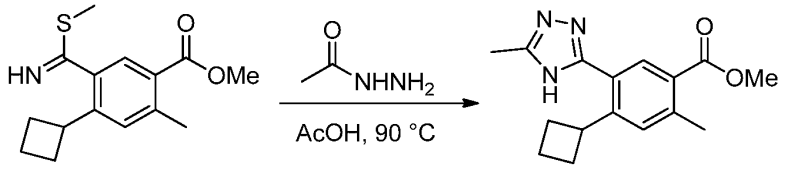
[1666] **화합물 152.5. 메틸 5-카바모티오일-4-사이클로부틸-2-메틸벤조에이트.** 메틸 5-시아노-4-사이클로부틸-2-메틸벤조에이트(화합물 **152.4**, 3.63 g, 0.015 mol), O,O'-디에틸 디티오포스페이트(10 mL) 및 물(1 mL)을 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 3시간 동안 가열하였다(**주의**: 상당한 가스 발생이 일어난다 - 이 반응 및 여기에 기재된 다른 반응은 잘 환기된 퓨움 배출 후드에서 수행되어야 한다). 상온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL) 및 물(50 mL)로 나누었다. 합쳐진 유기상을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(50 mL) 및 브라인(50 mL)으로 연속적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. SiO_2 플래쉬 크로마토그라피(헥산/에틸 아세테이트=80/20에서 50/50)의 정제로 메틸 5-카바모티오일-4-사이클로부틸-2-메틸벤조에이트를 노란색 고체로 수득하였다(3.06 g, 78% 수율). m/z (ES+) 264 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.29-2.15 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H).

[1667]



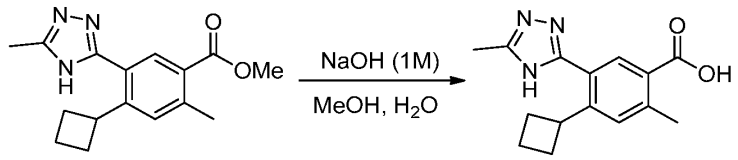
[1668] **화합물 152.6. 메틸 4-사이클로부틸-5-(이미노(메틸티오)메틸)-2-메틸벤조에이트.** THF(10 mL) 내 메틸 5-카바모티오일-4-사이클로부틸-2-메틸벤조에이트(화합물 152.5, 861 mg, 3.27 mmol)를 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 아이오도메탄(912 mg, 6.42 mmol)을 적가하고 반응 혼합물을 상온에서 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 SiO_2 플래쉬 크로마토그라피(에틸 아세테이트에서 에틸 아세테이트/메탄올=95/5)로 정제하여 메틸 4-사이클로부틸-5-(이미노(메틸티오)메틸)-2-메틸벤조에이트를 노란색 오일로 수득하였다(807 mg, 89% 수율). m/z (ES+) 278 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.67 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.88-3.71 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H).

[1669]



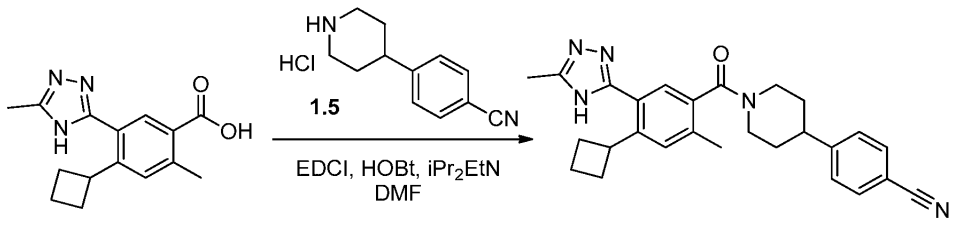
[1670] **화합물 152.7. 메틸 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조에이트.** 6 mL 아세트산 내 메틸 4-사이클로부틸-5-(이미노(메틸티오)메틸)-2-메틸벤조에이트(화합물 152.6, 556 mg, 0.002 mol) 및 아세토히드라지드(223 mg, 0.003 mol)을 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(50 mL) 및 에틸 아세테이트(50 mL)로 나누었다. 유기층을 브라인(2×50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. SiO_2 플래쉬 크로마토그라피(헥산s/에틸 아세테이트=50/50에서 30/70)를 통한 정제로 표제 화합물을 흰색 고체로 수득하였다(243 mg, 43% 수율). m/z (ES+) 286 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.23 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.24-4.05 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.23-2.20 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 1H), 1.88-1.71 (m, 1H).

[1671]

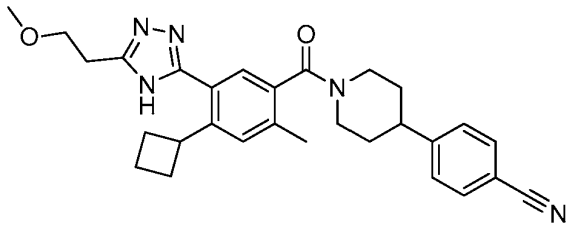


[1672] **화합물 152.8. 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산.** 메탄올(5 mL) 내 메틸 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조에이트(화합물 152.7, 240 mg, 0.842 mmol)의 용액에 NaOH 수용액(6 mL, 1M)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 50℃에서 6시간 동안 가열하였다. 주위 온도로 생각한 후, 반응 혼합물을 1N HCl로 산성화하여 pH 2로 만들고 에틸 아세테이트(3×50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 브라인(50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공에서 건조하여 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산(260 mg, quantitative)를 흰색 고체로 수득하였다. m/z (ES+) 272 $(M+H)^+$.

[1673]

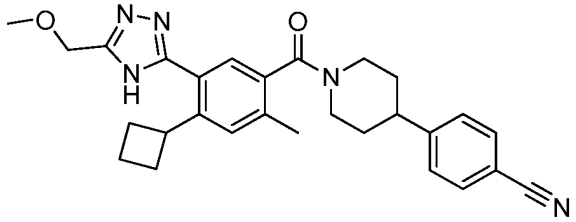


[1674] **화합물 152. 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** DMF(4 mL) 내 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산(화합물 **152.8**, 260 mg, 0.95 mmol) 용액에 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 염산염(화합물 **1.5**, 232 mg, 1.045 mmol), EDC(272 mg, 1.425 mmol), HOBt(39 mg, 0.285 mmol), 및 DIEA(367.7 mg, 2.85 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 $NaHCO_3$(20 mL) 포화 수용액에 퀀칭하고 에틸 아세테이트(2×50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층은 브라인(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조, 여과, 및 진공 하에 농축하였다. SiO_2 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제(다이클로로메탄/메탄올=95/5)하여 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴을 백색 고체로 수득하였다(193 mg, 44% 수율). m/z (ES+) 440 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.69 (d, J = 5.4 Hz. 2H), 7.56-7.30 (m, 4H), 1 프로톤 메탄올 용매 피크에 의해 부분적으로 흐려짐, 4.10-3.98 (m, 1H), 3.64 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.33-3.21 (m, 1H), 3.00 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.48 및 2.38 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.28-1.92 (m, 6H), 1.92-1.55 (m, 4H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.66 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.62-7.34 (m, 4H), 4.78-4.63 (m, 1H), 4.31 (br s, 1H), 3.45 (br s, 1H), 3.15 (app t, J=12.3 Hz, 1H), 2.99-2.78 (m, 2H), 2.44-1.80 (m, 12H), 1.80-1.37 (m, 4H).



[1675]

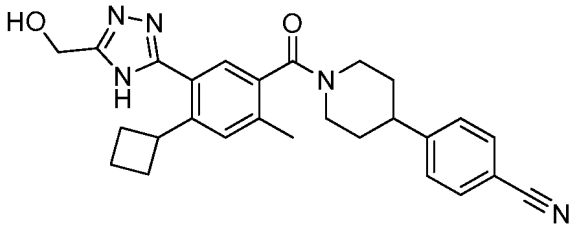
[1676] **화합물 153. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 **152**)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하고, 다만 아세토하이드라지드 대신에 3-메톡시프로판하이드라지드(화합물 **143.1**)을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 484 $(M+H)^+$, 967 $(2M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 11.50-11.33 (br s, 1H), 7.66-7.44 (m, 3H), 7.33-7.27 (m, 3H), 4.98 (d, 1H), 4.24-4.12 (m, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.70 (d, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.14-3.03 (m, 3H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.42 및 2.34 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.17 (d, 2H), 2.08-1.88 (m, 3H), 1.84-1.51 (m, 5H).



[1677]

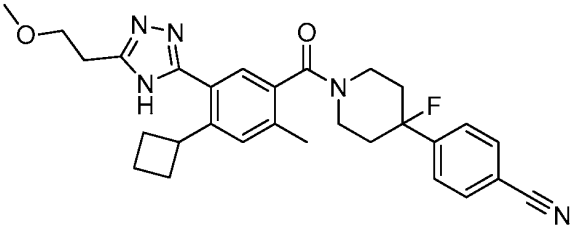
[1678] **화합물 154. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 **152**)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하고, 다만 아세토하이드라지드 대신에 2-메톡시아세토하이드라지드(화합물 **190.6**)을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 470 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.15 (br s, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.43 & 7.33 (2 singlets, 아미드 회전이성체, Ar-H, 1H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.04-4.92 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.18-4.03 (m, 1H), 3.63 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.08 (t with fine structure, J = 12.8 Hz, 1H), 2.93-2.77 (m, 2H), 2.38 & 2.30 (2 singlets, 아미드

회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.25-1.84 (m, 6H), 1.84-1.43 (m, 4H).



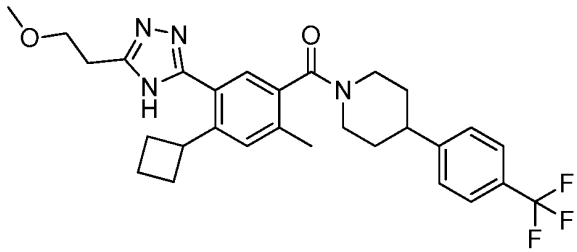
[1679]

[1680] **화합물 155. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-(하이드록시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 화합물 152의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하고, 다만 아세토하이드라지드 대신에 2-하이드록시아세토하이드라지드를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 456 $(M+H)^+$.



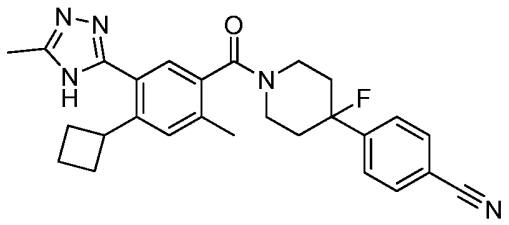
[1681]

[1682] **화합물 156. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 153)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하고, 다만 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 염산염(화합물 1.5) 대신에 4-(4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴 염산염(화합물 11.2 HCl 염)을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 501.8 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.46 (br s, 1H), 7.75-7.45 (m, 3H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.89 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 4.28-4.15 (m, 1H), 3.79 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.70-3.45 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.31-3.17 (m, 1H), 3.13 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.45 & 2.38 (2 br singlets, 아미드 회전이성체, Ar-CH_3, 3H), 2.30-1.68 (m, 10H).



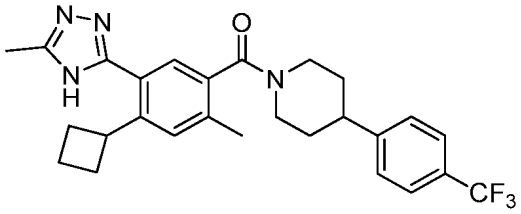
[1683]

[1684] **화합물 157. (4-사이클로부틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(4-(4-트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)메타논.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 153)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하고, 다만 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 염산염(화합물 1.5) 대신에 4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘 염산염을 사용하여 제조하였다. m/z (ES^+) 527 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 11.30-11.10 (br, 1H), 7.60-7.47 (m, 3H), 7.35-7.28 (m, 3H), 5.10-4.93 (m, 1H), 4.24-4.13 (m, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.70 (d, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.12 t, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.44 및 2.35 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.25-2.13 (m, 2H), 2.13-1.85 (m, 4H), 1.87-1.66 (m, 4H).



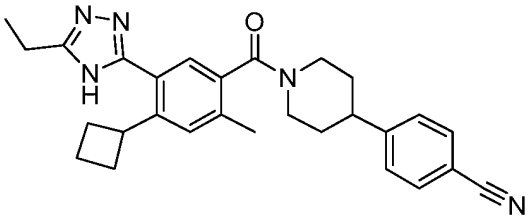
[1685]

[1686] **화합물 158. 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 152)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하고, 다만 화합물 1.5 대신에 화합물 11.2 HCl 염을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 458 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.66 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.51 (d, 3H), 7.38 (s, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.30 (br s, 1H), 3.46 (br s, 1H), 3.16 (dd, 1H), 3.04-2.78 (m, 2H), 2.38 및 2.36 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.35-2.27 (m, 3H), 2.22-1.82 (m, 6H), 1.81-1.56 (m, 3H).



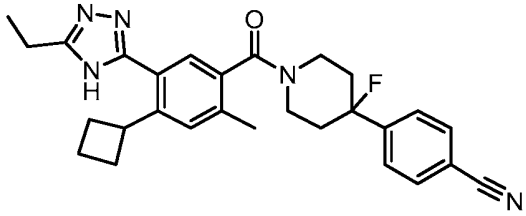
[1687]

[1688] **화합물 159. (4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)메타논.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 152)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다. m/z (ES+) 483 $(M+H)^+$.



[1689]

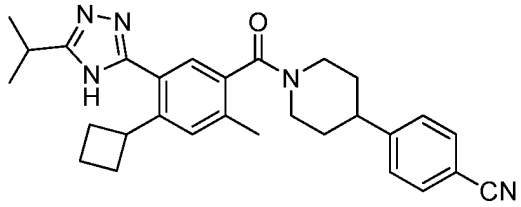
[1690] **화합물 160. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 화합물 152의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하였고 아세토하이드라지드 대신에 프로피오노하이드라지드를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 454 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.75-7.43 (m, 3H), 7.40-7.17 (m, 3H), 5.18-4.81 (m, 1H), 4.30-3.91 (m, 1H), 3.84-3.55 (m, 1H), 3.21-2.99 (m, 1H), 2.92-2.69 (m, 4H), 2.40 및 2.32 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.25-1.84 (m, 7H), 1.83-1.42 (m, 3H), 1.32 (t, 3H).



[1691]

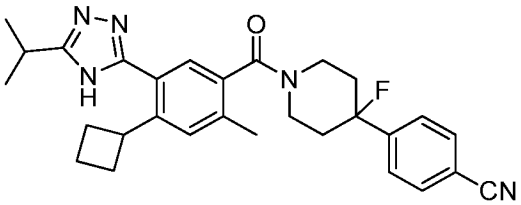
[1692] **화합물 161.**

4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 152)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다. m/z (ES+) 472 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.79-7.57 (m, 2H), 7.57-7.18 (m, 4H), 4.86 (dd, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.62-3.40 (m, 4H), 3.22 (t, 1H), 2.77 (q, 2H), 2.31 & 2.41 (2 singlets, 아미드 회전이성체, 3H), 2.29-1.47 (m, 8H), 1.30 (t, 3H).



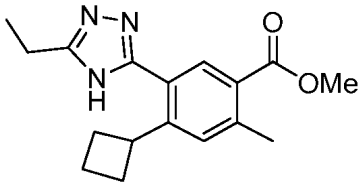
[1693]

[1694] **화합물 162. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 152)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다. m/z (ES+) 468 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.67 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.49-7.47 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.98-2.75 (m, 2H), 2.31 (d, 3H), 2.23-1.81 (m, 6H), 1.83-1.36 (m, 4H), 1.31 (d, 6H).



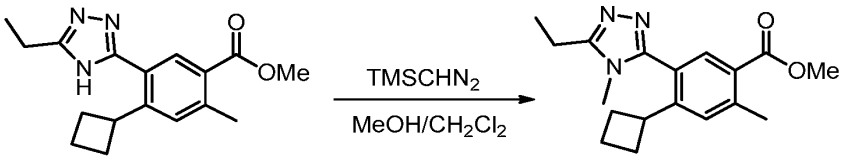
[1695]

[1696] **화합물 163. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 152)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다. m/z (ES+) 486 $(M+H)^+$.



[1697]

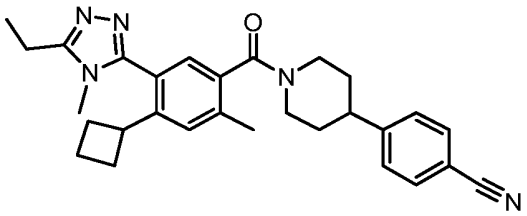
[1698] **화합물 164.1. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 화합물 152.7의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하였고 아세토하이드라지드 대신에 프로피오노하이드라지드를 사용하여 제조하였다.



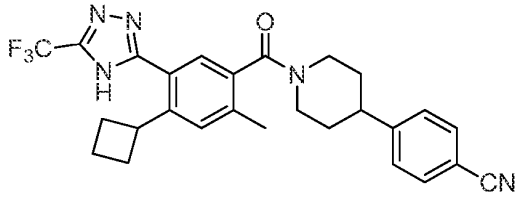
[1699]

[1700] **화합물 164.2. 메틸 4-사이클로부틸-5-(5-에틸-N-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산.** 메틸 4-사이클로부틸-5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산(화합물 164.1, 87 mg, 0.29 mmol)을 메탄올 및 디클로로메탄(1:1 v/v)(6 ml)에 용해하였다. ((트리메틸실릴)메틸)다이아조메탄(에테르 내 2.0 M)(220 ul, 0.44 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 16시간 동안 교반하였고 HOAc로 퀀칭하였다(300 ul). 진공에서 휘발성 물질

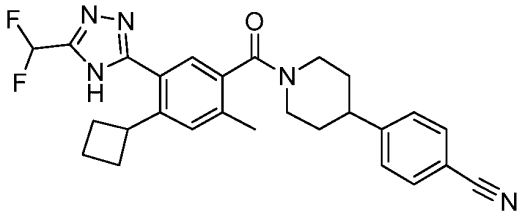
을 제거하여 오일(85 mg)을 수득하였다. 잔여물은 첨가적인 정제 없이 그대로 다음 단계에서 사용하였다. m/z (ES+) 314 $(M+H)^+$.

[1701] 

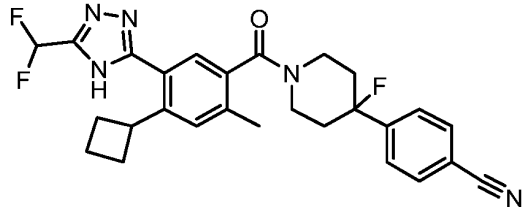
[1702] **화합물 164. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-에틸-N-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물(N-메틸 이성질체)을 표준 화학적 조작 및 화합물 152의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여 화합물 152.7 대신에 화합물 164.2를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 468 $(M+H)^+$.

[1703] 

[1704] **화합물 165. 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-(트리플루오로메틸)-4H-1,2,4-트리아조-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 152)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다. m/z (ES+) 494.0 $(M+H)^+$.

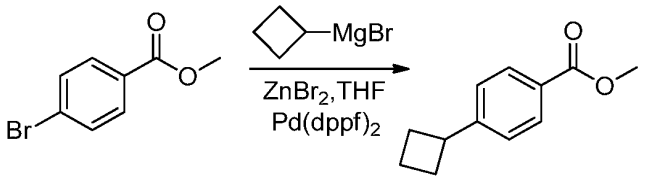
[1705] 

[1706] **화합물 166. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-(다이플루오로메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 152)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다. m/z (ES+) 476 $(M+H)^+$.

[1707] 

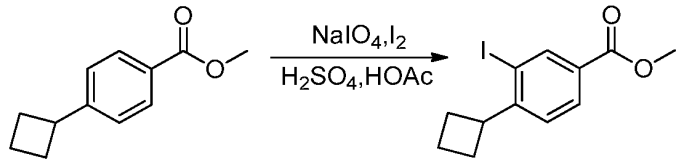
[1708] **화합물 167. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-(다이플루오로메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 152)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다. m/z (ES+) 494 $(M+H)^+$.

[1709]



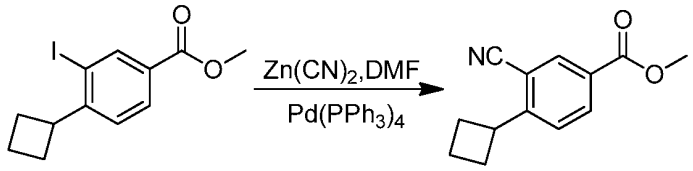
[1710] **화합물 168.1. 메틸 4-사이클로부틸벤조산.** 0℃ 질소 하에 THF(500 mL) 내 $ZnBr_2$(83.0 g, 368.53 mmol, 4.00 equiv)의 교반된 혼합물에 20분 동안 브로모(사이클로부틸)마그네슘(242 mL, 364 mmol, THF 내 1.5 M)용액을 적가하였다. 상기 혼합물에 -40℃에서 $Pd(dppf)Cl_2$(2.00 g, 0.10 equiv) 및 메틸 4-브로모벤조산(20 g, 93.00 mmol, 1.00 equiv)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 질소 하에 1시간 동안 -40℃에서 교반한 다음, 500 mL의 NH_4Cl(aq., sat.)로 조심스럽게 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 3×500 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층은 3×500 mL의 브라인로 세척하였고, 그리고 나서 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 하에 농축하여 18.0 g(조 생성물)의 표제 화합물을 옅은 노란색 오일로 수득하였다.

[1711]



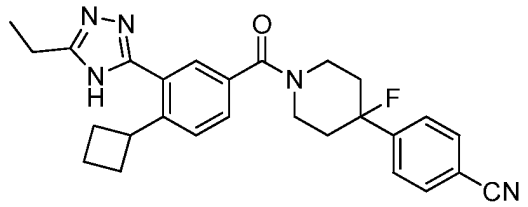
[1712] **화합물 168.2. 메틸 4-사이클로부틸-3-아이오도벤조산.** 아세트산(30 mL) 내 메틸 4-사이클로부틸벤조산(168.1, 2.00 g, 10.5 mmol, 1.00 equiv)의 용액에 퍼아이오딘산 나트륨(1.00 g, 4.68 mmol, 0.50 equiv), 아이오딘(3.00 g, 11.8 mmol, 1.10 equiv) 및 황산(0.15 g, 0.15 equiv)을 조심스럽게 첨가하였다. 상기 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상온으로 냉각한 후에, 상기 반응은 $Na_2S_2O_3$(aq., sat.)의 30 mL를 조심스럽게 첨가하여 퀀칭하고 상기 혼합물을 에틸 아세트산 3×20 mL로 추출하였다. 합쳐진 유기층은 브라인 3×20 mL로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조, 및 감압 하에 농축하여 1.50 g(45%)의 표제 화합물을 노란 오일로 수득하였다.

[1713]

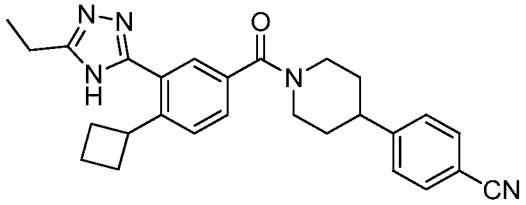


[1714] **화합물 168.3. 메틸 3-시아노-4-사이클로부틸벤조산.** 표제 화합물(2.60 g(95%), 흰색 고체)을 표준 화학적 조작 및 화합물 152.4의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여 화합물 152.3 대신에 화합물 168.2(4.00 g, 12.7 mmol)를 사용하여 제조하였다.

[1715]

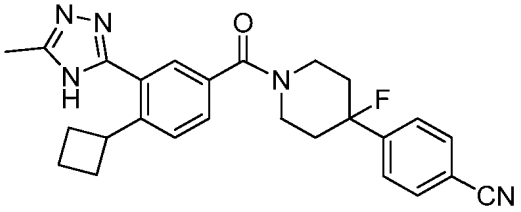


[1716] **화합물 168. 4-(1-(4-사이클로부틸-3-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-3-일)벤조니트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 화합물 152의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여 화합물 152.4 대신에 화합물 168.3을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 458 $(M+H)^+$.



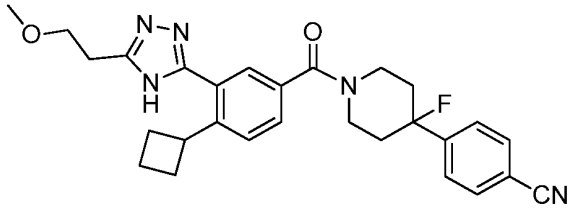
[1717]

[1718] **화합물 169. 4-(1-(4-사이클로부틸-3-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 화합물 152의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여 화합물 152.4 대신에 화합물 168.3을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 440 $(M+H)^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (d, 2H), 7.67-7.50 (m, 3H), 7.47 (d, 2H), 4.89-4.75 (m, 1H), 4.25-3.73 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.16-2.75 (m, 4H), 2.30-1.94 (m, 6H), 1.93-1.56 (m, 4H), 1.51-1.32 (m, 3H).



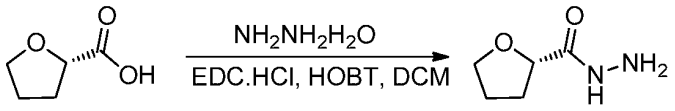
[1719]

[1720] **화합물 170. 4-(1-(4-사이클로부틸-3-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 화합물 152의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여 화합물 152.4 및 1.5 각각 대신에 화합물 168.3 및 11.2 HCl 염을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 444 $(M+H)^+$.



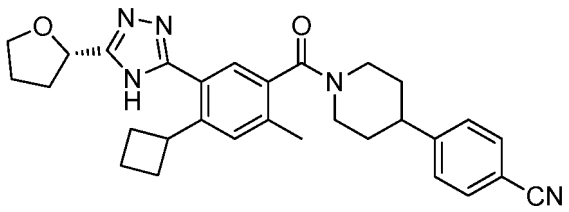
[1721]

[1722] **화합물 171. 4-(1-(4-사이클로부틸-3-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 화합물 152 및 화합물 156의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여 화합물 152.4 대신에 화합물 168.3을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 488 $(M+H)^+$.



[1723]

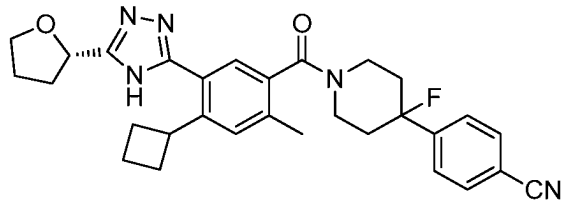
[1724] **화합물 172.1. (S)-테트라하이드로퓨란-2-카보하이드라지드.** 둥근바닥 플라스크에 다이클로로메탄(40 mL) 내 (S)-테트라하이드로퓨란-2-카르복실산(3.00 g, 25.8 mmol, 1.00 equiv) 용액을 첨가하였다. EDC·HCl(7.50 g, 39.1 mmol, 1.50 equiv), HOBT(5.20 g, 38.5 mmol, 1.50 equiv), 및 하이드라진 하이드레이트(2 mL, 2.00 equiv, 99%)를 반응에 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과하여 제거하고 상기 여과액은 진공에서 농축하여 노란색 오일의 표제 화합물 5.38 g(80%)을 수득하였다.



[1725]

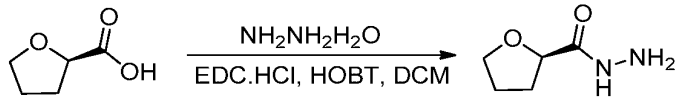
[1726] **화합물 172. (S)-4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-(테트라하이드로퓨란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조**

일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴. 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 152)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다. m/z (ES+) 496 $(M+H)^+$.



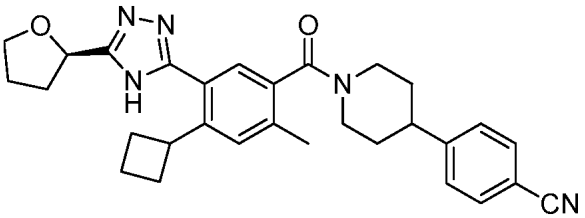
[1727]

[1728] 화합물 173. (S)-4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-(테트라하이드로퓨란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴. 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 화합물 172의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여, 화합물 1.5를 사용하는 대신에 화합물 11.2 HCl 염을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 496 $(M+H)^+$.



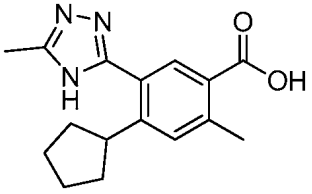
[1729]

[1730] 화합물 174.1. (R)-테트라하이드로퓨란-2-카보하이드라지드. 둥근바닥 플라스크에 다이클로로메탄(60 mL) 내 (R)-테트라하이드로퓨란-2-카르복실산(3.00 g, 25.8 mmol, 1.00 equiv) 용액을 첨가하였다. EDC.HCl(7.37 g, 38.5 mmol, 1.50 equiv), HOBt(5.24 g, 38.8 mmol, 1.50 equiv), 및 하이드라진 하이드레이트(2.60 g, 51.9 mmol, 2.00 equiv)를 반응에 첨가하였다. 상기 용액을 25℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과하여 제거하고 상기 여과액은 진공에서 농축하여 노란색 오일의 (R)-테트라하이드로퓨란-2-카보하이드라지드 2.00 g(59%)을 수득하였다.



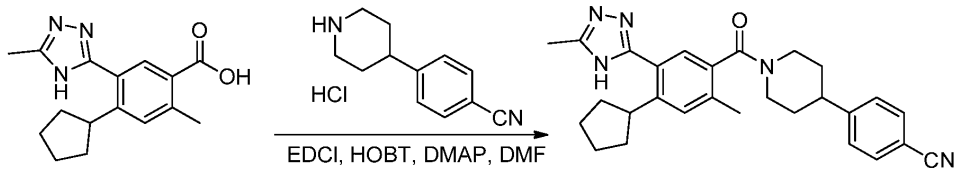
[1731]

[1732] 화합물 174. (R)-4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-(테트라하이드로퓨란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴. 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 152)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여, 아세토하이드라지드를 사용하는 대신에 (R)-테트라하이드로퓨란-2-카보하이드라지드(화합물 174.1)을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 496 $(M+H)^+$, ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (d, 2H), 7.49-7.41 (m, 4H), 5.15 (t, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.14-3.92 (m, 3H), 3.65-3.51 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 4H), 2.24-1.91 (m, 9H), 1.83-1.71 (m, 4H).

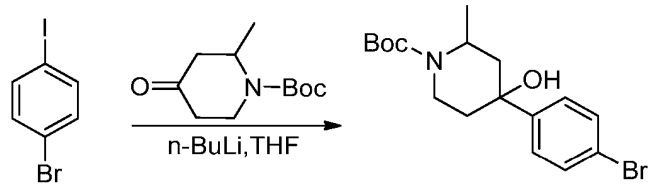


[1733]

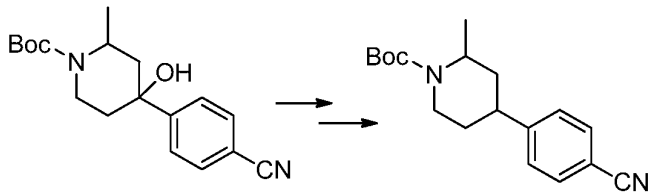
[1734] 화합물 175.1. 4-사이클로펜틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산. 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 화합물 152.8의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여, 브로모(사이클로부틸)마그네슘을 사용하는 대신에 브로모(사이클로펜틸)마그네슘을 사용하여 제조하였다.

[1735]


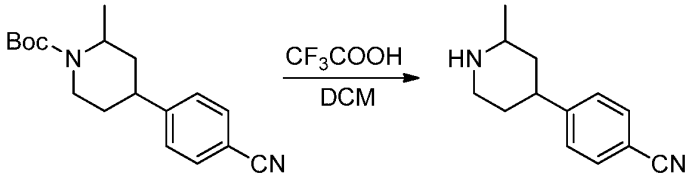
[1736] **화합물 175. 4-(1-(4-사이클로펜틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 화합물 152의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여, 화합물 152.8을 사용하는 대신에 화합물 152를 사용하여 제조하였다. (ES+) 495 $(M+H)^+$.

[1737]


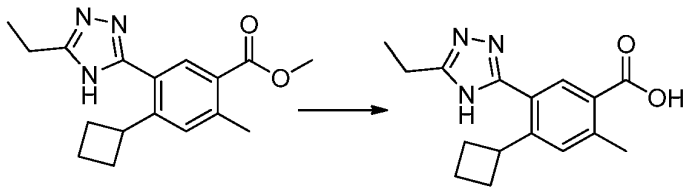
[1738] **화합물 176.1 터트-부틸4-(4-브로모페닐)-4-하이드록시-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 화합물 1.1의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여, 터트-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하는 대신에 터트-부틸 2-메틸-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[1739]


[1740] **화합물 176.2. 터트-부틸 4-(4-시아노페닐)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트.** 표제 화합물을 화합물 1.4의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여, 화합물 11을 사용하는 대신에 화합물 1.4를 사용하여 제조하였다.

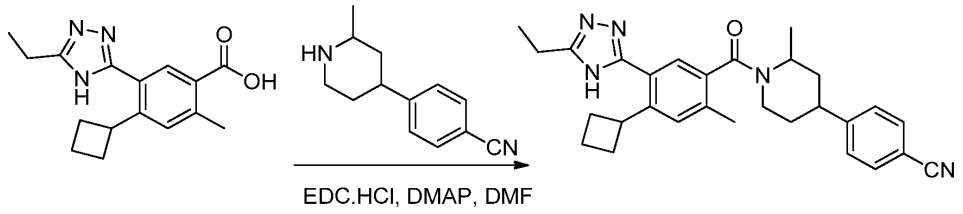
[1741]


[1742] **화합물 176.3. 4-(2-메틸피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 다이클로로메탄(3 mL) 내 터트-부틸 4-(4-시아노페닐)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(화합물 176.2, 500 mg, 1.50 mmol, 1.00 equiv, 90%) 용액에 TEA(1 mL)를 적가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고 나서, 30 mL의 디클로로메탄으로 희석하였다. 상기 혼합물을 소듐 바이카보네이트(aq., 1 M. 주의: 상당한 가스가 발생함)로 세척하였다. 상기 수용액 층을 2×50 mL의 디클로로메탄으로 추출하였고 혼합된 유기층은(Na_2SO_4)로 건조하였고, 진공 하에서 농축하였다. 상기 잔여물은 용리액으로서 메탄올/디클로로메탄(1:50-1:20)와 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였고 무색의 오일의 4-(2-메틸피페리딘-4-일)벤조나이트릴 280 mg(93%)을 제조하였다.

[1743]


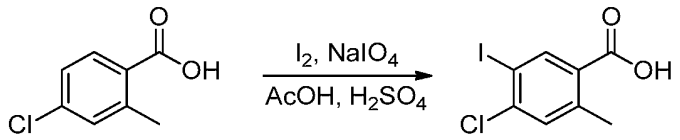
[1744] **화합물 176.4 터트-부틸 4-(4-시아노페닐)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트.** 표제 화합물을 화합물 152.8의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여, 화합물 152.7을 사용하는 대신에 화합물 164.1을 사용하여 제조하였다.

[1745]



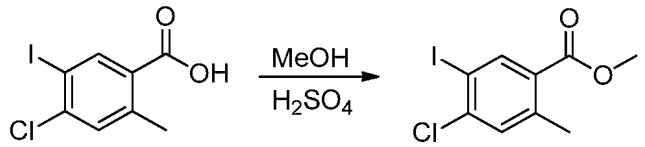
[1746] **화합물 176. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)-2-메틸 피페리딘-4-일) 벤조나이트릴.** 둥근바닥 플라스크에 N,N-다이메틸포름아마이드(2 mL) 내 4-(2-메틸피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 **76.3**, 210 mg, 0.940 mmol, 1.00 equiv, 90%)의 용액을 첨가하였다. EDC·HCl(404 mg, 2.11 mmol, 2.00 equiv), 4-다이메틸아미노피리딘(257 mg, 2.10 mmol, 2.00 equiv), 및 4-사이클로부틸-5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산(화합물 **176.4**, 300 mg, 1.05 mmol, 1.00 equiv)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 용액을 25℃에서 4시간 동안 교반하고 그리고 나서 50 mL의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 상기 혼합물을 2×30 mL의 NH_4Cl(aq., sat.) 및 2×30 mL의 브라인로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 세척하였고, 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로서 다이클로로메탄/메탄올(20:1)인 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 조 생성물(~20 mg)을 하기 조건으로 Prep-HPLC로서 더 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; 이동상, 0.05% TFA 및 CH_3CN를 함유한 물(8분 내 CH_3CN 48%에서 49% 까지, 3분 내 100%까지, 2분 내 48%로 감소); Detector, Waters 2489 254&220nm. 상기 순수한 화합물을 포함하고 있는 분획물을 합치고 동결건조하여 흰색 고체의 표제 화합물 3.8 mg(1%)을 수득하였다. m/z (ES+) 468 $(M+H)^+$.

[1747]

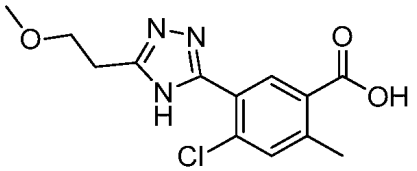


[1748] **화합물 177.1 4-클로로-5-아이오도-2-메틸벤조산.** 둥근바닥 플라스크에 아세트산(300 mL) 내 4-클로로-2-메틸벤조산(30.0 g, 176 mmol, 1.00 equiv)을 첨가하였다. $NaIO_4$(19.0 g, 88.8 mmol, 0.50 equiv), I_2(49.0 g, 193 mmol, 1.10 equiv), 및 황산(3 mL)을 반응에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 110℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이어서 주위 온도로 냉각시킨 후, 상기 반응을 조심스럽게 500 mL의 $Na_2S_2O_3$(aq., sat.)로 퀀칭하였다. 상기 수득한 고체를 여과하여 수집하고 500 mL의 에틸아세테이트에 용해하였다. 상기 유기상을 2×200 mL의 브라인로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조하였고, 그리고 감압 하에 농축하였다. 이에 따라서 흰색 고체의 4-클로로-5-아이오도-2-메틸벤조산 20.0(38%)을 수득하였다.

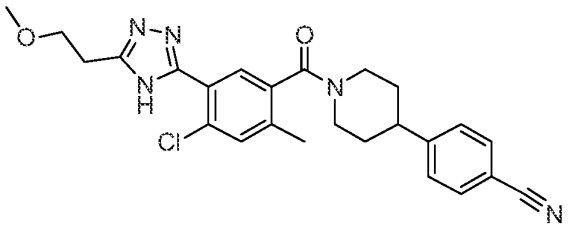
[1749]



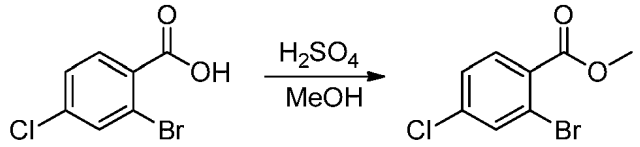
[1750] **화합물 177.2 메틸 4-클로로-5-아이오도-2-메틸벤조산.** 메탄올(100 mL) 내 4-클로로-5-아이오도-2-메틸벤조산(화합물 **177.1**, 20.0 g, 67.5 mmol, 1.00 equiv)의 용액에 황산(5 mL)를 적가하였다. 상기 혼합물을 75℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 후에, 상기 메탄올을 감압 하에 제거하였다. 남아있는 수용액 층의 pH값을 바이카보네이트 나트륨(aq., 1 M. 주의: 상당한 가스 발생)으로 7로 조심스럽게 조절하였다. 상기 수용액층을 에틸 아세테이트 2×200 mL로 추출하였고 합쳐진 유기층은 2×100 mL의 브라인로 세척하였고, 무수황산나트륨으로 건조하였고 진공에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로서 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:50)로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였고, 옅은 노란색 액체의 메틸4-클로로-5-아이오도-2-메틸벤조산 20.0 g(95%)을 획득하였다.

[1751] 

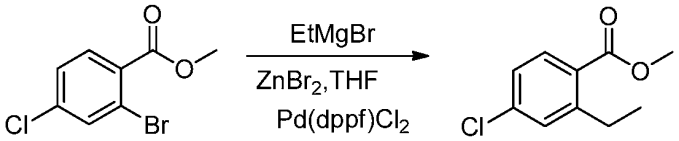
[1752] **화합물 177.3. 4-클로로-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 화합물 152.8의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다. 단, 화합물 152.3 및 아세토하이드라지드 대신에 각각 화합물 177.1 및 143.1을 사용하였다.

[1753] 

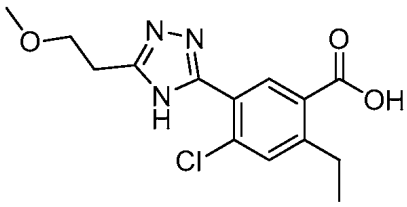
[1754] **화합물 177. 4-(1-(4-클로로-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 화합물 152의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다. 단, 화합물 152.8 대신에 화합물 177.3을 사용하였다. m/z (ES+) 464 $(M+H)^+$.

[1755] 

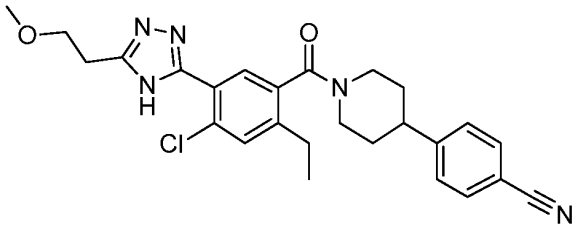
[1756] **화합물 178.1 2-브로모-4-클로로벤조산.** 표제 화합물(17.0 g 옅은 노란색 고체, 80%)을 표준 화학적 조작 및 화합물 177.2의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다. 단, 화합물 177.1 대신에 2-브로모-4-클로로벤조산(20.0 g)을 사용하였다.

[1757] 

[1758] **화합물 178.2 메틸 4-클로로-2-에틸벤조산.** 표제 화합물(2.20 g 옅은 무색 액체, 55%)을 표준 화학적 조작 및 화합물 48.1의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다. 단, 메틸 2-브로모-4-메틸벤조산 대신에 화합물 178.1(5.00 g)을 사용하였다.

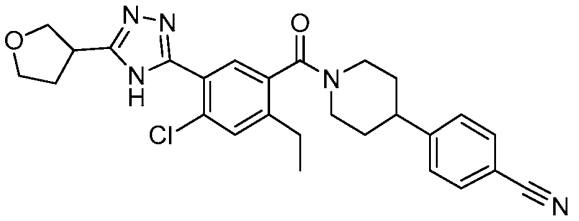
[1759] 

[1760] **화합물 178.3. 4-클로로-2-에틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 화합물 152.8의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다. 단, 화합물 152.2 및 아세토하이드라지드 대신에 각각 화합물 178.2 및 3-메톡시프로판하이드라지드(화합물 143.1)을 사용하였다.



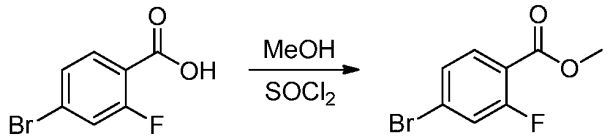
[1761]

[1762] **화합물 178. 4-(1-(4-클로로-2-에틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 화합물 152의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다. 단, 화합물 152.8 대신에 화합물 178.3을 사용하였다. m/z (ES+) 478 $(M+H)^+$.



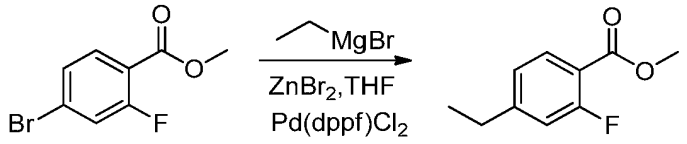
[1763]

[1764] **화합물 179. 4-(1-(4-클로로-2-에틸-5-(5-(테트라하이드로퓨란-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 화합물 38 및 화합물 178의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다. m/z (ES+) 490 $(M+H)^+$.



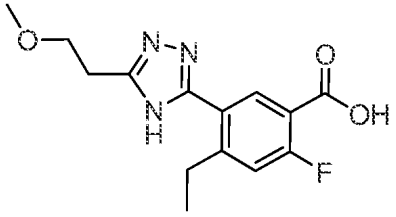
[1765]

[1766] **화합물 180.1 메틸 4-브로모-2-플루오로벤조산.** 500-mL 삼구 둥근-바닥 플라스크에 메탄올(200 mL) 내 4-브로모-2-플루오로벤조산(30.0 g, 137 mmol, 1.00 equiv)을 첨가하였다. $SOCl_2$(24.0 g, 202 mmol, 1.50 equiv)를 0℃에서 적가하였다. 상기 용액을 0℃에서 10분 동안 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후에, 상기 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 상기 잔여물을 물(100 mL)와 에틸 아세테이트(100 mL) 사이에서 분리하였다. 물층은 100 mL 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층은 1×100 mL의 물, 1×100 mL의 소듐 바이카보네이트(aq. sat.) 및 1×100 mL의 브라인로 세척하였다. 유기층은 무수 황산나트륨으로 건조하였고 감압 하에 농축하여 옅은 노란색 고체로 표제 화합물 30.0 g(94%)을 수득하였다.



[1767]

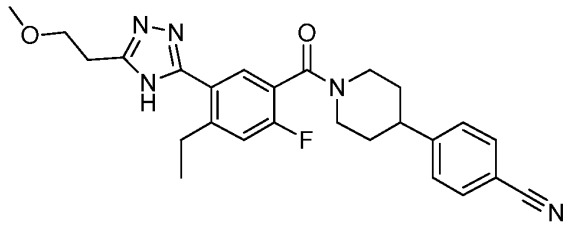
[1768] **화합물 180.2. 메틸 4-에틸-2-플루오로벤조산.** 표제 화합물(3.80 g 옅은 무색 오일, 97%)을 화합물 48.1의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여, 메틸 2-브로모-4-메틸벤조산 대신에 화합물 180.1(5.00 g)을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 490 $(M+H)^+$.



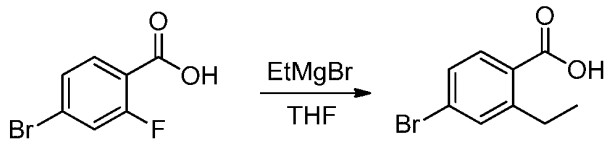
[1769]

[1770] **화합물 180.3. 4-에틸-2-플루오로-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산.** 표제 화합물을 표준 화

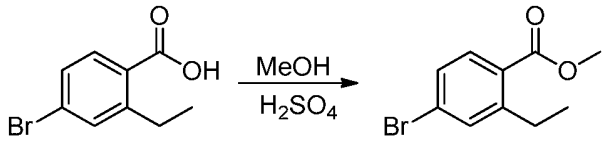
학적 조작 및 화합물 152.8의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여, 화합물 152.2 및 아세토하이드라지드를 사용하는 대신에 화합물 180.2 및 143.1을 각각 사용하여 제조하였다.

[1771] 

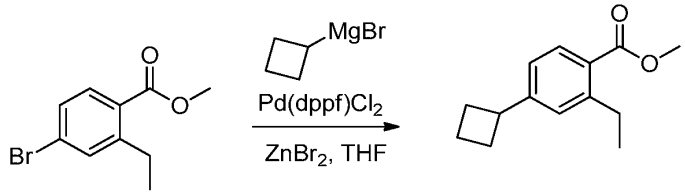
[1772] **화합물 180. 4-(1-(4-에틸-2-플루오로-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 화합물 152의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여, 화합물 152.8을 사용하는 대신에 화합물 180.3을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 462 $(M+H)^+$.

[1773] 

[1774] **화합물 181.1. 4-브로모-2-에틸벤조산.** 질소로 퍼지되고 유지된 1 L 삼구 둥근-바닥 플라스크에 테트라하이드로퓨란(500 mL) 내에 4-브로모-2-플루오로벤조산(50.0 g, 228 mmol, 1.00 equiv)을 첨가하였다. 에틸마그네슘 브로마이드(250 mL, 3 M in THF)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 수득한용액을 0℃에서 3-4시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 0℃에서 조심스럽게 물을 적가하여 첨가하여 퀀칭하였다. 반응의 퀀칭이 완료된 후에, 첨가의 물을 첨가하고 pH는 염화수소(수용액, 2 M)로 2-3으로 조절하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 2×200 mL로 추출하였고 유기층을 혼합하였다. pH를 7-8로 조절하기 위해서 염화나트륨(2N, aq.)을 도입하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 2×200 mL로 세척하였다. 수용액의 pH 값은 2N 염화수소로 2-3으로 조절하였고, 2×200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합된 유기층은 무수황산나트륨으로 건조하였고 진공에서 농축하였다. 상기 수득한로 인하여 노란색 고체로 30.0 g(57%)의 4-브로모-2-에틸벤조산을 수득하였다.

[1775] 

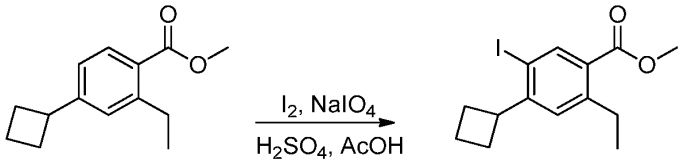
[1776] **화합물 181.2. 메틸 4-브로모-2-에틸벤조산.** 표제 화합물(25.0 g 옅은 노란색 액체, 79%)을 화합물 177.2의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 이용하여, 화합물 177.1을 사용하는 대신에 화합물 181.1(30.0 g)을 사용하여 제조하였다.

[1777] 

[1778] **화합물 181.3. 메틸 4-사이클로부틸-2-에틸벤조산.** 0℃의 질소조건에서 THF(350 mL)에 $ZnBr_2$(33.5 g, 149 mmol, 4.00 equiv)의 교반된 혼합물에 사이클로부틸마그네슘 브로마이드(50 mL THF에 148 mmol)의 용액을 첨가하였다. 0.5시간 동안 0℃에서 교반한 후에, 온도를 -78℃로 낮추고, 이어서 동일온도에서 테트라하이드로퓨란(10 mL) 내에 적가하여 메틸 4-브로모-2-에틸벤조산(화합물 181.2, 9.00 g, 37.0 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하고 이어서 $Pd(dppf)Cl_2$(2.00 g, 2.73 mmol, 0.07 equiv)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 천천히 주위 온도로 상승하였고 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 반응을 조심스럽게 포화 NH_4Cl 수용액 용액(100 mL)에 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 500 mL의 에틸아세테이트로 추출하였다. 상기 유기층을 무수황산나트륨으로 건조하였고 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:50)의 실리카겔 크로마토그래피에 의해서 정제하였고

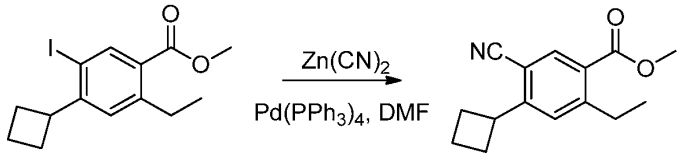
옅은 노란색 액체 8.00 g(99%)의 원하는 생성물을 수득하였다.

[1779]



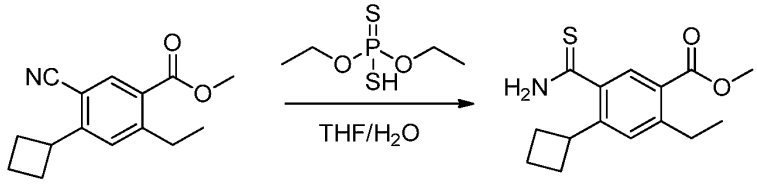
[1780] **화합물 181.4. 메틸 4-사이클로부틸-2-에틸-5-아이오도벤조산.** 아세트산(80 mL) 내 메틸 4-사이클로부틸-2-에틸벤조산(화합물 **181.3**, 7.70 g, 35.3 mmol, 1.00 equiv) 용액에 아이오딘(8.98 g, 35.4 mmol, 1.00 equiv), $NaIO_4$(3.78 g, 17.7 mmol, 0.50 equiv), 및 황산(0.870 g, 8.87 mmol, 0.25 equiv)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 60℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후에, 상기 혼합물을 천천히 $Na_2S_2O_3$(aq., sat.)로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였고 상기 유기층을 무수황산나트륨으로 건조하고 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:50)의 실리카 겔 크로마토그래피에 의해서 정제하여 무색 고체의 원하는 생성물 10.5 g(86%)을 수득하였다.

[1781]

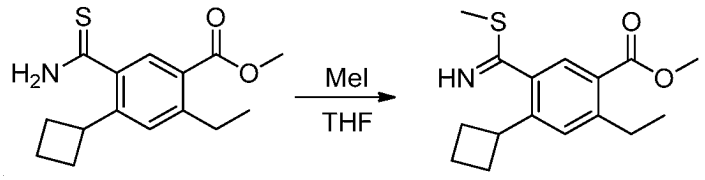


[1782] **화합물 181.5. 메틸 5-시아노-4-사이클로부틸-2-에틸벤조산.** 질소로 퍼징하고 유지한 둥근 바닥 플라스크에, N,N-다이메틸포름산(150 mL) 내 메틸 4-사이클로부틸-2-에틸-5-아이오도벤조산(화합물 **181.4**, 5.50 g, 16.0 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. 아연 시아나이드(2.78 g, 23.7 mmol, 1.50 equiv) 및 $Pd(PPh_3)_4$(1.83 g, 1.59 mmol, 0.10 equiv)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 용액을 질소조건에서 15시간 동안 100℃에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후에, 상기 반응을 300 mL의 $FeSO_4$(aq., sat.)로 조심스럽게 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 격렬하게 교반하였고 셀라이트를 통해서 여과하였고 1 M $FeSO_4$, 물, 그리고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 상기 층을 분리하였고 수용상은 2×300 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층은 2×300 mL의 브라인로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조하였으며, 진공에서 농축하였다. 여과액은 용리액으로서 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:100-1:50)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였고, 옅은 노란색 액체인 메틸 5-시아노-4-사이클로부틸-2-에틸벤조산 3.20 g(82%)을 수득하였다.

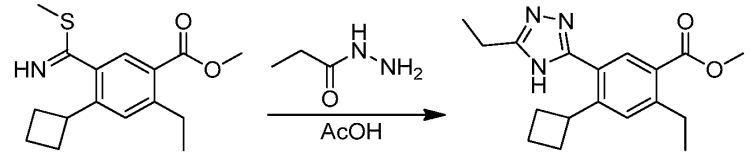
[1783]



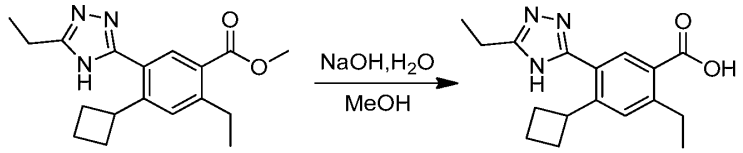
[1784] **화합물 181.6. 메틸 5-카바모티오일-4-사이클로부틸-2-에틸벤조산.** 둥근 바닥 플라스크에 테트라하이드로퓨란 및 H_2O(80 mL/40 mL)의 혼합물 용액하에 메틸 5-시아노-사이클로부틸-2-에틸벤조산(화합물 **181.5**, 3.00 g, 12.3 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. 여기에 0,0'-다이에틸 다이티오포스페이트(6.69 g, 35.9 mmol, 3.00 equiv)를 적가하여 교반하여 첨가하였다. 상기 용액을 48시간 동안 85℃에서 교반하였다(주의: 상당한 가스 발생이 일어남. 이 반응 및 여기에 기재된 다른 모든 반응들은 잘 환기된 가스 후드에서 수행되어야 한다). 주위 온도로 냉각시킨 후에, 상기 혼합물을 진공에서 농축하였다. 순수 생성물은 페트롤륨 에테르로부터 재-결정화에 의해서 정제되었고, 옅은 노란색 고체로 1.30g(38%) 메틸 5-카바모티올-4-사이클로부틸-2-에틸벤조산을 수득하였다.

[1785]


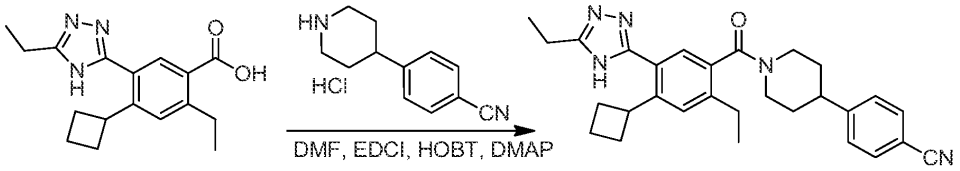
[1786] **화합물 181.7 메틸 4-사이클로부틸-2-에틸-5-(이미노(메틸티오)메틸)벤조산.** 둥근-바닥 플라스크에 테트라하이드로퓨란(30 mL) 내 메틸 5-카바모티오일-4-사이클로부틸-2-에틸벤조산(화합물 **181.6**, 1.50 g, 5.41 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. 그 다음에 교반과 함께 아이오도메탄(3.80 g, 26.8 mmol, 5.00 equiv)을 적가하였다. 상기 용액을 15시간 동안 25℃에서 교반하였고, 진공에서 농축하였다. 이에 따라서 노란색 액체로 1.80 g(97%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1787]


[1788] **화합물 181.8. 메틸 4-사이클로부틸-2-에틸-5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산.** 둥근-바닥 플라스크에 AcOH(20 mL) 내 메틸 4-사이클로부틸-2-에틸-5-(메틸설파닐)카르복스이미도일벤조산(화합물 **181.7**, 900 mg, 3.09 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. 프로피오노하이드라지드(880 mg, 9.99 mmol, 3.00 equiv)를 첨가하였고 수득한 혼합물을 2시간 동안 90℃에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 후에, 상기 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔여물을 용리액이 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:50-1:3)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였고, 깨끗한 오일로 0.360 g(37%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1789]


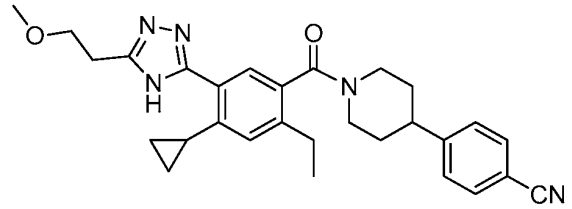
[1790] **화합물 181.9. 4-사이클로부틸-2-에틸-5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산.** 메탄올(20 mL) 내 메틸 4-사이클로부틸-2-에틸-5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산(화합물 **181.8**, 360 mg, 1.15 mmol, 1.00 equiv) 용액을 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 물(10 mL)에서 수산화나트륨(460 mg, 11.5 mmol, 10.0 equiv) 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 용액을 15시간 동안 25℃에서 교반하였다. 상기 유기 용매는 감압 하에 제거되었다. 남아 있는 수용액의 pH를 염화수소(aq., 2 M)로 2-3으로 조절하였다. 상기 침전물을 여과하여 모으고 고-진공 조건으로 건조하여 흰색 고체의 320 mg(93%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1791]


[1792] **화합물 181. 4-(1-(4-사이클로부틸-2-에틸-5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** N,N-다이메틸포름아마이드(20 mL) 내 4-사이클로부틸-2-에틸-5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산(화합물 **181.9**, 160 mg, 0.530 mmol, 1.00 equiv)의 용액에 EDCI(113 mg, 0.590 mmol, 1.11 equiv), DMAP(197 mg, 1.62 mmol, 3.03 equiv), 및 HOBT(87.5 mg, 0.650 mmol, 1.21 equiv)을 첨가하였다. 5분 후에, 4-(피페리딘-4-일)벤조나이트릴 하이드로겐클로라이드(화합물 **1.5**, 110 mg, 0.590 mmol, 1.10 equiv)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 15시간 동안 25℃에서 교반하였고, 100 mL 얼음물로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 2×150 mL 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 3×150 mL 브라인로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축하였다. 상기 조 생성물(~150mg)을 하기 조건으로 Prep-HPLC로서 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; 이동상, 0.05% TFA 및 CH_3CN를 포함한 물(6분 내 CH_3CN 47%에서 61%까지, 1.5분 내 100%까지, 1.5분 내 47%로 감소) ; Detector, Waters 2489 254&220 nm. 상기 순수한 화합물

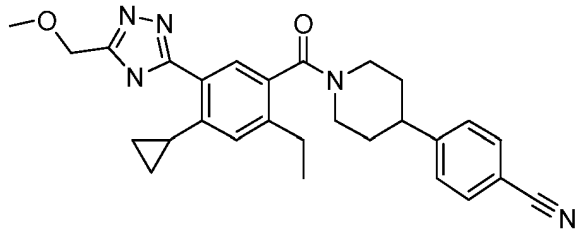
을 포함하고 있는 분획물을 합치고 동결건조하여 흰색 고체의 표제 화합물 99.5 mg(40%)을 수득하였다. m/z (ES+) 468 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.71-7.69 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 4H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.65-3.5 (m, 1H), 3.32-3.20 (m, 1H), 2.90-2.95 (m, 4H), 2.70-2.74 (m, 2H), 2.20-1.98 (m, 6H), 1.98-1.79 (m, 4H), 1.41 (t, 3H), 1.39-1.28 (m, 3H).

[1793]



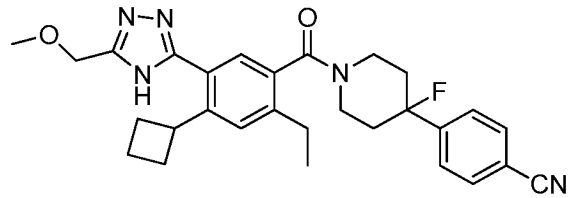
[1794] **화합물 182. 4-(1-(4-사이클로프로필-2-에틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 **143** 및 **181**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법으로 제조하였다. m/z (ES+) 484 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.67 (d, 2H), 7.49-7.37 (m, 3H), 7.11-7.05 (m, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.77-3.60 (m, 1H), 3.4 (s, 3H), 3.37-3.32 (m, 1H), 3.14 (t, 2H), 3.15-2.9 (m, 2H), 2.92-2.5 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 1H), 1.85-1.69 (m, 3H), 1.32-1.21 (m, 3H), 1.0-0.95 (m, 2H), 0.77-0.69 (m, 2H).

[1795]



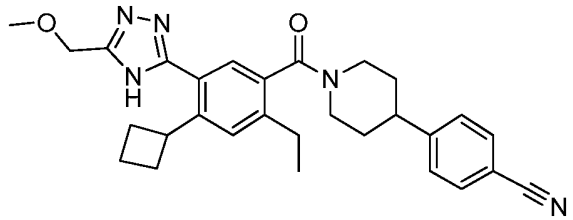
[1796] **화합물 183. 4-(1-(4-사이클로프로필-2-에틸-5-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준화학적 조작 및 화합물 **143** 및 **181**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법으로 제조하였다. m/z (ES+) 470 $(M+H)^+$.

[1797]

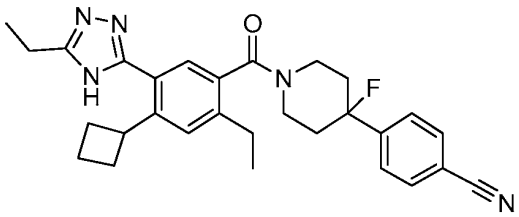


[1798] **화합물 184. 4-(1-(4-사이클로부틸-2-에틸-5-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준화학적 조작 및 화합물 **143** 및 **181**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법으로, 화합물 **1.5** 대신에 화합물 **11.2 HCl 염**을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 502 $(M+H)^+$.

[1799]

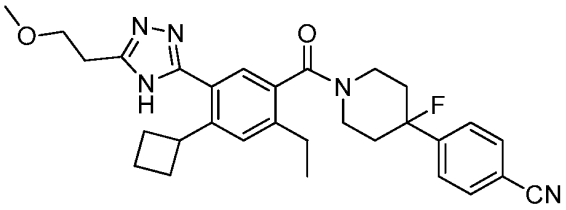


[1800] **화합물 185. 4-(1-(4-사이클로부틸-2-에틸-5-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준화학적 조작 및 화합물 **143** 및 **181**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 484 $(M+H)^+$.



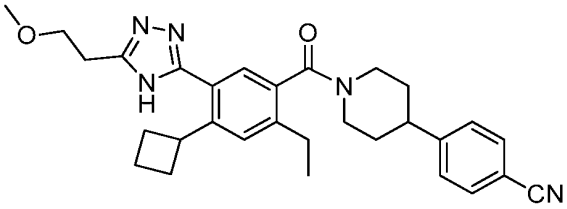
[1801]

[1802] **화합물 186. 4-(1-(4-사이클로부틸-2-에틸-5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준화학적 조작 및 화합물 181의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여, 화합물 1.5 대신에 화합물 11.2 HCl 염을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 484 $(M+H)^+$.



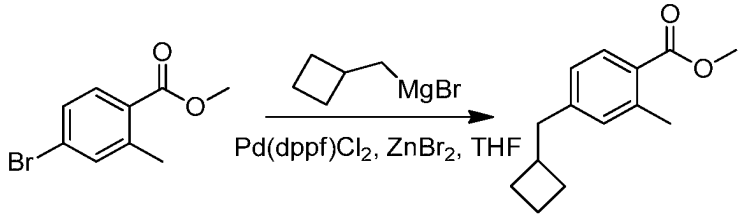
[1803]

[1804] **화합물 187. 4-(1-(4-사이클로부틸-2-에틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준화학적 조작 및 화합물 143 및 181의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여, 화합물 1.5 대신에 화합물 11.2 HCl 염을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 516 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.77 (d, 2H), 7.66-7.47 (m, 2H), 7.47-7.35 (m, 2H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.08-4.03 (t, 1H), 3.79 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.12 (t, 2H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.27-1.68 (m, 10H), 1.27 (t, 3H).



[1805]

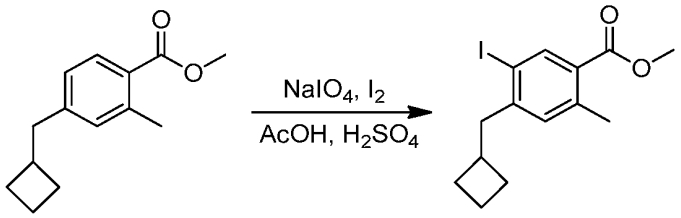
[1806] **화합물 188. 4-(1-(4-사이클로부틸-2-에틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준화학적 조작 및 화합물 143 및 181의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 498 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.67 (d, 2H), 7.44-7.31 (m, 4H), 4.89 (s, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.79 (t, 2H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.23-3.12 (m, 1H), 3.10 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.19-2.04 (m, 6H), 1.80-1.68 (m, 4H), 1.31-1.26 (m, 3H).



[1807]

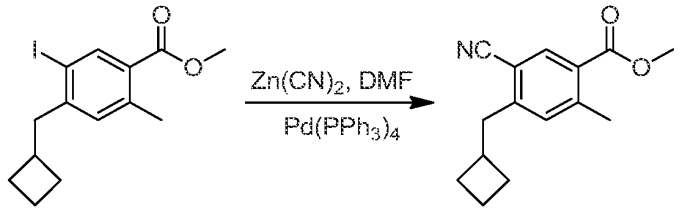
[1808] **화합물 189.1 메틸 4-(사이클로부틸메틸)-2-메틸벤조산.** 표제 화합물(4.00 g, 노란색 오일, 84%)을 표준화학적 조작 및 화합물 181.2의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여, 화합물 181.2 및 사이클로부틸마그네슘 브로마이드를 사용하는 대신에 각각 화합물 152.1(5.00 g) 및 사이클로부틸메틸마그네슘 브로마이드 사용하여 제조하였다.

[1809]



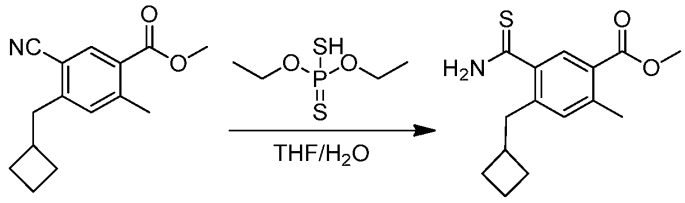
[1810] **화합물 189.2 메틸 4-(사이클로부틸메틸)-5-아이오도-2-메틸벤조산.** 둥근-바닥 플라스크에 AcOH(150 mL) 내 메틸 4-(사이클로부틸메틸)-2-메틸벤조산(화합물 **189.1**, 8.40 g, 38.5 mmol, 1.00 equiv)을 첨가하였다. $NaIO_4$(5.00 g, 23.4 mmol, 0.50 equiv), 아이오딘(10.0 g, 39.4 mmol, 1.00 equiv), 및 황산(0.3 mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 용액을 12시간 동안 60℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 상기 반응을 200 mL의 $NaHSO_3$(aq)로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 2×200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였으며, 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 진공에서 농축하였다. 여과액을 용리액으로서 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(20:1)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였으며 흰색 고체의 8.00 g(60%)의 메틸 4-(사이클로부틸메틸)-5-아이오도-2-메틸벤조산을 수득하였다.

[1811]



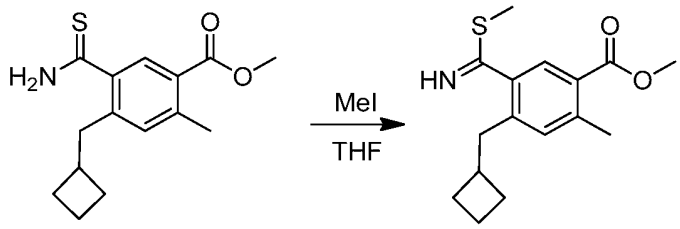
[1812] **화합물 189.3. 메틸 5-시아노-4-(사이클로부틸메틸)-2-메틸벤조산.** 표제 화합물(5.0 g, 노란색 오일, 88%)을 표준화학적 조작 및 화합물 **181.5**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여, 화합물 **181.4** 대신에 화합물 **189.2**(8.00 g)을 사용하여 제조하였다.

[1813]



[1814] **화합물 189.4. 메틸 5-카바모티오일-4-(사이클로부틸메틸)-2-메틸벤조산.** 둥근-바닥 플라스크에 THF 및 H_2O(50 mL/25 mL)의 혼합 용매에 메틸 5-시아노-4-(사이클로부틸메틸)-2-메틸벤조산(화합물 **189.3**, 5.00 g, 20.6 mmol, 1.00 equiv)을 첨가하였다. O,O'-다이에틸 다이티오포스페이트(15.0 g, 80.5 mmol, 4.00 equiv)를 반응 플라스크에 첨가하였다. 상기 반응 용액을 80℃에서 48시간 동안 교반하였다(**주의**: 상당한 가스 발생이 일어남. 이 반응 및 여기에 기재된 다른 모든 반응들은 잘 환기된 가스 후드에서 수행되어야 한다). 주위 온도로 냉각한 후에, 상기 반응을 50 mL 브라인로 조심스럽게 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 3×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였고 혼합된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조하고 진공에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로서 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:4)인 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하고 노란색 오일로 1.20 g(21%)의 표제 화합물을 수득하였다.

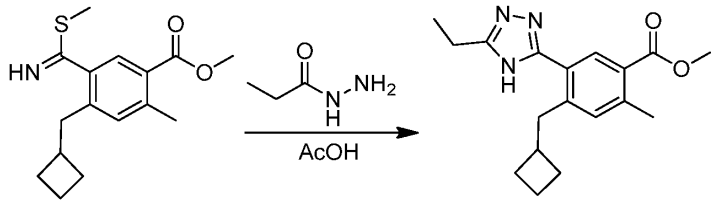
[1815]



[1816] **화합물 189.5. 메틸 4-(사이클로부틸메틸)-2-메틸-5-(메틸설파닐)카르복스이미도일벤조산.** 둥근-바닥 플라스크에 테트라하이드로퓨란(25 mL) 내 메틸 5-카바모티오일-4-(사이클로부틸메틸)-2-메틸벤조산(화합물 **189.4**, 1.20

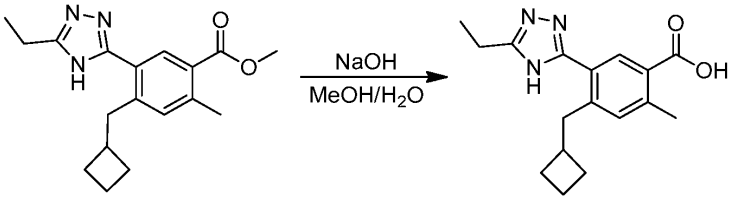
g, 4.33 mmol, 1.00 equiv) 용액을 첨가하였다. 아이오도메탄(5.00 g, 35.2 mmol, 8.00 equiv)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 용액을 12시간 동안 20℃에서 교반하였다 그리고 나서 진공 조건으로 농축하였다. 이에 따라 노란색 오일로 메틸 4-(사이클로부틸메틸)-2-메틸-5-(메틸설파닐)카르복스이미도일벤조산 1.10 g(87%)을 수득하였다.

[1817]



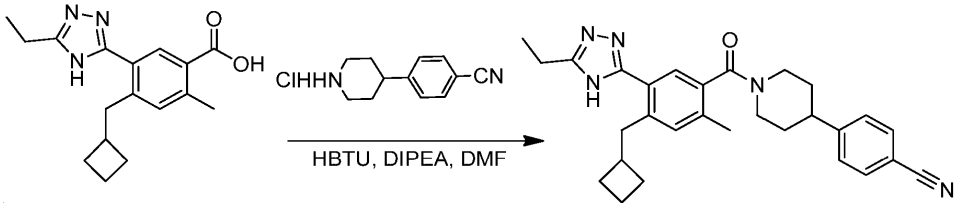
[1818] **화합물 189.6. 메틸 4-(사이클로부틸메틸)-5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산.** 둥근-바닥 플라스크에 AcOH(25 mL) 내 메틸 4-(사이클로부틸메틸)-2-메틸-5-(메틸설파닐)카르복스이키도일벤조산(화합물 **189.5**, 1.00 g, 3.43 mmol, 1.00 equiv)을 첨가하였다. 프로피오노하이드라지드(1.20 g, 13.6 mmol, 4.00 equiv)를 첨가하였고 상기 혼합물을 1시간 동안 100℃에서 교반하였다. 주의 온도로 냉각한 후에, 상기 혼합물을 진공으로 농축하였다. 상기 여과액을 용리액으로서 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:5)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였고 흰색 고체의 300 mg(28%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1819]



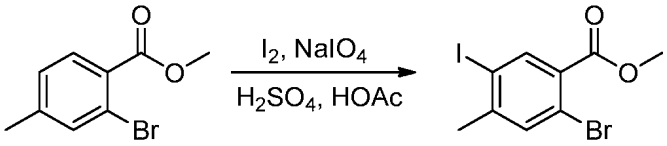
[1820] **화합물 189.7. 4-(사이클로부틸메틸)-5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산.** 표제 화합물(260 mg, 흰색 고체, 91%)을 화합물 **181.9**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여, 화합물 **181.8** 대신에 화합물 **189.6**(300 mg)을 사용하여 제조하였다.

[1821]



[1822] **화합물 189. 4-(1-(4-(사이클로부틸메틸)-5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물(28 mg, 흰색 고체, 18%)을 화합물 **181**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여, 화합물 **181.9** 대신에 **189.7**(100 mg)을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 468 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.67 (d, 2H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 3.66-3.22 (m, 1H), 3.33-3.22 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 4H), 2.97 (q, 2H), 2.53-2.47 (m, 1H), 2.47 및 2.45 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H) 2.00-1.50 (m, 10H), 1.41 (t, 3H).

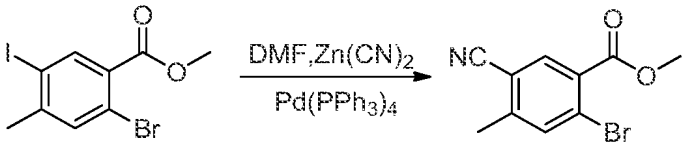
[1823]



[1824] **화합물 190.1 메틸 2-브로모-5-아이오도-4-메틸벤조산.** 둥근-바닥 플라스크에 AcOH(20 mL) 내 메틸 2-브로모-4-메틸벤조산(2.00 g, 7.86 mmol, 1.00 equiv)의 혼합물을 첨가하였다. I_2(2.45 g, 9.65 mmol, 1.10 equiv), $NaIO_4$(950 mg, 4.42 mmol, 0.50 equiv), 및 황산(0.1 mL, 0.15 equiv)을 첨가하고, 상기 혼합물을 하룻밤 동안 100℃에서 교반하였다. 주의 온도로 냉각한 후에, 반응을 조심스럽게 $Na_2S_2O_3$(aq., sat.)로 퀀칭하였다. 상기 반

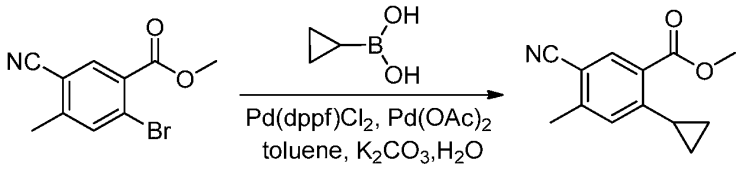
응 혼합물을 2×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을(Na_2SO_4)로 건조하였고 진공에서 농축하여 아이보리색 고체로 표제 화합물 2.50 g(81%)을 수득하였다.

[1825]



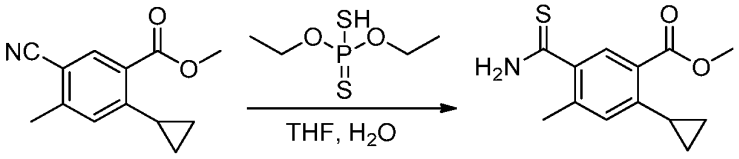
[1826] **화합물 190.2. 메틸 2-브로모-5-시아노-4-메틸벤조산.** 표제 화합물(1.10 g, 흰색 고체, 61%)을 화합물 **181.5**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여, 화합물 **181.4** 대신에 화합물 **190.1**(2.50 g)을 사용하여 제조하였다.

[1827]



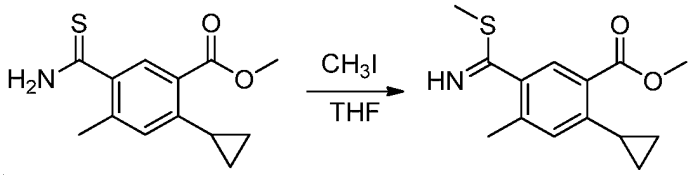
[1828] **화합물 190.3. 메틸 5-시아노-2-사이클로프로필-4-메틸벤조산.** 질소 하에 톨루엔(20 mL) 내 메틸 2-브로모-5-시아노-4-메틸벤조산(화합물 190.2, 600 mg, 2.13 mmol, 1.00 equiv, 90%) 용액에 사이클로프로필브롬산(552 mg, 6.43 mmol, 2.00 equiv), 수용액(1 mL) 내 탄산칼륨(876 mg, 6.34 mmol, 2.00 equiv) 용액, $Pd(dppf)Cl_2$(252 mg, 0.10 equiv), 및 $Pd(OAc)_2$(70 mg, 0.10 equiv)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 100℃에서 질소조건에서 하룻밤 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 후, 상기 혼합물을 20 mL의 H_2O로 희석하였고, 3×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을(Na_2SO_4)로 건조하고 진공에서 농축하여, 흰색 고체의 메틸 5-시아노-2-사이클로프로필-4-메틸벤조산 450 mg(89%)을 수득하였다.

[1829]



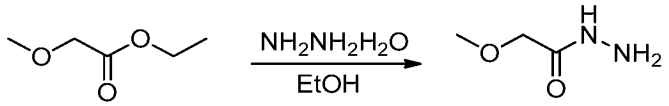
[1830] **화합물 190.4. 메틸 5-카바모티오일-2-사이클로프로필-4-메틸벤조산.** 둥근-바닥 플라스크에 테트라하이드로퓨란(6 mL) 내 메틸 5-시아노-2-사이클로프로필-4-메틸벤조산(화합물 **190.3**, 220 mg, 0.920 mmol, 1.00 equiv, 90%) 용액을 첨가하였다. 물(1.5 mL) 내 0,0'-디에틸 디티오포스페이트(300 mg, 1.61 mmol, 2.00 equiv) 용액을 용액에 첨가하고, 오일 배쓰에서 상기 혼합물을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다(주의: 상당한 가스 발생이 일어남. 이 반응 및 여기에 기재된 다른 모든 반응들은 잘 환기된 가스 후드에서 수행되어야 한다). 주위 온도로 냉각한 후에, 상기 혼합물을 진공에서 농축하였다. 상기 여과액을 용리액으로서 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(5:1)의 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 상기 수집된 분획물을 합치고 진공에서 농축하여 노란색 고체로 메틸 5-카바모티오일-2-사이클로프로필-4-메틸벤조산 100 mg(39%)을 수득하였다.

[1831]



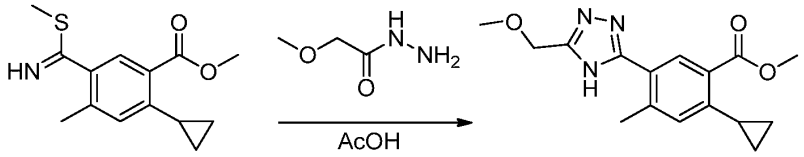
[1832] **화합물 190.5. 메틸 2-사이클로프로필-4-메틸-5-(메틸설파닐)카르복스이미도일벤조산.** THF(55 mL) 내 메틸 5-카바모티오일-2-사이클로프로필-4-메틸벤조산(화합물 **190.4**, 600 mg, 2.17 mmol, 1.00 equiv, 90%)의 용액에 아이오도메탄(1 mL)을 적가하였다. 상기 혼합물을 25℃에서 하룻밤 동안 교반하였고 농축하여 감압 하에 건조하여 노란색 고체로 표제 화합물 400 mg(56%)을 수득하였다.

[1833]



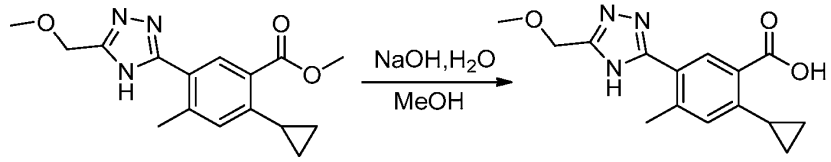
[1834] **화합물 190.6 2-메톡시아세토하이드라지드.** 둥근-바닥 플라스크에, 에탄올(100 mL) 내 에틸 2-메톡시아세테이트(10.0 g, 76.2 mmol, 1.00 equiv, 90%) 및 $NH_2NH_2.H_2O$(12 mL, 3.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. 상기 용액을 오일 배쓰, 80℃에서 3시간 동안 교반하였고 그리고 나서 농축하고 감압하여 건조하여 흰색 고체의 2-메톡시아세토하이드라지드 6 g(68%)을 수득하였다.

[1835]



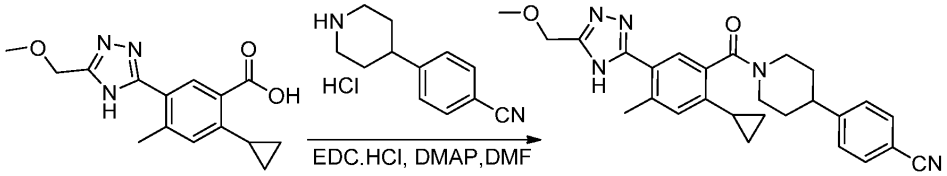
[1836] **화합물 190.7. 메틸 2-사이클로프로필-5-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메틸벤조산.** AcOH(25 mL) 내 메틸 2-사이클로프로필-4-메틸-5-(메틸설파닐)카르복스이미도일벤조산(화합물 **190.5**, 400 mg, 1.37 mmol, 1.00 equiv, 90%) 및 2-메톡시아세토하이드라지드(화합물 **190.6**, 889 mg, 7.69 mmol, 5.00 equiv)의 용액을 90℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후에, 상기 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로서 에틸아세테이트/페트롤륨 에테르(2:1)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 수집된 분획물을 모으고 진공으로 농축하여 흰색 고체의 메틸 2-사이클로프로필-5-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메틸벤조산 200 mg(44%)을 수득하였다.

[1837]



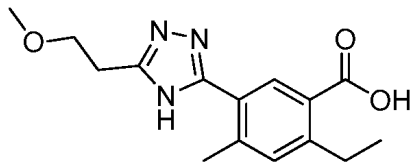
[1838] **화합물 190.8. 2-사이클로프로필-5-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메틸벤조산.** 둥근-바닥 플라스크에 메탄올(4 mL) 내 메틸 2-사이클로프로필-5-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메틸벤조산(화합물 **190.7**, 200 mg, 0.600 mmol, 1.00 equiv, 90%)의 용액을 첨가하였다. 물(2 mL) 내 수산화나트륨(106 mg, 2.65 mmol, 4.00 equiv) 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 용액을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 주의 온도로 냉각한 후에, 유기용매를 감압 하에 제거하고 남아있는 수용액 층의 pH를 염화수소(aq, 6 M)로 2-3 으로 조절하였다. 상기 고체를 여과하여 모으고 건조하여 흰색 고체의 170 mg(89%) 표제 화합물을 수득하였다.

[1839]



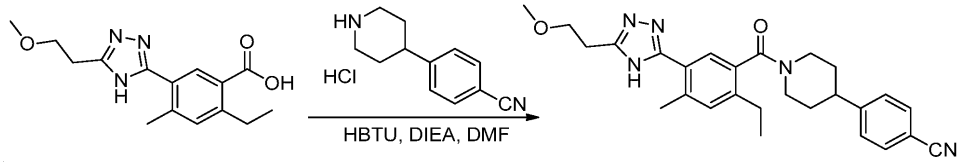
[1840] **화합물 190. 4-(1-(2-사이클로프로필-5-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물(115.5 mg, 흰색 고체, 51%)을 화합물 **181**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여, 화합물 **181.9** 대신에 화합물 **190.8**(150 mg)을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 456 $(M+H)^+$.

[1841]



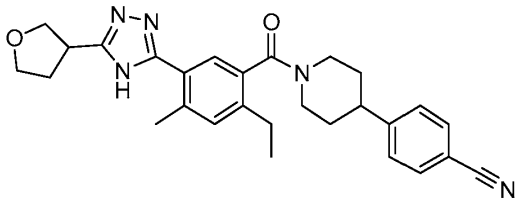
[1842] **화합물 191.1 2-에틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메틸벤조산.** 표제 화합물을 표준화학적 조작 및 화합물 **190.8**의 제조에 사용된 것과 동일한 방법을 사용하여 제조하였다.

[1843]



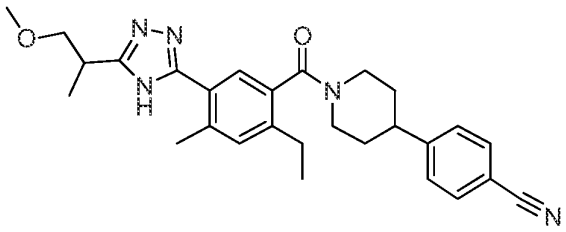
[1844] **화합물 191. 4-(1-(2-에틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물(74.8 mg, 흰색 고체, 33%)을 표준화학적 조작 및 화합물 181의 제조에 사용된 것과 동일한 방법을 사용하여, 화합물 181.9 대신에 화합물 191.1(145 mg)을 사용하여 제조하였다 (ES+) 458 $(M+H)^+$.

[1845]



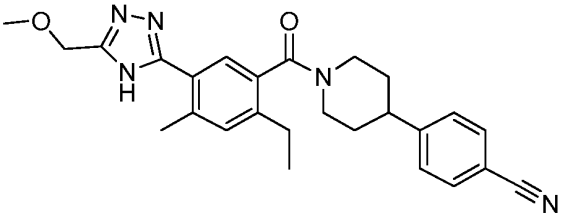
[1846] **화합물 192. 4-(1-(2-에틸-4-메틸-5-(5-(테트라하이드로퓨란-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준화학적 조작 및 화합물 191의 제조에 사용된 것과 동일한 방법을 사용하여 제조하였다 (ES+) 470 $(M+H)^+$.

[1847]



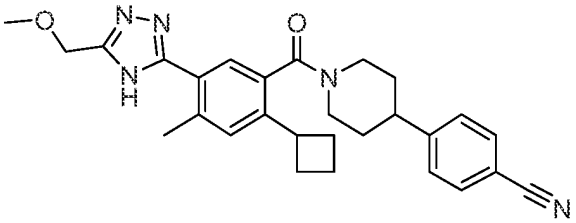
[1848] **화합물 193. 4-(1-(2-에틸-5-(5-(1-메톡시프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준화학적 조작 및 화합물 191의 제조에 사용된 것과 동일한 방법을 사용하여 제조하였다 m/z (ES+) 472 $(M+H)^+$.

[1849]



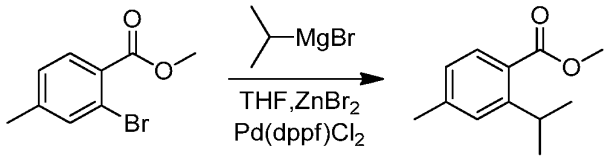
[1850] **화합물 194. 4-1(1-(2-에틸-5-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준화학적 조작 및 화합물 191의 제조에 사용된 것과 동일한 방법을 사용하여 제조하였다 m/z (ES+) 444 $(M+H)^+$.

[1851]

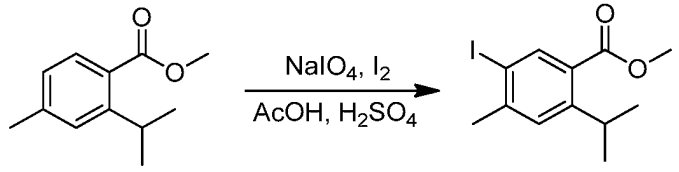


[1852] **화합물 195. 4-(1-(2-사이클로부틸-5-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 화합물 190의 제조에 사용된 것과 동일한 방법을 사용하여 제

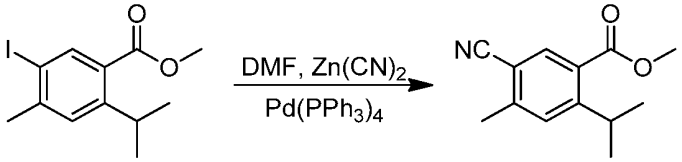
조하였다. m/z (ES+) 470 $(M+H)^+$.

[1853]


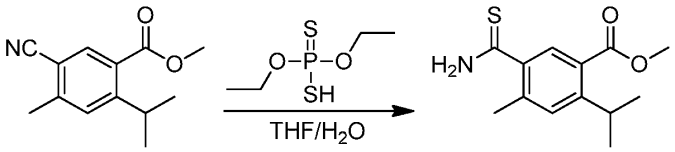
[1854] **화합물 196.1 메틸 2-아이소프로필-4-메틸벤조산.** -48℃ 질소 하에 THF(500 mL) 내 다이브로모징크(39.0 g, 173 mmol, 4.00 equiv)의 교반된 혼합물에 아이소프로필마그네슘 브로마이드(3 M in THF, 170 mmol)를 적가하여 30분 동안 첨가하였다. $Pd(dppf)Cl_2$(0.5 g, 0.05 equiv), 메틸 2-브로모-4-메틸벤조산(10.0 g, 43.7 mmol, 1.00 equiv)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. -48℃에서 1시간 동안 교반한 후에, 상기 반응 혼합물을 500 mL의 NH_4Cl(aq.)을 조심스럽게 첨가하여 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 3×500 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 3×500 mL의 브라인로 세척하였고 진공에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로서 페트롤륨 에테르(1:1)인 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 그 수득한 노란색 오일로 메틸 2-아이소프로필-4-메틸벤조산 6.50 g(77%)을 수득하였다.

[1855]


[1856] **화합물 196.2. 메틸 5-아이오도-2-아이소프로필-4-메틸벤조산.** 둥근-바닥 플라스크에 아세트산(60 mL) 내 메틸 2-아이소프로필-4-메틸벤조산(화합물 **196.1**, 6.50 g, 33.8 mmol, 1.00 equiv) 용액을 첨가하였다. 아이오다이드(9.50 g, 37.4 mmol, 1.10 equiv), 퍼아이오딘산 나트륨(3.60 g, 16.8 mmol, 0.50 equiv), 및 황산(0.500 g, 0.15 equiv)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 용액을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후에, 상기 반응을 $Na_2S_2O_3$(aq., sat.)로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 3×100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 3×100 mL 브라인로 세척하고, 황산 수소 나트륨으로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 노란색 오일로 메틸 5-아이오도-2-아이소프로필-4-메틸벤조산 6.00 g(56%)을 수득하였다.

[1857]


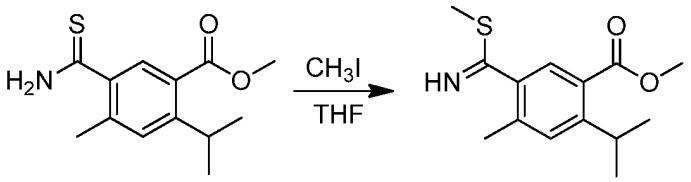
[1858] **화합물 196.3. 메틸 5-시아노-2-아이소프로필-4-메틸벤조산.** 표제 화합물(0.8 g, 흰색 고체, 37%)을 화합물 **181.4** 대신에 화합물 **196.2**(3.20 g)를 사용하여 화합물 **181.5**의 제조에 사용되는 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[1859]


[1860] **화합물 196.4. 메틸 5-카바모티오일-2-아이소프로필-4-메틸벤조산.** 둥근-바닥 플라스크에 테트라하이드로퓨란/H_2O(10/5 mL) 내 메틸 5-시아노-2-아이소프로필-4-메틸벤조산(화합물 **196.3**, 800 mg, 3.68 mmol, 1.00 equiv) 용액을 첨가하였다. 0,0'-디에틸 디티오포스페이트(2.05 g, 11.0 mmol, 3.00 equiv)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 용액을 오일 배쓰에서 85℃에서 15시간 동안 교반하였다(주의: 상당한 가스 발생이 일어남. 이 반응 및 여기에 기재된 다른 모든 반응들은 잘 환기된 가스 후드에서 수행되어야 한다). 주위 온도로 냉각한 후에, 상기 혼합물을 2×100 mL의 에틸아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 건조하였고(Na_2SO_4) 진공에서

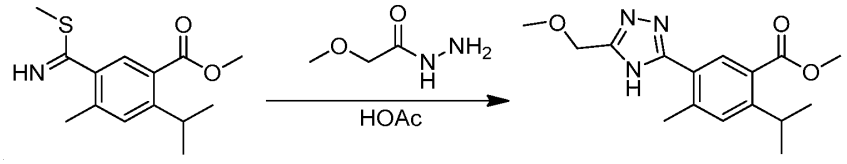
농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로서 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:100-1:50-1:0)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 노란색 오일로 메틸 5-카바모티오일-2-아이소프로필-4-메틸벤조산 0.800 g(86%)을 제조하였다.

[1861]



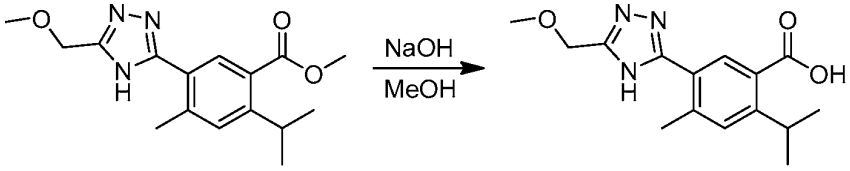
[1862] **화합물 196.5. 메틸 5-(이미노(메틸티오)메틸)-2-아이소프로필-4-메틸벤조산.** 표제 화합물(0.800 g, yellow oil, 92%)을 화합물 **181.7**의 제조에 사용되는 것과 유사한 방법을 사용하여 화합물 **181.6** 대신에 화합물 **196.4**(820 mg)을 사용하여 제조하였다.

[1863]



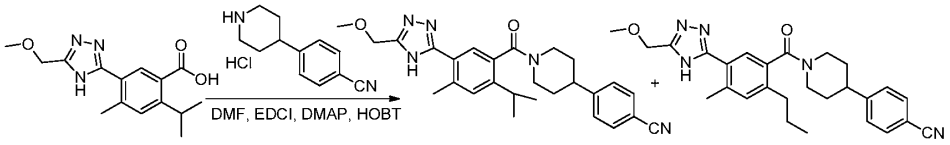
[1864] **화합물 196.6. 메틸 2-아이소프로필-5-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메틸벤조산.** 아세트산(30 mL) 내 메틸 5-(이미노(메틸티오)메틸)-2-아이소프로필-4-메틸벤조산(화합물 **196.5**, 800 mg, 3.01 mmol, 1.00 equiv) 및 2-메톡시아세토하이드라지드(화합물 **190.6**, 1.90 g, 18.3 mmol, 5.00 equiv) 용액을 오일 배쓰에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였고, 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로서 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:50-1:2)인 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였고 깨끗한 오일로 메틸 2-아이소프로필-5-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메틸벤조산 250 mg(27%)을 수득하였다.

[1865]



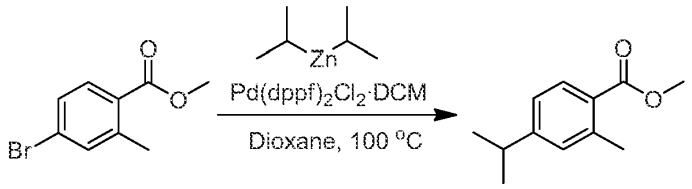
[1866] **화합물 196.7. 2-아이소프로필-5-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메틸벤조산.** 표제 화합물(0.20 g, 흰색 고체, 84%)을 화합물 **181.9**의 제조에 사용되는 방법과 유사한 방법에 의해서 화합물 **181.8** 대신에 화합물 **196.6**(250 mg)을 사용하여 제조하였다.

[1867]



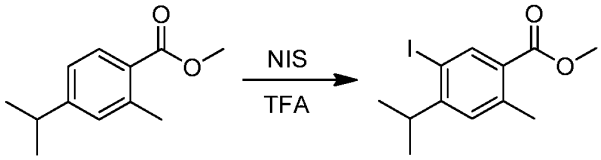
[1868] **화합물 196. 4-(1-(2-아이소프로필-5-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴 및 화합물 197. 4-(1-(5-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메틸-2-프로필벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** DMF(20 mL) 내 2-아이소프로필-5-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메틸벤조산(화합물 **196.7**, 200 mg, 0.690 mmol, 1.00 equiv) 용액에 EDCI (200 mg, 1.04 mmol, 1.51 equiv), DMAP (250 mg, 2.05 mmol, 2.96 equiv), 및 HOBT (110 mg, 0.810 mmol, 1.18 equiv)을 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 화합물 **1.5**를 교반시킨 후에, 142 mg, 0.640 mmol, 0.92 equiv을 첨가하고 상기 용액을 25℃에서 15시간 동안 교반하여 100 mL의 얼음물로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 2×200 mL로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 브라인 2×100 mL로 세척하였고, 진공에서 무수황산나트륨으로 건조하고 농축하였다. 잔여물을 용리액으로서 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:50-1:1-1:0)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 상기 조 생성물(~120 mg)을 하기 조건으로 Prep-HPLC로서 더 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; 이동상, 0.05% TFA 및 CH_3CN를 포함한 물 (8분 내 40.0% CH_3CN에서 55.0%까지, 1분 내 100.0%까지, 1분 내 40.0%로 감소); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 상기 순수한 화합물을

포함하고 있는 분획물을 합치고 동결건조하여 흰색 고체의 57.4 mg(18%)의 화합물 **196** 및 11.7 mg(4%)의 화합물 **197**을 수득하였다. m/z (ES+) 458 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.65-7.62 (m, 2H,), 7.55-7.28 (m, 4H), 4.61 (s, 2H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.04-2.86 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.99-1.68 (m, 5H), 1.31-1.26 (m, 6H). 화합물 **197**. m/z (ES+) 458 (M+H)+. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.66-7.63 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.19-3.05 (m, 2H), 3.04-2.91 (m, 2H), 2.73-2.45 (m, 5H), 1.98-1.54 (m, 6H), 1.05-0.85 (m, 3H).



[1869]

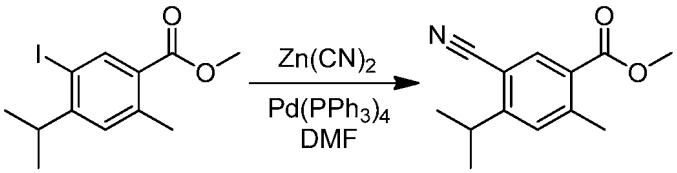
[1870] **화합물 198.1 메틸 4-아이소프로필-2-메틸벤조산.** 교반 막대가 있는 건조 둥근 바닥 플라스크를 질소로 퍼징하고, 다이아이소프로필 아연(25 mL의 THF 내 1 M 용액, 25 mmol, 2.0 equiv)을 충전하였다. 1,4-다이옥산(25 mL) 내 메틸 4-브로모-2-메틸벤조산(화합물 **152.1**, 2.86 g, 12.5 mmol, 1.0 equiv)을 첨가하고 뒤이어 $Pd(dppf)_2Cl_2$.DCM(1.02 g, 1.25 mmol, 0.1 equiv)(촉매 첨가에 의해서 발열)을 첨가하였다. 상기 시스템은 추가 질소로 퍼징하고 4시간 동안 100℃로 가열하고 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 1M HCl(ag., 12 mL)(얼마간의 거품 발생)로 조심스럽게 퀀칭하고 나서 물(100 mL) 및 에틸 아세테이트(150 mL) 및 이들의 혼합물로 희석하였다. 상기 혼합물을 셀라이트로 여과하였고 물 및 에틸아세테이트(2×25 mL 각각)로 세척하였다. 상기 층을 분리하였고 물은 에틸 아세테이트(50 mL) 첨가로 추출하였다. 합쳐진 유기물은 브라인(50 mL)로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)하고, 감압 하에 농축하였다. 상기 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산에서 6% 에틸 아세테이트)로 정제하여 무색 오일(2.31 g, 96%)로서 표제 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (d with fine str, J=8.8 Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.90 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.25 (d, J=6.8 Hz, 6H).



[1871]

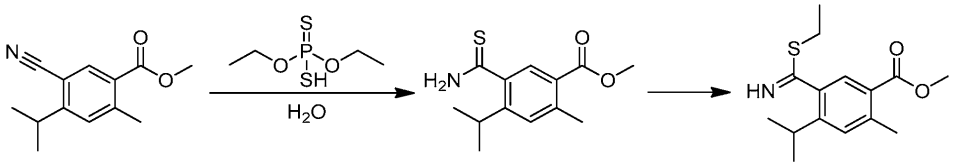
[1872] **화합물 198.2. 메틸 5-아이오도-4-아이소프로필-2-메틸벤조산.** 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 4-아이소프로필-2-메틸벤조산(화합물 **198.1**, 2.31 g, 12.0 mmol, 1.0 equiv)에 조심스럽게 TFA(24 mL)를 첨가하였고 상기 혼합물을 0℃로 냉각하였다. N-아이오도썩신이미드(2.70 g, 12.0 mmol, 1.0 equi)를 2분 동안 소량으로 첨가하고 상기 혼합물을 질소 하에 첨가하였고 20분 동안 0℃에서 교반하고 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 조심스럽게 희석하였다. 다이클로로메탄(50 mL)에 pH를 3 이상으로 유지하기 위해서 농축 다이소듐 포스페이트 수용액을 첨가하였다(전체 다이소듐 포스페이트는 약 500 mL). 상기 혼합물을 잘 흔들고, 분리하고, 상기 수용액을 첨가된 DCM(5×25 mL)으로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기물은 물(40 mL)을 더해 농축 황산나트륨(10 mL) 혼합으로 세척하였고 그 다음 브라인(50 mL), 건조(Na_2SO_4), 진공에서 여과 및 제거하였다. 조 생성물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(헥산에서 3% 에틸 아세테이트)에 의해서 정제하여 연한 탄 오일(tan oil)로 표제 화합물(3.59 g, 94%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.17 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.23 (d, J=6.8 Hz, 6H).

[1873]



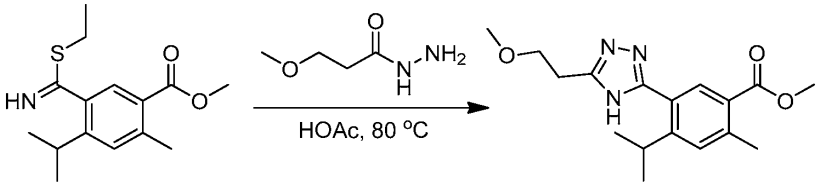
[1874] **화합물 198.3. 메틸 5-시아노-4-이소프로필-2-메틸벤조산.** 건조 둥근 바닥 플라스크에 메틸 5-아이오도-4-아이소프로필-2-메틸벤조산(화합물 **198.2**, 2.00 g, 6.29 mmol, 1.0 equiv), 아연 사이아나이드(1.48 g, 12.6 mmol, 2.0 equiv), DMF(20 mL) 및 $Pd(PPh_3)_4$(364 mg, 0.315 mmol, 0.05 equiv)을 첨가하였다. 상기 시스템을 질소로 퍼징하고 이어 아르곤으로 퍼징하고 상기 혼합물을 15시간 동안 100℃에서 가열하였다. 상기 반응을 실온으로 냉각하고 나서 에틸 아세테이트(50 mL)로 여과하고 1 M $FeSO_4$(25 mL)로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 격렬하게 40분 동안 교반하였고 그 다음 셀라이트로 여과하고 1 M $FeSO_4$(15 mL), 물(50 mL) 및 에틸 아세테이트(150 mL)로 세척하였다. 상기 층을 분리하고 수용액 상을 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 브라인(4×100 mL)로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 상기 생성물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(헥산에서 8% 에틸아세테이트)로 정제하였고 표제 화합물(1.14 g, 83%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.19 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.37 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.32 (d, J=6.8 Hz, 6H).

[1875]



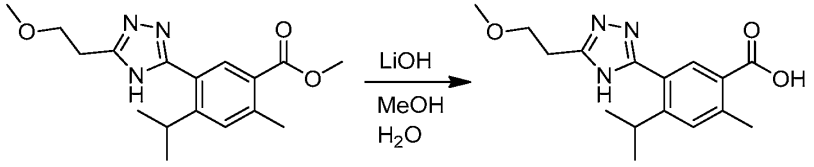
[1876] **화합물 198.4 메틸 5-((에틸티오)(이미노)메틸)-4-아이소프로필-2-메틸벤조산.** 메틸 5-시아노-4-이소프로필-2-메틸벤조산(화합물 **198.3**, 1.12 g, 5.16 mmol, 1.0 equiv), *O,O'*-다이에틸 다이티오포스페이트(90%)(2.0 mL, 10.7 mmol, 2.1 equiv) 및 물(200 μL)을 16 mL 유리병에 첨가하였고 상기 혼합물을 85시간 동안 80℃에서 뚜껑을 느슨하게 하여 가열하였다(**주의**: 상당한 가스 발생이 일어남. 이 반응 및 여기에 기재된 다른 모든 반응들은 잘 환기된 가스 후드에서 수행되어야 한다.) 첨가적인 *O,O'*-다이에틸 다이싸이오포스페이트(0.5 mL, 2.7 mmol, 0.5 equiv) 및 물(50 μL)을 6시간 및 14시간에서 첨가하였다. 상기 중간체 티오아마이드는 또한 반응 동안 LC/MS에 의해서 관찰되었고, 목적 생성물로의 전환이 완료될 때까지 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(75 mL)로 희석하고 포화된 $NaHCO_3$ 수용액(20 mL)로 세척하고 나서 1 M NaH_2PO_4(10 mL) 및 브라인(10 mL)로 세척하였다. 유기물을 건조하고(Na_2SO_4), 진공에서 여과하고 제거하였다. 상기 조 생성물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(헥산에서 25% 에틸아세테이트)로 정제하였고 무색 오일(1.12 g, 78%)을 수득하였다. m/z (ES+) 280 $(M+H)^+$.

[1877]



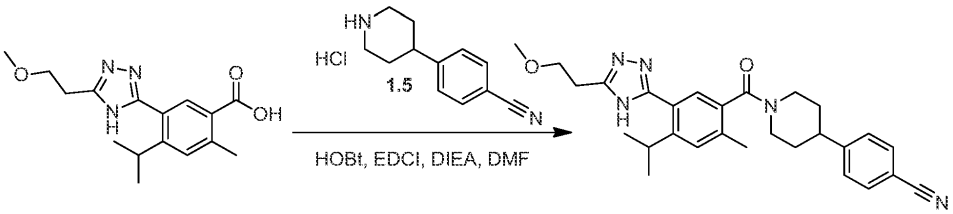
[1878] **화합물 198.5. 메틸 4-이소프로필-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산.** 메틸 5-((에틸티오)(이미노)메틸)-4-아이소프로필-2-메틸벤조산(화합물 **198.4**, 33 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv), 3-메톡시프로판하이드라지드(화합물 **143.1**, 21 mg, 0.18 mmol, 1.5 equiv) 및 아세트산(1.2 mL)을 4-mL 유리병에 첨가하고 4시간 동안 뚜껑을 열린채로 80℃로 가열하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고 잔여물을 DCM(10 mL)에 용해하고 포화된 $NaHCO_3$(5 mL)로 세척하고 나서 브라인(5 mL), 건조(Na_2SO_4), 여과 및 증발하여 무색 오일(이론적 수율)을 수득하였다. m/z (ES+) 318 $(M+H)^+$.

[1879]



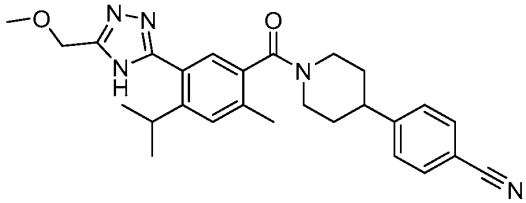
[1880] **화합물 198.6. 4-아이소프로필-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산.** 4-mL의 유리병 내 이전단계로부터 순수한 메틸 4-이소프로필-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산(화합물 198.5, 0.12 mmol, 1.0 equiv)에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(10.1 mg, 0.24 mmol, 2.0 equiv), 메탄올(0.9 mL) 및 물(0.3 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하고 3시간 동안 50℃로 교반하고, 17시간 동안 40℃로 교반하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하였으며 상기 잔여물을 포화 $NaHCO_3$(1 mL)이 더해진 물(7 mL)로 희석하였고 상기 수용액은 다이에틸 에테르(2 mL)로 세척하였다. 상기 유기층을 물(2 mL)과 포화 $NaHCO_3$(0.5 mL)의 혼합물로 다시 추출하였다. 상기 합쳐진 수용액을 1 M H_3PO_4로 pH=3으로 산성화하고 다이클로로메탄(3×5 mL)으로 추출하였다. 상기 유기물을 건조하고(Na_2SO_4), 진공에서 여과하고 제거하여 흰색 왁스 고체로 표제 화합물(31.5 mg, 두 단계에 대하여 88%)을 수득하였다. m/z (ES+) 304 $(M+H)^+$.

[1881]

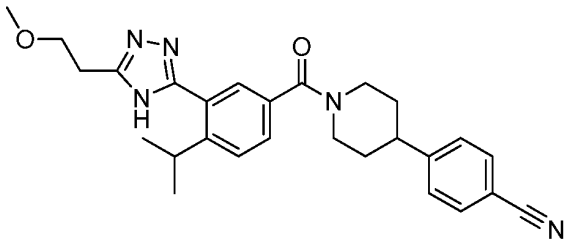


[1882] **화합물 198. 4-(1-(4-아이소프로필-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 4 mL 유리병에 4-아이소프로필-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산(화합물 198.6, 31 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv), 4-(피페리딘-4-일)벤조나이트릴 하이드로겐클로라이드(화합물 1.5, 23 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv), 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(20 wt % 물)(22 mg, 0.13 mmol, 1.25 equiv), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드 하이드로겐클로라이드(21.5 mg, 0.11 mmol, 1.1 equiv), DMF(1 mL) 및 DIEA(71 μL, 0.41 mmol, 4 equiv)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반하였고 에틸 아세테이트(10 mL) 및 브라인(10 mL)로 세척하였다. 상기 수용액을 에틸 아세테이트(3 mL)로 다시 추출하였고 합쳐진 유기물을 포화된 $NaHCO_3$(5 mL), 1 M NaH_2PO_4(5 mL), 및 브라인(5 mL)로 세척하였다. 상기 유기물을 건조(Na_2SO_4), 진공에서 여과 및 제거하였다. 상기 순수 잔여물을 제조용 TLC(DCM/8% MeOH)에 의해서 정제하였고 아이보리색의 고체(23 mg, 48%)로서 표제 화합물을 수득하였다.

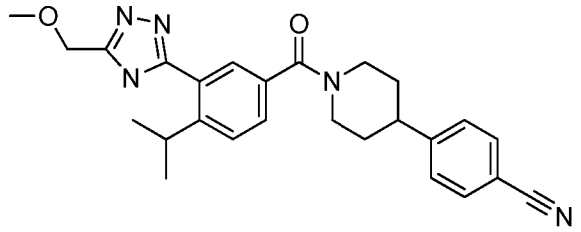
[1883]



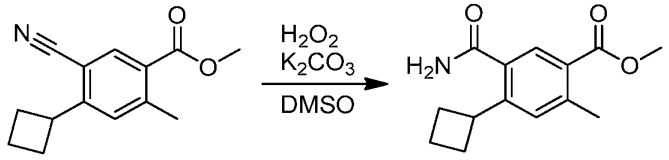
[1884] **화합물 199. 4-(1-(4-이소프로필-5-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준화학적 조작 및 4-(1-(4-아이소프로필-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 198)의 제조에 사용된 것과 동일한 방식으로 제조하였다. m/z (ES+) 458 $(M+H)^+$.

[1885] 

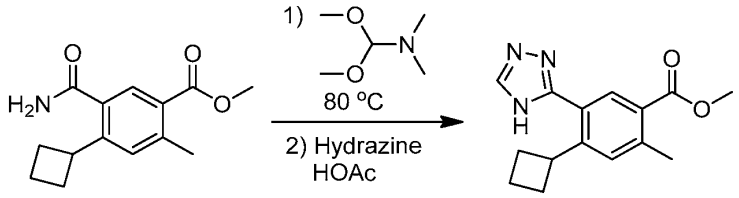
[1886] **화합물 200. 4-(1-(4-아이소프로필-3-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 상기 표제 화합물을 표준화학적 조작 및 4-(1-(4-아이소프로필-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 198)의 제조에 사용된 것과 동일한 방식으로 제조하였다. m/z (ES+) 458 $(M+H)^+$.

[1887] 

[1888] **화합물 201. 4-(1-(4-아이소프로필-3-(5-(메톡시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준화학적 조작 및 4-(1-(4-아이소프로필-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 198)의 제조에 사용된 것과 동일한 방식으로 제조하였다. m/z (ES+) 444 $(M+H)^+$.

[1889] 

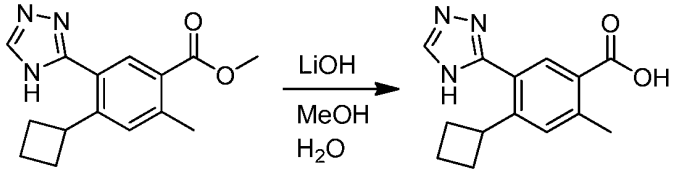
[1890] **화합물 202.1 메틸 5-카바모일-4-사이클로부틸-2-메틸벤조산.** 8-mL 유리병에 메틸 5-시아노-4-사이클로부틸-2-메틸벤조산(152.4, 100 mg, 0.436 mmol, 1.0 equiv), 탄산칼륨(181 mg, 1.31 mmol, 3.0 equiv), 및 DMSO(2.2 mL)를 첨가하였고 교반을 시작하였다. 과산화수소(50 wt %)(176 μL, 3.05 mmol, 7.0 equiv)를 약 1분 넘게 첨가하였다. 상기 혼합물을 29시간 동안 실온에서 교반하고 1 M H_3PO_4(1.5 mL)를 더한 브라인(10 mL)로 희석하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL×1, 3 mL×1)로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 1 M H_3PO_4를 몇 방을 첨가한 브라인(10 mL) 로 세척하였고 그 다음으로 포화된 $NaHCO_3$(1 mL)를 더한 물(10 mL)와 최종 브라인(5 mL)의 혼합물에 의해서 세척하였다. 상기 유기물을 건조(Na_2SO_4), 여과 및 증발하여 하얀색 고체로 표제 화합물(59 mg, 55%)을 수득하였다. m/z (ES+) 248.0 $(M+H)^+$.

[1891] 

[1892] **화합물 202.2. 메틸 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산.** 유리병에 메틸 5-카바모일-4-사이클로부틸-2-메틸벤조산(화합물 202.1, 59 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv) 및 N,N-다이메틸포름아마이드 다이메틸 아세탈(1 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 5시간 동안 80℃에서 가열하고 나서 진공에서 상기 용매를 제거하였다. 잔여물에 아세트산(400 μL) 및 아세트산(100 μL) 내 무수하이드라진(8.2 μL, 0.26 mmol, 1.1 equiv) 용액을 첨가하였다. 상기 농축 현탁액에 추가 아세트산(500 μL)을 첨가하였으며 상기 혼합물을 80℃에서 1.5시간

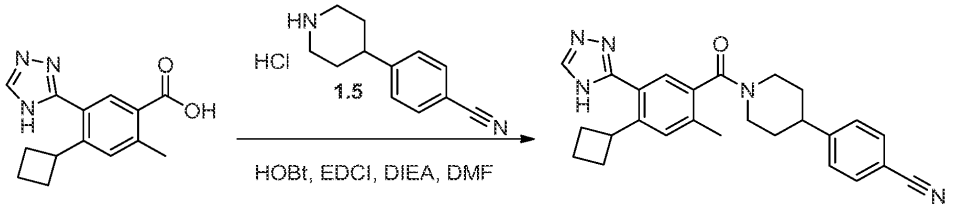
동안 교반하였고 상기 용매를 진공에서 제거하였다. 에틸 아세테이트(5 mL) 및 DCM(5 mL)(몇몇의 잘 녹지 않는 고체들)을 첨가하였다. 상기 유기물은 포화된 $NaHCO_3$(10 mL) 및 브라인(5 mL) 로 세척하였고 진공에서 제거되고 흰색 고체(이론적 수율)로서 표제 화합물을 수득하였다. m/z (ES+) 272 $(M+H)^+$.

[1893]



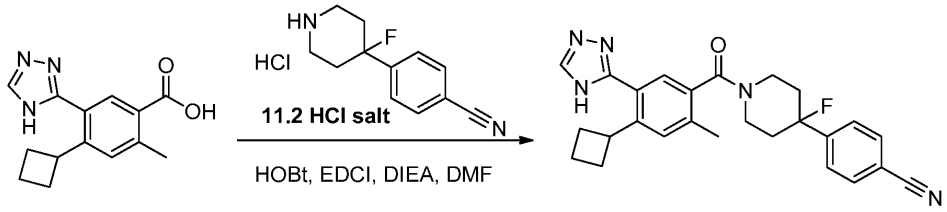
[1894] **화합물 202.3. 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산.** 이전 단계로부터 4-mL 유리병의 순수 메틸 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산(화합물 **202.2**, 0.24 mmol, 1.0 equiv)에 메탄올(1.5 mL), 물(0.5 mL), 및 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(20 mg, 0.48 mmol, 2.0 equiv)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 40℃에서 42시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(5 mL)로 여과하고, 1M H_3PO_4로 pH 3으로 산성으로 만들고, DCM(3×5 mL)으로 추출하였다. 상기 유기물을 진공에서 건조(Na_2SO_4), 여과 및 농축하여 흰색 고체의 표제 화합물(61 mg, 98% over 2 steps)을 수득하였다. m/z (ES+) 258 $(M+H)^+$.

[1895]



[1896] **화학식 202. 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 4 mL 유리병에 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산(화합물 **202.3**, 31 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv), 4-(피페리딘-4-일)벤조나이트릴 하이드로겐클로라이드(화합물 **1.5**, 27 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv), 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(20 wt % 물)(25 mg, 0.15 mmol, 1.25 equiv), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 하이드로겐클로라이드(25 mg, 0.13 mmol, 1.1 equiv), DMF(0.6 mL) 및 DIEA(83 μL, 0.48 mmol, 4 equiv). 상기 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였고 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석하고, 1 M NaH_2PO_4(5 mL)로 세척하였다. 상기 수용액을 다시 에틸 아세테이트(3 mL)로 추출하고 합쳐진 유기물을 브라인(5 mL), 농축시킨 $NaHCO_3$(5 mL) 및 브라인(5 mL)로 세척하였다. 상기 유기물을 건조하였고(Na_2SO_4), 진공에서 여과하고 제거하였다. 상기 순수 잔여물을 제조용 TLC(DCM/8% MeOH)로 정제하였고 흰색 고체의 표제 화합물(23 mg, 46%)을 수득하였다. m/z (ES+) 426 $(M+H)^+$.

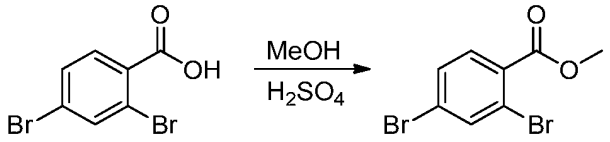
[1897]



[1898] **화합물 203. 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 4-mL 유리병에 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산(화합물 **202.3**, 31 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv), 4-(4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 **11.2**, 31 mg, 0.13 mmol, 1.1 equiv), 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(20 wt % 물)(25 mg, 0.15 mmol, 1.25 equiv), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 하이드로겐클로라이드(25 mg, 0.13 mmol, 1.1 equiv), DMF(0.6 mL) 및 DIEA(83 μL, 0.48 mmol, 4 equiv)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였고 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석하고 1 M NaH_2PO_4(5 mL)로 세척하였다. 상기 수용액을 다시 에틸 아세테이트(3 mL)로 추출하고 합쳐진 유기물을 브라인(5 mL), 포화된 $NaHCO_3$(5 mL) 및 브라인(5 mL)로 세척하였다. 상기 유기물을 건조(Na_2SO_4), 진공에서

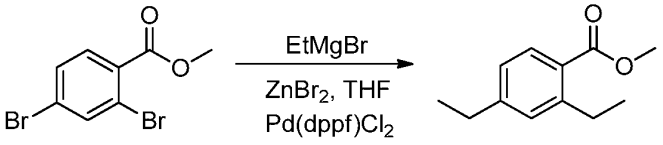
여과 및 제거하였다. 상기 순 잔여물을 제조용 TLC(DCM/8% MeOH) 로 정제하여 흰색 고체(30 mg, 56%)로서 표제 화합물을 수득하였다. m/z (ES+) 444 $(M+H)^+$.

[1899]



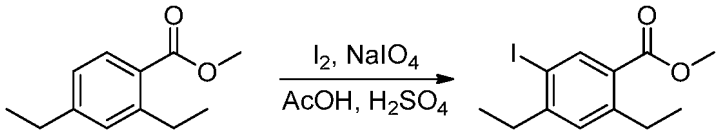
[1900] **화합물 204.1 메틸 2,4-다이브로모벤조산.** 메탄올(400 mL) 내 2,4-다이브로모벤조산(52.0 g, 176 mmol, 1.00 equiv, 95%) 및 황산(20 mL)의 용액을 하룻밤 동안 90℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후에, 상기 혼합물을 감압하에 농축하였다. 상기 잔여물을 500 mL 에틸 아세테이트로 희석하였고 3×100 mL 의 H_2O로 세척한 후 1×100 mL의 $NaHCO_3$(aq., sat.)로 세척하였다(주의: 가스 생성이 발생). 상기 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 진공에서 농축하였다. 이에 따라 노란색 오일로 45.0 g(78%)의 메틸 2,4-다이브로모벤조산을 수득하였다.

[1901]



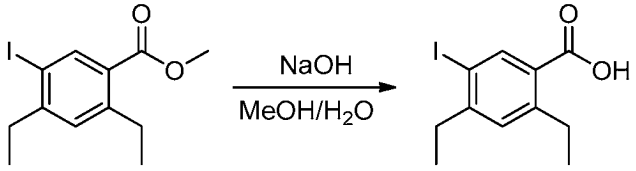
[1902] **화합물 204.2. 메틸 2,4-다이에틸벤조산.** 0℃ 질소환경에서 THF(100 mL) 내 $ZnBr_2$(40.0 g, 176 mmol, 5.44 equiv, 99%)의 교반 혼합물에 EtMgBr(60 mL, 3 M in THF)을 적가하였다. 0℃에서 0.5시간 후에, 상기 온도는 -78℃로 낮추고 $PdCl_2$(dppf)(3.72 g, 5.03 mmol, 0.16 equiv, 99%)를 첨가하고 다음으로 THF(200 mL) 내 메틸 2,4-다이브로모벤조산(화합물 **204.1**, 10.0 g, 32.3 mmol, 1.00 equiv, 95%)의 용액을 적가하였다. 실온에서 하룻밤 동안 상기 반응을 교반하고, 물로 조심스럽게 퀀칭하고 그 다음으로 HCl(aq., 1 M)로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 3×500 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하였고, 그리고 합쳐진 유기층을 3×50 mL 브라인로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물은 용리액으로서 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:60)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였고 무색 오일로 메틸 2,4-다이에틸벤조산 6.30 g(96%)을 수득하였다.

[1903]



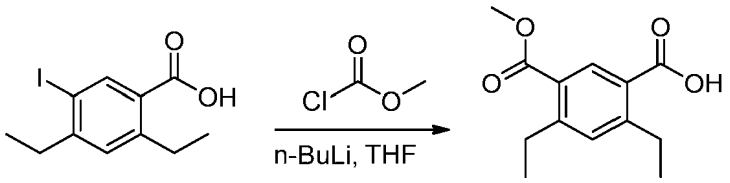
[1904] **화합물 204.3. 메틸 2,4-다이에틸-5-아이오도벤조산.** 상기 표제 화합물(4.0 g, 연한 노란색 오일, 69%)을 화합물 **181.4**를 제조하는 방법과 유사한 방법을 사용하여 화합물 **181.3** 대신에 화합물 **204.2**(3.50 g)를 사용하여 제조하였다.

[1905]



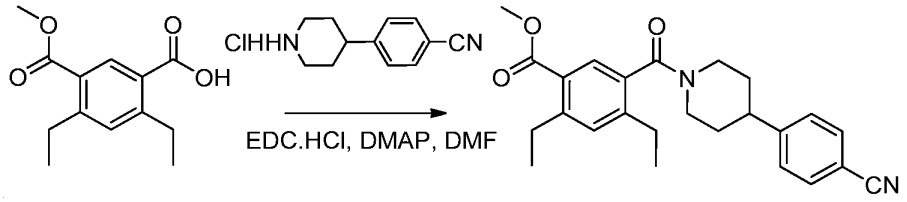
[1906] **화합물 204.4. 2,4-다이에틸-5-아이오도벤조산.** 표제 화합물(3.24 g, 흰색 고체, 85%)을 화합물 **181.9**를 제조하는 방법과 유사한 방법을 이용하여 화합물 **181.8** 대신에 화합물 **204.3**(4.00 g)을 사용하여 제조하였다.

[1907]



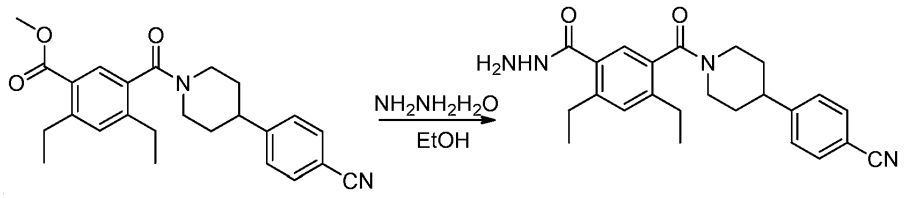
[1908] **화합물 204.5. 2,4-다이에틸-5-(메톡시카보닐)벤조산.** -78℃ 질소조건에서 테트라하이드로퓨란(20 mL) 내 2,4-다이에틸-5-아이오도벤조산(화합물 **204.4**, 500 mg, 1.64 mmol, 1.00 equiv, 90%)의 교반된 용액에 n-BuLi(1.73 mL, 4.10 mmol, 2.36 M in THF)의 용액을 적가하였다. 5분 뒤에, THF(5 mL) 내 메틸 클로로포름산(0.315 mL, 4.10 mmol, 2.50 equiv)의 용액을 5분 넘게, -78℃에서 반응에 적가하였다. 상기 반응은 -78℃에서 또 다른 5분 동안 교반하였고, 그리고 나서 10 mL 물로 퀀칭하였다. 상기 pH는 염산(6 M)로 1-2로 조절하였고, 상기 수득한 혼합물은 에틸 아세테이트(2×30 mL)로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 20 mL 브라인로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조하였고, 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로서 에틸 아세테이트-페트롤륨 에테르(1:20)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 아이보리색의 고체로 표제 화합물 96 mg(25%)을 수득하였다.

[1909]



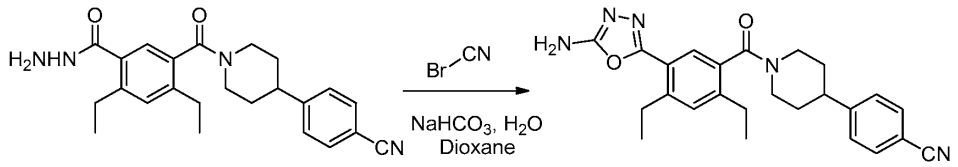
[1910] **화합물 204.6. 메틸 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-다이에틸벤조산.** 둥근-바닥 플라스크에, N,N-다이메틸포름아마이드(15 mL) 내의 2,4-다이에틸-5-(메톡시카보닐)벤조산(화합물 **204.5**, 500 mg, 2.12 mmol, 1.00 equiv), 4-(피페리딘-4-일)벤조나이트릴 하이드로겐클로라이드(화합물 **1.5**, 470 mg, 2.12 mmol, 1 equiv), EDC·HCl(810 mg, 4.24 mmol, 2.00 equiv), 및 4-다이메틸아미노피리딘(520 mg, 4.24 mmol, 2 equiv)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응을 25℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응이 완결됨에 따라서, 상기 반응 혼합물을 30 mL 에틸 아세테이트로 희석하고, 1×20 mL NH_4Cl(aq.) 및 1×20 mL 브라인로 세척하였다. 상기 유기상은 무수 황산나트륨으로 건조하였고 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 에틸 아세테이트 및 페트롤륨 에테르(1:1)의 혼합물을 용매로 실리카 겔 크로마토그래피에 의해서 정제하였고 옅은 노란색 고체로 표제 화합물 500 mg(60%)을 수득하였다.

[1911]



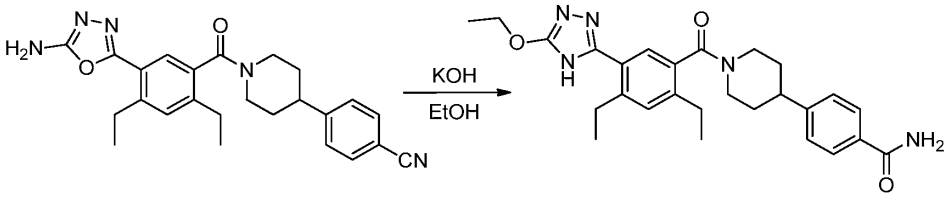
[1912] **화합물 204.7. 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-2,4-다이에틸벤조하이드라지드.** 에탄올(6 mL) 내 화합물 **204.6**(500 mg, 1.05 mmol, 1.00 equiv, 85%)의 용액에 하이드라진 하이드레이트(3 mL)를 첨가하였다. 상기 수득한 용액을 90℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 후에, 상기 혼합물을 진공에서 농축하였다. 상기 잔연물을 20 mL 에틸 아세테이트로 희석하였고, 1×5 mL 브라인로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하였고, 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로서 다이클로로메탄-메탄올(20:1)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해서 정제하였고 노란색 고체로 원하는 화합물 260 mg(55%)을 수득하였다.

[1913]



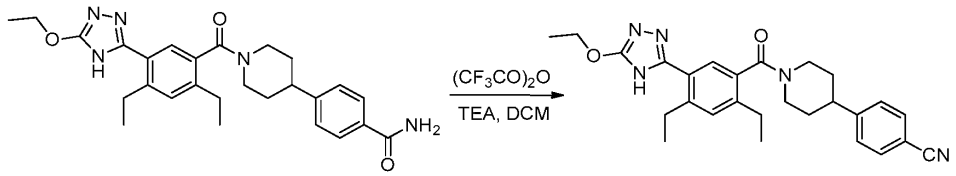
[1914] **화합물 204.8. 4-(1-(5-(5-아미노-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2,4-다이에틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.**

둥근 바닥 플라스크에, 물(2 mL) 및 다이오산(3 mL)의 용매 혼합물 내 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-다이에틸벤조하이드라지드(화합물 **204.7**, 100 mg, 0.220 mmol, 1.00 equiv, 90%)의 용액을 첨가하였다. 탄산수소나트륨(62 mg, 0.740 mmol, 3.00 equiv)을 실온에서 반응 혼합물에 첨가하였고, 5분 동안 교반하였다. BrCN(75 mg, 0.740 mmol, 3.00 equiv)을 실온에서 반응에 첨가하였다. 상기 반응 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였고, 30 mL의 $FeSO_4$(aq., sat.)로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 상기 수득한 혼합물은 격렬하게 교반하고 나서 셀라이트로 여과하고 1 M $FeSO_4$, 물, 및 에틸 아세테이트로 세척하였다. 상기 층을 분리하고 상기 수용상은 2×50 mL 의 에틸아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층은 2×50 mL 의 브라인로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 상기 수득한에 의해서 노란색 고체로 표제 화합물 100 mg(89%)을 수득하였다. 상기 화합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



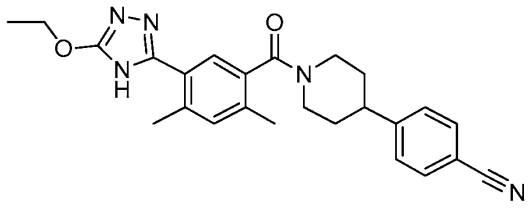
[1915]

[1916] **화합물 204.9. 4-(1-(5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4-다이에틸벤조일)피페리딘-4-일)벤즈아마이드.** 에탄올(10 mL) 내 화합물 **204.8**(100 mg, 0.200 mmol, 1.00 equiv, 85%) 및 수산화칼륨(132 mg, 2.35 mmol, 10.0 equiv)의 혼합물을 하룻밤 동안 85℃로 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 후에, 상기 pH를 아세트산으로 7로 조정하고 상기 수득한 용액을 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 50 mL 에틸 아세트산으로 희석하고, 2×20 mL 브라인로 세척하고, 진공에서 농축하였다. 상기 조 생성물을 진공 오븐에서 건조하였고, 그 전에 실리카겔 컬럼 내 충전하고 다이클로로메탄-메탄올(20:1)로 정제하여 100 mg(85%)의 노란색 고체로 표제 화합물을 수득하였다.



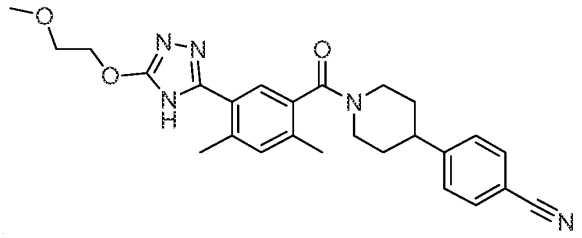
[1917]

[1918] **화합물 204. 4-(1-(5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4-다이에틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 둥근-바닥 플라스크에 다이클로로메탄(10 mL) 내 4-(1-(5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4-다이에틸벤조일)피페리딘-4-일)벤즈아마이드(화합물 **204.9**, 100 mg, 0.170 mmol, 1.00 equiv) 용액을 첨가하였다. 트리에틸아민(170 mg, 1.68 mmol, 8.00 equiv)을 실온에서 반응에 첨가하였고, 0 내지 5℃에서 다이클로로메탄(0.5 mL) 내 $(CF_3CO)_2O$(160 mg, 0.760 mmol, 4.50 equiv)의 용액을 적가하였다. 상기 수득한 용액을 실온에서 첨가로 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 60 mL 에틸 아세테이트로 희석하고 3×20 mL 브라인로 세척하였다. 상기 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 Prep-HPLC로서 추가로 정제하였다(SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um, 0.05% TFA 및 CH_3CN를 포함한 물 (53.0% CH_3CN up to 65.0% in 8 min, up to 100.0% in 2 min, down to 53.0% in 1 min). 상기 순수한 화합물을 포함하고 있는 분획물을 합치고 동결건조하여 흰색 고체의 표제 화합물 50 mg(50%)을 수득하였다. m/z (ES+) 458 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.63 (d, 2H), 7.45-7.30 (m, 4H), 4.89-4.80 (m, 1H, overlapped), 4.36 (q, 2H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.19-2.85 (m, 4H), 2.74-2.56 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.30-1.21 (m, 3H), 1.11 (t, 3H).

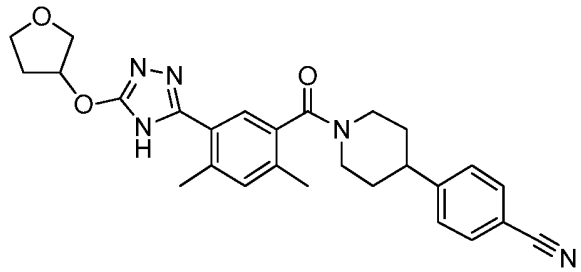


[1919]

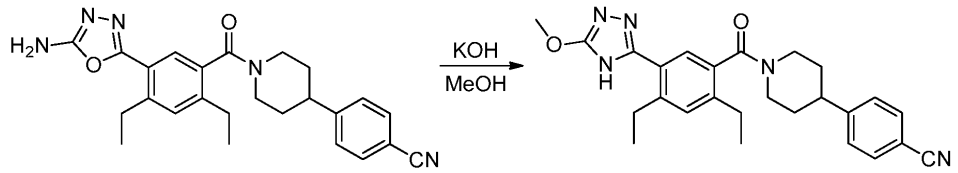
[1920] **화합물 205. 4-(1-(5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4-다이메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준화학 조작 방법 및 4-(1-(5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4-다이에틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 **204**)를 제조하는 방법과 유사한 방법에 의해서 제조하였다. m/z (ES+) 430 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.69 (d, 2H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H, overlapped), 4.42-4.40 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.41 및 2.31 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.77-1.46 (m, 3H), 1.45 (t, 3H).

[1921] 

[1922] **화합물 206. 4-(1-(5-(5-(2-메톡시에톡시)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4-다이메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 방법 및 4-(1-(5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4-다이에틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 **204**)을 제조하는 방법과 유사한 방법에 의해서 제조하였다. m/z (ES+) 460 $(M+H)^+$.

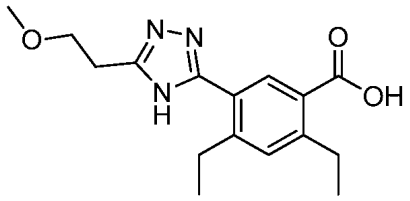
[1923] 

[1924] **화합물 207. 4-(1-(2,4-다이메틸-5-(5-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 방법 및 4-(1-(5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4-다이에틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 **204**)을 제조하는 방법과 유사한 방법에 의해서 제조하였다. m/z (ES+) 472 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.69 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.58-7.37 (m, 3H), 7.30 (br s, 1H), 5.40 (br s, 1H), ~4.9 (1H 물 피크에 의해 부분적으로 흐려짐), 4.08-3.96 (m, 3H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.71-3.58 (m, 1H), 3.33-3.22 (m, 1H), 3.00 (t with fine structure, J=9.0 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.42 & 2.32 (2 singlets, 아미드 회전이성체, Ar-CH_3, 3H), 2.38-2.20 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.93-1.55 (m, 3H).

[1925] 

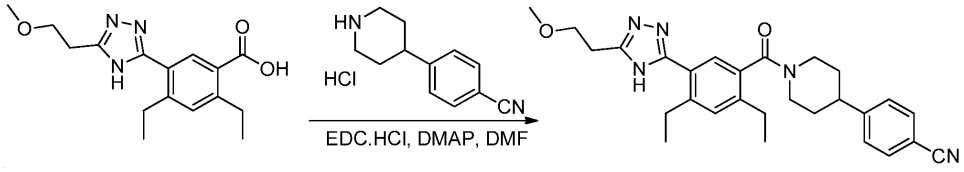
[1926] **화합물 208. 4-(1-(2,4-다이에틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 둥근-바닥 플라스크에 4-(1-(5-(5-아미노-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2,4-다이에틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트라일(화합물 **204.8**, 80.0 mg, 0.150 mmol, 1.00 equiv, 80%) 및 메탄올(10 mL) 내 수산화칼륨(104 mg, 1.85 mmol, 10.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. 상기 수득한 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였고, 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로 다이클로로메탄/메탄올(20:1)의 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 상기 순수생성물(50 mg)을 하기 조건으로 Prep-HPLC로서 더 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; 이동상, 0.05% TFA 및 CH_3CN를 포함한 물 (8분

내 40% CH_3CN에서 64%까지, 1분 내 100%까지, 1분 내 40%로 감소); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 상기 순수한 화합물을 포함하고 있는 분획물을 합치고 동결건조하여 흰색 고체의 표제 화합물 1.7 mg(3%)을 수득하였다. m/z (ES+) 444 (M+H)+. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.63 (d, J=5.7 Hz, 2H), 7.45-7.30 (m, 4H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 4H), 2.72-2.60 (m, 2H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 3H), 1.30-1.25 (m, 3H), 1.11 (t, 3H).



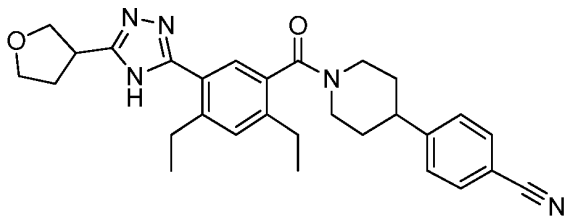
[1927]

[1928] **화합물 209.1. 2,4-다이에틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산.** 상기 표제 화합물을 표준화학적 조작 및 화합물 198.6의 제조에 사용되는 방법과 유사한 방법에 의해서 출발 물질로서 화합물 198.2를 사용하는 대신에 메틸 2,4-다이에틸-5-아이오도벤조산(화합물 204.3)을 사용하여 제조하였다.



[1929]

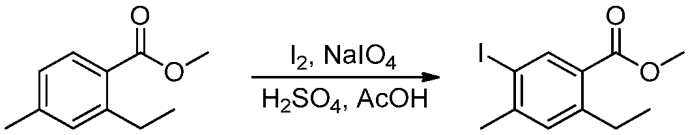
[1930] **화합물 209. 4-(1-(2,4-다이에틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 둥근 바닥 플라스크에, N,N-다이메틸포름아마이드(20 mL) 내 2,4-다이에틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산(화합물 209.1, 300 mg, 0.940 mmol, 1.00 equiv, 95%)의 용액을 첨가하였다. 4-(피레리딘-4-일)벤조나이트릴 하이드로겐클로라이드(화합물 1.5, 243 mg, 1.09 mmol, 1.10 equiv), EDC·HCl(380 mg, 1.98 mmol, 2.00 equiv), 및 4-다이메틸아미노피리딘(240 mg, 1.96 mmol, 2.09 equiv)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 수득한 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였고, 그리고 나서 100 mL의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 상기 유기층은 3×15 mL 브라인로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조하였고 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 조 생성물(300 mg)을 하기 조건으로 Prep-HPLC로서 더 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001 (SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; 이동상, 0.05% TFA 및 CH_3CN를 포함한 물 (8분 내 35% CH_3CN에서 60%까지, 1분 내 100%까지, 1분 내 35%로 감소); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 상기 순수한 화합물을 포함하고 있는 분획물을 합치고 동결건조하여 흰색 고체의 표제 화합물 188 mg(42%)을 수득하였다. m/z (ES+) 472 $(M+H)^+$.



[1931]

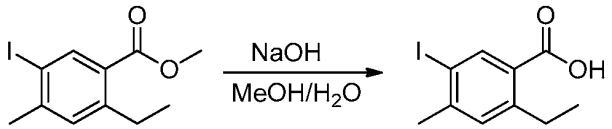
[1932] **화합물 210. 4-(1-2,4-다이에틸-5-(5-(테트라하이드로퓨란-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 상기 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(2,4-다이에틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 209)를 제조하는 사용되는 방법과 유사한 방법으로, 3-메톡시프로판하이드라자이드(화합물 143.1)을 사용하는 대신에 테트라하이드로퓨란-3-카보하이드라자이드(화합물38.2)를 사용하여 제조하였다.

[1933]



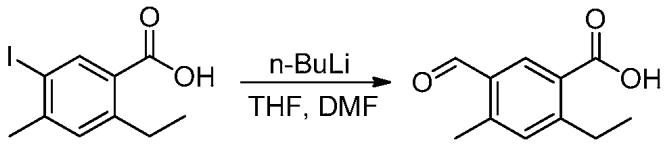
[1934] **화합물 211.2 메틸 2-에틸-5-아이오도-4-메틸벤조산.** 둥근 바닥 플라스크에 AcOH(100 mL) 내 메틸 2-에틸-4-메틸벤조산(화합물**48.1**, 12.5 g, 70.1 mmol, 1.00 equiv) 용액을 첨가하였다. $NaIO_4$(7.51 g, 35.1 mmol, 0.50 equiv) 및 I_2(21.4 g, 84.3 mmol, 1.20 equiv)를 25℃ 부분에서 첨가하였다. 황산(1.60 g, 16.3 mmol, 0.20 equiv)을 25℃에서 적가하여 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 수득한 용액을 오일 배쓰, 110℃에서 12시간 동안 교반하였고, 그리고 나서 주위 온도로 냉각하였다. 상기 반응은 150 mL 의 $Na_2S_2O_3$(aq., sat.)로 퀀칭하였다. 상기 수용상은 2×200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층은 3×300 mL의 탄산수소나트륨(aq.)으로 세척하였고 1×150 mL의 브라인로 세척하였다. 이에 따라서, 노란색 오일형태로 메틸 2-에틸-5-아이오도-4-메틸벤조산 20.0g(94%)을 수득하였다.

[1935]



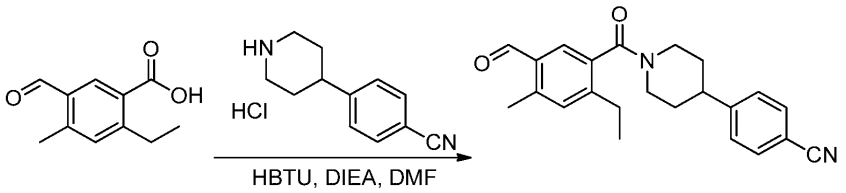
[1936] **화합물 211.3. 2-에틸-5-아이오도-4-메틸벤조산.** 둥근-바닥 플라스크에, 메탄올(40 mL) 내 메틸 2-에틸-5-아이오도-4-메틸벤조산(화합물 **211.2**, 10.0 g, 32.9 mmol, 1.00 equiv)을 첨가하였다. 물(20 mL) 내 NaOH(5.26 g, 132 mmol, 4.00 equiv) 용액을 적가하였다. 40℃에서 12시간 동안 교반한 후에, 상기 유기 용매를 감압 하에 제거하였다. 상기 남아있는 수용액 내 pH는 염산(aq., 6 M)로 4로 조절하고, 2×100 mL의 에틸아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 진공에서 건조하였다. 이에 따라서 흰색 고체의 2-에틸-5-아이오도-4-메틸벤조산 9.30 g(97%)을 제조하였다.

[1937]



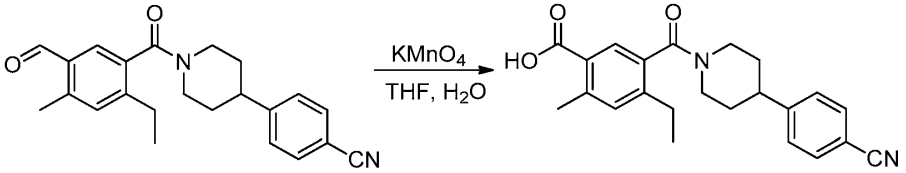
[1938] **화합물 211.4. 2-에틸-5-포밀-4-메틸벤조산.** 질소 하에 -78℃ 테트라하이드로 퓨란(100 mL) 내 2-에틸-5-아이오도-4-메틸벤조산(화합물 **211.3**, 5.00 g, 17.2 mmol, 1.00 equiv)의 교반된 용액에 n-BuLi(17 mL, 2 M in THF, 2.00 equiv)을 적가하였다. -78℃에서 1시간 후에 DMF(7.00 g, 95.8 mmol, 3.00 equiv)를 적가하였다. 상기 수득한 용액을 천천히 가온하여 25℃에 이르게 하고, 조심스럽게 물로 퀀칭하였으며, 그 다음에 HCl(aq., 6 M) 10 mL를 첨가하였다. 상기 수용상은 3×100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층은 무수황산나트륨으로 건조하였고 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로서 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(2:1)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였고 노란색 고체로 2-에틸-5-포르밀-4-메틸벤조산 450 mg(14%)을 수득하였다.

[1939]



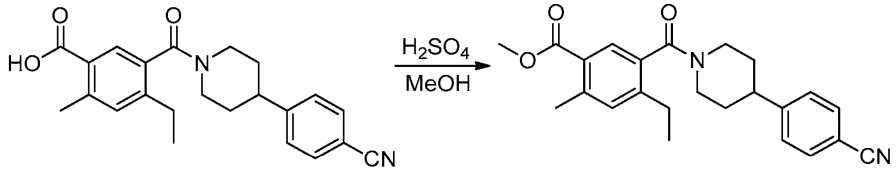
[1940] **화합물 211.5. 4-(1-(2-에틸-5-포르밀-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** N,N-다이메틸포름아마이드(5 mL) 내 2-에틸-5-포르밀-4-메틸벤조산(화합물 **211.4**, 450 mg, 2.34 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 둥근바닥 플라스크에 첨가하였다. DIEA(907 mg, 7.02 mmol, 3.00 equiv) 및 HBTU(1.30 g, 3.43 mmol, 1.50 equiv)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 수득한 용액을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. DIEA(2 mL) 내 4-(피페리딘-4-일)벤조나이트릴 하이드로겐클로라이드(화합물 **1.5**, 624 mg, 2.80 mmol, 1.20 equiv)의 용액을 적가하였다. 상기 반응

용액을 25℃에서 30분 동안 교반하였고, 그리고 나서 20 mL 물로 퀀칭하였다. 상기 수성상은 3×30 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층은 1×50 mL의 브라인로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물은 용리액으로 아세테이트/페트롤륨 에테르(5:1)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 노란색 고체로 표제 화합물 720 mg(85%)을 수득하였다.



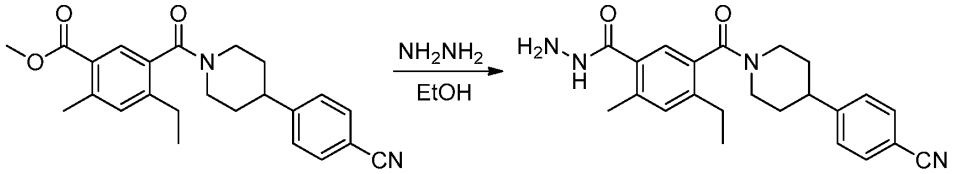
[1941]

[1942] **화합물 211.6. 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-4-에틸-2-메틸벤조산.** 둥근-바닥 플라스크에 테트라하이드로퓨란(20 mL) 내 4-(1-(2-에틸-5-포르밀-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 211.5, 720 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. 물(20 mL) 내 $KMnO_4$(640 mg, 4.05 mmol, 2.00 equiv) 용액을 적가하였다. 상기 수득한 용액은 60℃에서 15시간 동안 교반하였고, 물 배쓰에서 실온으로 냉각하였다. 상기 고체를 여과하여 제거하였다. 상기 여과액을 3×30 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층은 무수 황산나트륨으로 건조하였고 진공에서 농축하였다. 이에 따라서, 노란색 옅은 고체로 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-4-에틸-2-메틸벤조산 600 mg(80%)을 수득하였다.



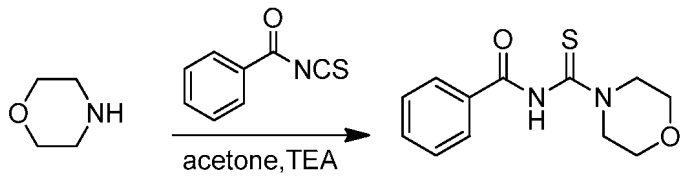
[1943]

[1944] **화합물 211.7. 메틸 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-4-에틸-2-메틸벤조산.** 메탄올(30 mL) 내 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-4-에틸-2-메틸벤조산 용액을 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 여기에 황산(500 mg, 5.10 mmol, 3.20 equiv)을 적가하였다. 상기 수득한 용액을 60℃에서 15시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후에, 상기 혼합물을 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 H_2O 20 mL로 희석하였다. 상기 수용상은 3×20 mL 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층은 무수 황산나트륨으로 건조하였고 진공에서 농축하였다. 이에 따라서, 노란색 오일로 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-4-에틸-2-메틸벤조산 500 mg(80%)을 수득하였다.



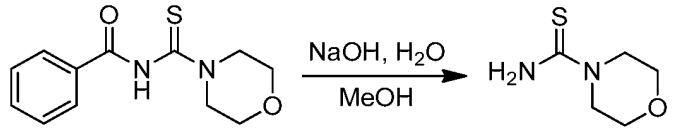
[1945]

[1946] **화합물 211.8 5-(4-(4-싸이아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-4-에틸-2-메틸벤조하이드라자이드.** 에탄올(20 mL) 내 둥근 바닥 플라스크에 메틸 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-4-에틸-2-메틸벤조산(211.7, 500 mg, 1.28 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 하이드라진(4 mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응 용액을 80℃에서 15시간 동안 교반하였고, 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 상기 수성 층은 에틸 아세테이트(2×)로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층은 무수 황산나트륨으로 건조하였고 진공에서 농축하여 옅은 노란색 고체로 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-4-에틸-2-메틸벤조하이드라자이드 400 mg(80%)를 수득하였다.



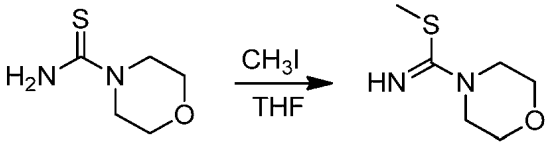
[1947]

[1948] **화합물 211.9 N-(몰폴린-4-카르보노티오일)벤즈아마이드.** 비활성 질소로 퍼징하고 유지한 50-mL 삼구 둥근-바닥 플라스크에, 아세톤(10 mL) 내 몰폴린(1.00 g, 11.5 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. TEA(1.74 g, 17.2 mmol, 1.50 equiv)를 반응에 첨가하였고, 25℃에서 30분 동안 수득한 용액을 교반하였다. 벤조일 아이소티오시아네이트(1.87 g, 11.5 mmol, 2.00 equiv)를 0℃에서 반응에 적가하였다. 상기 수득한 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 2×30 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 결합되 유기층을 건조하였고(Na_2SO_4), 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:10-1:3)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였고 노란색 고체로 N-(몰폴린-4-카르보노티오일)벤즈아마이드 2.30 g(80%)를 수득하였다.



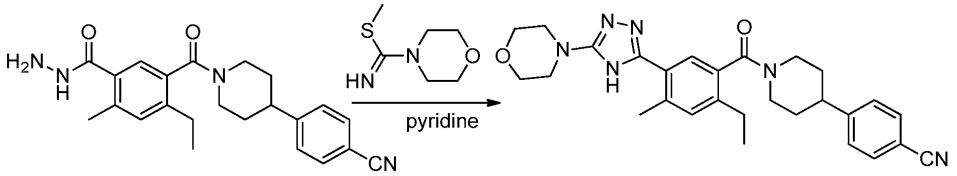
[1949]

[1950] **화합물 211.10. 몰폴린-4-카보티오아마이드.** 메탄올(20 mL) 내 N-(몰폴린-4-카르보노티오일)벤즈아마이드의 용액(화합물 **211.9**, 3.00 g, 12.0 mmol, 1.00 equiv)을 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 물(20 mL) 내 수산화나트륨(1.44 g, 36.0 mmol, 3.00 equiv)을 반응에 첨가하였다. 상기 반응 용액을 60℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 후에, 감압 하에 상기 유기 용매를 제거하였다. 상기 잔여물을 2×20 mL의 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:1)의 2×20 mL로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층은 무수 황산나트륨으로 건조하였고 진공에서 농축하였다. 이에 따라서, 노란색 고체로 몰폴린-4-카보티오아마이드 430 mg(25%)를 수득하였다.



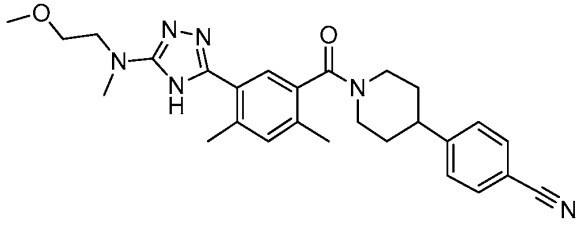
[1951]

[1952] **화합물 211.11. 4-(메틸설파닐)카르복스이미도일몰폴린.** 테트라하이드로퓨란(10 mL) 내 몰폴린-4-카르보티오아마이드(화합물 **211.10**, 430 mg, 2.94 mmol, 1.00 equiv) 및 아이오도메탄(1.25 g, 8.81 mmol, 3.00 equiv) 의 용액을 25℃에서 4시간 동안 교반하였고, 그리고 나서 진공으로 농축하였다. 이에 따라서, 노란색 고체로 4-(메틸설파닐)카르복스이미도일몰폴린 471 mg(100%)을 수득하였다.

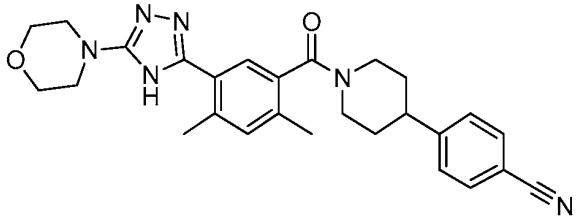


[1953]

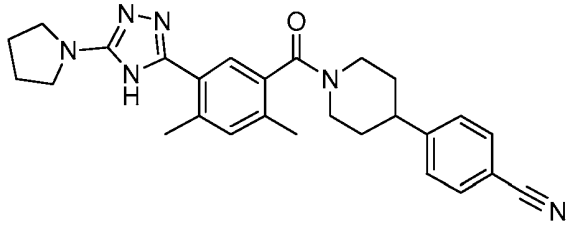
[1954] **화합물 211. 4-(1-(2-에틸-4-메틸-5-(5-모르폴리노-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 20-mL 봉인된 튜브에 피리딘(10 mL) 내 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-4-에틸-2-메틸벤조하이드라자이드(화합물 **211.8**, 225 mg, 0.580 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. 4-(메틸설파닐)카르복스이미도일몰폴린(화합물 **211.8**, 225 mg, 0.580 mmol, 1.00 equiv)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 수득한 용액을 블라스트 쉴드 뒤에서 100℃에서 3일 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 상기 혼합물을 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 클로로포름/메탄올(30:1)을 용리액으로서 사용하여 정제하였다. 상기 조 생성물(~100 mg)을 하기 조건으로 Prep-HPLC로서 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, Xbridge Prep C18, 5 um, 19*150 mm; 이동상, 0.03% NH_3H_2O 및 CH_3CN를 포함한 물 (8분 내 32% CH_3CN에서 55%까지, 2분 내 100%까지, 1분 내 32%로 감소); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 상기 순수한 화합물을 포함하고 있는 분획물을 합치고 동결건조하여 흰색고체로 표제 화합물 67.7 mg(24%)을 수득하였다. m/z (ES+) 485 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.69 (d, 2H), 7.49-7.31 (m, 4H), 4.90-4.80 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.79-3.65 (m, 1H), 3.60-3.41 (m, 4H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 3H), 1.33-1.30 (m, 3H).

[1955] 

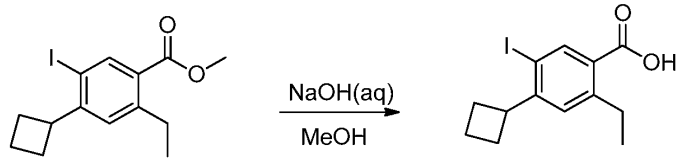
[1956] **화합물 212. 4-(1-(5-(5-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4-다이메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 상기 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-2-에틸-4-메틸-5-(5-모르폴리노-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 211)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 473 $(M+H)^+$.

[1957] 

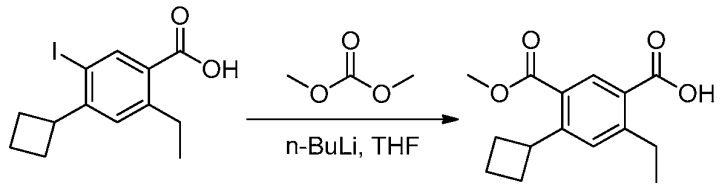
[1958] **화합물 213. 4-(1-(2,4-다이메틸-5-(5-모르폴리노-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 상기 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-2-에틸-4-메틸-5-(5-모르폴리노-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 211)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 471 $(M+H)^+$.

[1959] 

[1960] **화합물 214. 4-(1-(2,4-다이메틸-5-(5-(피롤리딘-1-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-2-에틸-4-메틸-5-(5-모르폴리노-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 211)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 455 $(M+H)^+$.

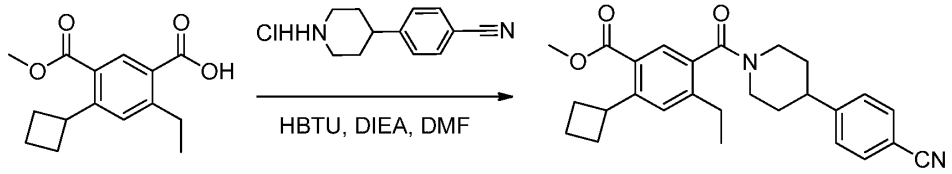
[1961] 

[1962] **화합물 215.3. 4-사이클로부틸-2-에틸-5-아이오도벤조산.** 둥근-바닥 플라스크에, 메탄올(100 mL) 내 메틸 4-사이클로부틸-2-에틸-5-아이오도벤조산(화합물 181.4, 10.3 g, 30.0 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. 물(10 mL) 내 수산화나트륨(3.60 g, 3.00 equiv) 용액을 교반된 반응 혼합물에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후에, 감압 하에 휘발물질들은 제거되었다. 상기 남아있는 혼합물 수용액의 pH는 HCl(aq., 1 M)를 사용하여 ~4로 조정하였다. 상기 수득한 침전물을 여과하여 모으고 건조하여 흰색 고체의 4-사이클로부틸-2-에틸-5-아이오도벤조산 9.00 g(91%)을 수득하였다.



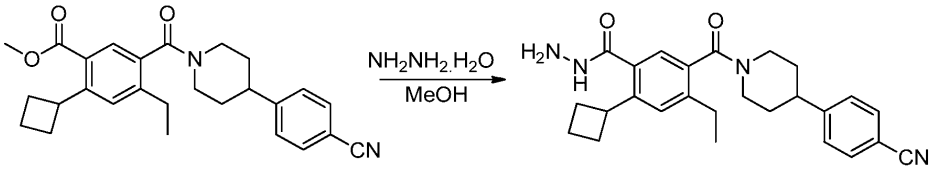
[1963]

[1964] **화합물 215.4. 4-사이클로부틸-2-에틸-5-(메톡시카보닐)벤조산.** THF(40 mL) 내 4-사이클로부틸-2-에틸-5-아이오도벤조산(화합물 **215.3**, 3.30 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv)의 용액에 질소 대기 조건에서 -78℃에서 적가하여 n-BuLi(2.5 M, 9.50 mL, 2.38 equiv)을 첨가하였다. 상기 용액을 동일한 온도에서, 다른 20분 동안 교반하였고 테트라하이드로퓨란(2 mL) 내 적가하여 다이메틸 탄산염(2.70 g, 30.0 mmol, 3.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 온도는 천천히 상스하여 25℃가 되게 하고, 1시간 동안 교반시켰으며, 50 mL 물로 천천히 퀀칭 하였다. 상기 pH는 HCl(aq., 1 M)로 ~4로 조절하였고 상기 수득한 혼합물은 100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층은 무수황산나트륨으로 건조하였고 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로서 에틸아세테이트/페트롤륨 에테르(1:3)인 실리카 겔 크로마토 그래피에 의해서 정제하고 흰색 고체의 원하는 물질 1.80 g(69%)을 수득하였다.



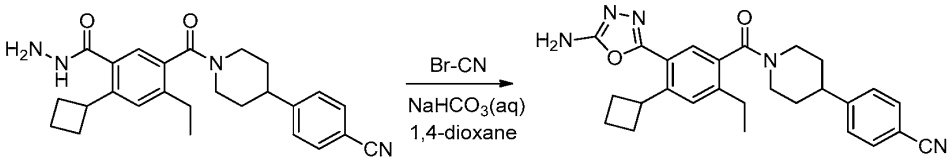
[1965]

[1966] **화합물 215.5. 메틸 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로부틸-4-에틸벤조산.** 둥근-바닥 플라스크에 N,N-다이메틸포름아마이드(10 mL) 내 4-사이클로부틸-2-에틸-5-(메톡시카르보닐)벤조산(화합물 **215.4**, 1.15 g, 4.38 mmol, 1.00 equiv), 4-(피페리딘-4-일)벤조나이트릴 하이드로겐클로라이드(화합물 **1.5**, 1.07 g, 4.80 mmol, 1.10 equiv), HBTU(2.50 g, 6.59 mmol, 1.50 equiv), 및 DIEA(1.07 g, 8.28 mmol, 3.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. 상기 수득한 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 20 mL 물을 첨가하여 퀀칭하였다. 상기 수득한 혼합물을 2×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하였고 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:3)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 노란색 고체로 메틸 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로부틸-4-에틸벤조산을 수득하였다.



[1967]

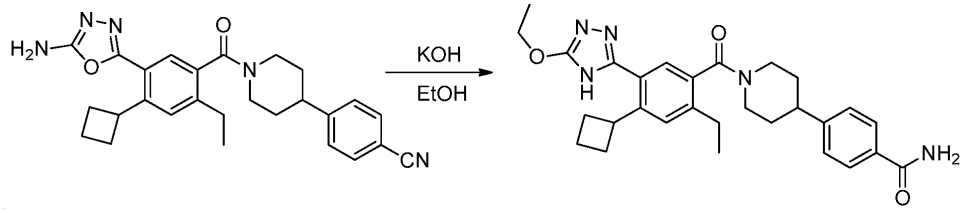
[1968] **화합물 215.6. 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로부틸-4-에틸벤조하이드라자이드.** 메탄올(20 mL) 내 (메틸 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로부틸-4-에틸벤조산(화합물 **215.5**, 2.15 g, 4.99 mmol, 1.00 equiv)의 용액에 하이드라진 하이드레이트(80%, 15 mL) 회분식으로 첨가되었다. 상기 반응을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후에, 상기 혼합물을 감압조건으로 농축하였다. 상기 잔여물을 다이클로로메탄(2×100 mL)으로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하였고, 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 다이클로로메탄/메탄올(100:1)로 실리카 겔 크로마토 그래피에 의해서 정제하여 분홍색을 띠는 고체로 원하는 생성물 1.13 g(53%)을 수득하였다.



[1969]

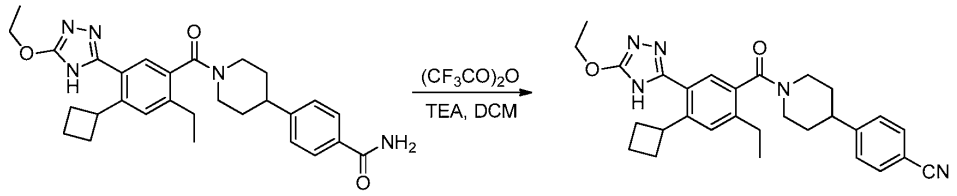
[1970] **화합물 215.7. 4-(1-(5-(5-아미노-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-4-사이클로부틸-2-에틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조**

나이트릴. 1,4-다이옥산(10 mL) 내 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로부틸-4-에틸벤조하이드라자이드(화합물 **215.6**, 600 mg, 1.39 mmol, 1.00 equiv)의 용액에 탄산수소나트륨(350 mg, 4.17 mmol, 1.00 equiv)의 수용액 10 mL를 첨가하였다. 시아노겐 브로마이드(220 mg, 2.08 mmol, 1.50 equiv)를 적가하여 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 25℃에서 교반하였고 $FeSO_4$(aq., sat.)의 20 mL로 퀀칭하였고 DCM으로 희석하였다. 상기 반응 혼합물을 격렬하게 교반하였고 그리고 나서 셀라이트로 여과하고 1 M $FeSO_4$, 물, 및 에틸 아세테이트로 여과하였다. 상기 층을 분리하고 상기 수용상을 2×50 mL의 DCM 으로 추출하였다. 상기 결합한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하였고, 진공에서 농축하였다. 이에 따라서 아이보리색의 고체로 4-(1-5-(5-아미노-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-4-사이클로부틸-2-에틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴 600 mg(95%)을 수득하였다.



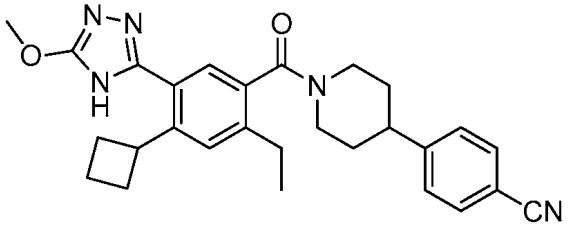
[1971]

[1972] **화합물 215.8. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-에틸벤조일)피페리딘-4-일)벤즈아마이드.** 비활성 질소로 퍼징하고 유지한 10-mL 봉인된 튜브에, 에탄올(5 mL) 내 4-(1-(5-(5-아미노-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-4-사이클로부틸-2-에틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 **215.7**, 228 mg, 0.500 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. 그 다음 수산화칼륨(280 mg, 4.99 mmol, 10.0 equiv)을 나누어 첨가하였다. 상기 수득한 용액을 블라스트 쉴드의 뒤에서 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후에, 상기 용액을 15 mL 물을 첨가하여 퀀칭하고 2×20 mL 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층은 무수 황산나트륨으로 건조하였고 진공에서 농축하였다. 이에 따라서 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-에틸벤조일)피페리딘-4-일)벤즈아마이드 200 mg(80%)를 노란색 고체로 수득하였다.



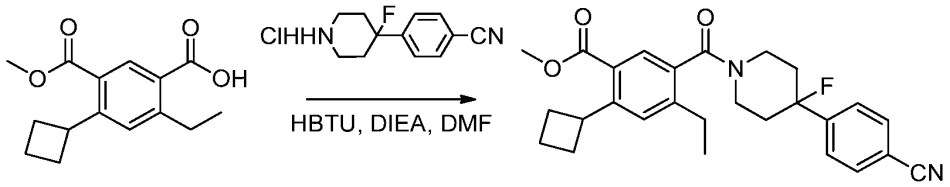
[1973]

[1974] **화합물 215. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-에킬벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 둥근-바닥 플라스크에 다이클로로메탄(5 mL) 내 화합물 **215.8**(251 mg, 0.500 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. 이 다음에 교반와 함께$(CF_3CO)_2O$(158 mg, 1.50 equiv)를 적가하였다. 트리에틸아민(101 mg, 1.00 mmol, 2.00 equiv)을 교반과 함께 적가하였다. 상기 수득한 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였고, 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로서 다이클로로메탄/메탄올(20:1)로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 상기 조 생성물(120 mg)을 하기 조건으로 Prep-HPLC로서 더 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001 (SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; 이동상, 0.05% TFA 및 CH_3CN를 포함한 물(54.0% CH_3CN up to 64.0% in 6 min, up to 100.0% in 1 min, down to 54.0% in 1 min); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 상기 순수한 화합물을 포함하고 있는 분획물을 합치고 동결건조하여 흰색 고체의 표제 화합물 60 mg(25%)을 수득하였다. m/z (ES+) 484 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.64 (d, 2H), 7.45-7.21 (m, 4H), 4.37 (q, 2H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.76-2.61 (m, 2H), 2.15-2.12 (m, 2H), 2.07-1.92 (m, 4H), 1.80-1.68 (m, 4H), 1.35 (t, 3H), 1.29-1.20 (m, 3H).



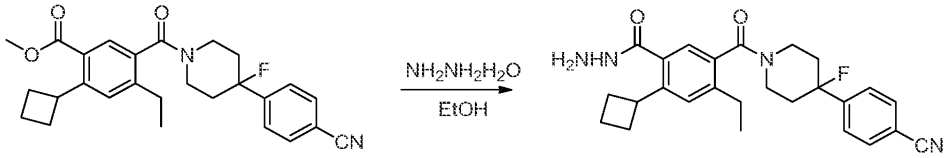
[1975]

[1976] **화합물 216. 4-(1-(4-사이클로부틸-2-에틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-에틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 **215**)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 470 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.64 (d, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.32 및 7.21 (2 singlets, 아미드 회전이성체, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 2H), 2.98 (app t, 2H), 2.76-2.61 (m, 2H), 2.17-1.89 (m, 6H), 1.80-1.64 (m, 4H), 1.32-1.20 (m, 3H).



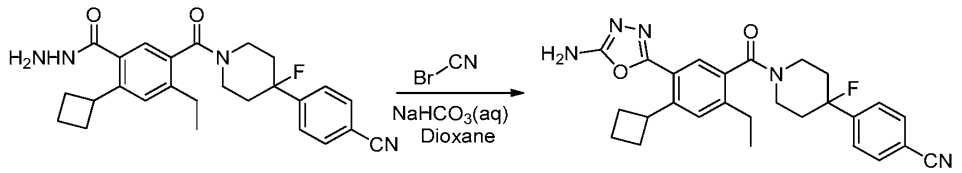
[1977]

[1978] **화합물 217.1. 메틸 5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로부틸-4-에틸벤조산.** N,N-다이메틸포름아마이드(5 mL) 내 4-사이클로부틸-2-에틸-5-(메톡시카르보닐)벤조산(화합물 **215.4**, 70.0 mg, 0.270 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. HBTU(210 mg, 0.550 mmol, 2.07 equiv), DIEA(150 mg, 1.16 mmol, 4.35 equiv)를 0℃에서 반응 혼합물에 첨가하였고 30분동안 교반하였다. 이 다음으로 4-(4-프푸오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴 하이드로겐클로라이드(화합물 **11.2 HCl 염**, 80.0 mg, 0.330 mmol, 1.20 equiv)을 첨가하였다. 수득한 용액을 25℃에서 15시간 동안 교반하였고 얼음-물 20 mL로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 2×50 mL 로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 1×50 mL의 브라인로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조하였고, 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로서 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:100-1:5)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였고 흰색 고체의 메틸 5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로부틸-4-에틸벤조산 100 mg(84%)을 수득하였다.



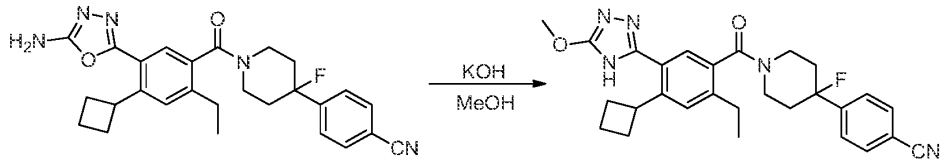
[1979]

[1980] **화합물 217.2. 5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로부틸-4-에틸벤조하이드라자이드.** 둥근-바닥 플라스크에 에탄올(40 mL) 내 메틸 5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로부틸-4-에틸벤조산(화합물 **217.1**, 1.10 g, 2.45 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. 하이드라진 하이드레이트(20 mL)를 반응 혼합물에 첨가하였고, 15시간 동안 80℃에서 반응을 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후에, 상기 혼합물을 진공에서 농축하였고 50 mL의 H_2O로 희석하였다. 상기 수득한 혼합물을 3×50 mL의 다이클로로메탄으로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층은 2×50 mL의 브라인로 세척하였고, 무수 황산으로 건조하였고, 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:1-1:0)을 용리액으로하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였고 흰색 고체의 5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로부틸-4-에틸벤조하이드라자이드 900 mg(82%)를 수득하였다.



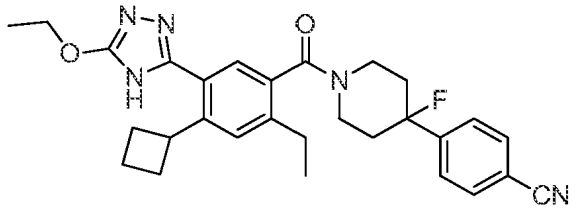
[1981]

[1982] **화합물 217.3. 4-(1-(5-(5-아미노-1,3,4-옥스다이아졸-2-일)-4-사이클로부틸-2-에틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 1,4-다이옥산(10 mL)에 5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로부틸-4-에틸벤조하이드라자이드(화합물 **217.2**, 450 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 물(10 mL) 내 탄산수소나트륨(252 mg, 3.00 mmol, 2.99 equiv) 및 BrCN(128 mg, 1.21 mmol, 1.20 equiv)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 수득한 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였고, 그리고 나서 $FeSO_4$(aq., sat.) 30 mL로 퀀칭하였고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 상기 수득한 혼합물을 격렬하게 교반하였고 그리고 나서 셀라이트로 여과하고 1 M $FeSO_4$, 물, 및 에틸 아세테이트로 세척하였다. 상기 층을 분리하고 상기 수용상은 2×50 mL의 에틸아세테이트로 추출하였다. 상기 결합된 유기층은 2×50 mL 브라인로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조하였고, 진공에서 농축하였다. 상기 수득한에 따라서, 밝은 갈색 고체로 4-(1-(5-(5-아미노-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-4-사이클로부틸-2-에틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴 400 mg(84%)을 수득하였다.



[1983]

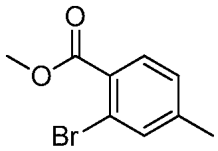
[1984] **화합물 217. 4-(1-(4-사이클로부틸-2-에틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 비활성 질소로 퍼징하고 유지한 둥근-바닥 플라스크에, 메탄올(20 mL) 내 4-(1-(5-(5-아미노-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-4-사이클로부틸-2-에틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 **217.3**, 200 mg, 0.420 mmol, 1.00 equiv)을 첨가하였다. 수산화칼륨(237 mg, 4.22 mmol, 10.0 equiv)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 수득한 용액을 70℃에서 15시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후에, 상기 유기 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔여물을 30 mL의 H_2O로 여과하였고, 2×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 결합한 유기층을 2×50 mL의 브라인로 세척하였고 무수 황산나트륨으로 건조하고 진공에서 농축하였다. 조 생성물(50 mg)을 하기 조건으로 Prep-HPLC로서 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; 이동상, 0.05% TFA 및 CH_3CN를 포함한 물 (49.0% CH_3CN up to 63.0% in 8 min, up to 100.0% in 1 min, down to 49.0% in 1 min); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 상기 순수한 화합물을 포함하고 있는 분획물을 합치고 동결건조하여 흰색으로서 표제 화합물 20 mg(10%)을 수득하였다. m/z (ES+) 488 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.72 (d, 2H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.39-7.25 (m, 2H), 4.85-4.78 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 4H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.26-1.84 (m, 10H), 1.45-1.27 (m, 3H).



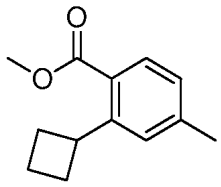
[1985]

[1986] **화합물 218. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-에틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 방법 및 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-에틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 **215**)의 제조에 사용된것과 유사한 방법으로 화합물 **1.5**를 사용하는 대신에 화합물 **11.2 HCl 염**을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 502 $[M+H]^+$, 543 $[M+CH_3CN+H]^+$.

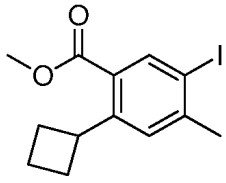
^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.73 (d, 2H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.39-7.26 (m, 2H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.22-1.86 (m, 10H), 1.41 (t, 3H), 1.35-1.20 (m, 3H).

[1987] 

[1988] **화합물 219.1 메틸 2-브로모-4-메틸벤조산.** MeOH(50 ml)에 2-브로모-4-메틸벤조산(10 g)의 용액을 0℃에서 농축된 황산(10 ml)를 적가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 70℃에서 가열하였다. 주위 온도로 냉각한 후에, 상기 메탄올을 감압조간에서 제거하였다. 상기 잔여물을 얼음-물(100 ml)에 넣었다. 상기 혼합물을 EtOAc(×2)로 추출하였다. 상기 결합된 유기층을 $NaHCO_3$(aq. sat. Note: gas evolution)로 세척하였고, 브라인로 세척하였고, $MgSO_4$로 건조하고, 여과하고, 깨끗한 오일로 생성물을 얻기 위해서 농축하였다. 수율: 10.5 g, 99%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.73 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

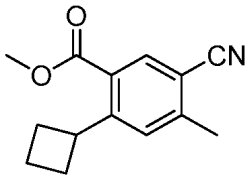
[1989] 

[1990] **화합물 219.2 메틸 2-사이클로부틸-4-메틸벤조산.** 사이클로부틸아연(II) 브로마이드(50 ml, 0.5M in THF, 25.0 mmol)를 메틸-2-브로모-4-메틸벤조산(219.1, 5.0 g, 21.8 mmol)의 혼합물 및 $PdCl_2$(dppf)CH_2Cl_2(1.78 g, 2.20 mmol)에 첨가하였다. 상기 혼합물의 가스를 제거하고 상기 플라스크에 풍선을 통해서 아르곤을 채웠다. 24시간 동안 아르곤 하에서 상기 혼합물을 65℃에서 가열한 후에, 0℃로 냉각하였고, 물(10 ml)로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 EtOAc(200 ml)로 희석하고, 물로 세척한 후에 브라인로 세척하였다. EtOAc 층을 건조(Na_2SO_4)하고, 농축하고, 그리고 컬럼 (실리카겔) 크로마토그래피(헥산:EtOAc 30:1 에서 20:1)를 사용하여 정제하였다. 수율: 3.6 g, 81%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.68 (d, 1H), 7.23-7.17 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.16-1.96 (m, 3H), 1.80 (m, 1H).

[1991] 

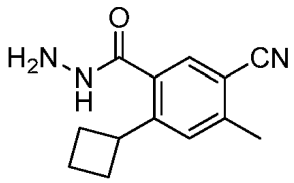
[1992] **화합물 219.3 메틸 2-사이클로부틸-5-아이오도-4-메틸벤조산**

[1993] 0℃ 농축된 황산 (100 ml)에서 N-아이오도석신이미드 (5.25 g, 23.3 mmol)를 메틸 2-사이클로부틸-4-메틸벤조산 (219.2, 4.77 g, 23.3 mmol) 용액에 나누어 첨가하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 0℃에서 교반한 후에 매우 진하게 바뀌었다. 상기 혼합물을 0℃에서 다시 냉각하고 MeOH(100 ml)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 60℃에서 가열하였다. 상기 메탄올은 감압 하에 제거하고 잔여물에 얼음물(200 ml)을 부었다. 상기 혼합물을 EtOAc(2×)로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 엄수로 세척하고, aq. 1N $NaHCO_3$로 세척하고, 건조하였고 (Na_2SO_4), 농축하였다. 상기 잔여물을 컬럼(실리카 겔)크로마토그래피(헥산: EtOAc 30:1 에서 20:1)를 사용하여 정제하였다. 수율: 5.0 g, 깨뜩한 오일, 65%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.19 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.48-2.44 (s, 3H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.13-1.92 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H).



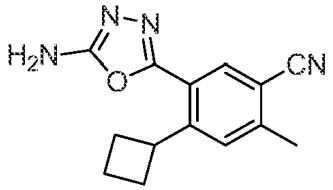
[1994]

[1995] **화합물 219.4 메틸 5-시아노-2-사이클로부틸-4-메틸벤조산.** DMF(50 ml) 내에 메틸-2-사이클로부틸-5-아이오도-4-메틸벤조산(219.3, 3.0 g, 9.1 mmol), $Zn(CN)_2$(2.3 g, 19.6 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(0.55 g, 0.47 mmol)의 혼합물을 가스를 제거하고 풍선을 통해서 아르곤을 플라스크에 채워넣었다. 상기 혼합물을 아르곤하에서 하룻밤 동안 100℃에서 가열하였다. 주위 온도로 냉각한 후에, 상기 반응을 농축된 aq. $FeSO_4$(20 ml)로 퀀칭하고 EtOAc(200 ml)로 희석하였다. 상기 혼합물을 격렬하게 교반하였으며 셀라이트를 통해서 여과하였고 1 M $FeSO_4$, 물 및 에틸아세테이트로 세척하였다. 상기 층은 분리되었고 상기 수용상은 에틸아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층은 브라인로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하였다. 상기 잔여물을(헥산:EtOAc 30:1 에서 20:1)의 컬럼 (실리카 겔) 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 수율: 2.0 g, 96%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.03 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.26-4.13 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.46-2.32 (m, 2H), 2.16-1.98 (m, 3H), 1.90-1.78 (m, 1H).



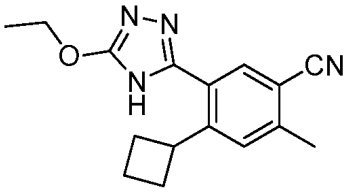
[1996]

[1997] **화합물 219.5. 5-시아노-2-사이클로부틸-4-메틸벤조하이드라자이드.** 실온에서 에탄올(10 ml) 내 메틸 5-시아노-2-사이클로부틸-4-메틸벤조산(219.4, 2.0 g, 8.73 mmol) 용액에 무수 하이드라진(2 ml, 초과량)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 90℃에서 하룻밤 동안 가열하였다. 주위 온도로 냉각한 후에, 상기 혼합물을 물(60 ml) 및 EtOAc(200 ml) 사이에서 분리하였다. 상기 EtOAc 층을 물(×2)로 세척하고, 브라인로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 흰색 고체의 생성물을 수득하기 위해서 농축하였다. 수율:1.9 g, 95%. m/z (ES+) 230 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.91 (br, 1H), 4.08 (br, 2H), 3.89 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 3H), 2.42-2.28 (m, 2H), 2.18-1.98 (m, 3H), 1.91-1.78 (m, 1H).



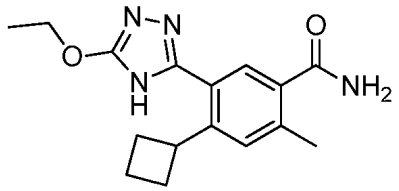
[1998]

[1999] **화합물 219.6. 5-(5-아미노-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-4-사이클로부틸-2-메틸벤조나이트릴.** 표제 화합물(0.55 g, 흰색 고체, 100%)을 화합물 **217.3**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였고 화합물 **217.2** 대신 화합물 **219.5**(0.50 g)를 사용하였다. m/z (ES+) 255 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.93 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.10 (br, 2H), 4.38 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.17-1.98 (m, 3H), 1.91-1.79 (m, 1H).



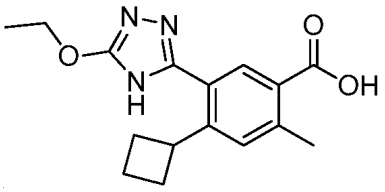
[2000]

[2001] **화합물 210.7. 4-사이클로부틸-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조나이트릴.** 에탄올(40 ml) 내 5-(5-아미노-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-4-사이클로부틸-2-메틸벤조나이트릴(219.6, 0.5 g, 2.0 mmol) 용액에 KOH(1.11 g, 20.0 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 하룻밤 동안 85℃에서 가열하였다. 주위 온도로 냉각한 후에, 상기 혼합물을 0℃에서 1N HCl로 pH 7로 중성화하였고, EtOAc(×2)로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고 농축하였다. 상기 잔여물을 컬럼 (실리카 겔) 크로마토그래피 (헥산:EtOAc 1:1에서 EtOAc)를 사용하여 정제하였다. 수율:0.2 g, 흰색 고체, 34%. m/z (ES+) 283 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.84 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.19-4.10 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.11-1.95 (m, 3H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.45 (t, 3H).



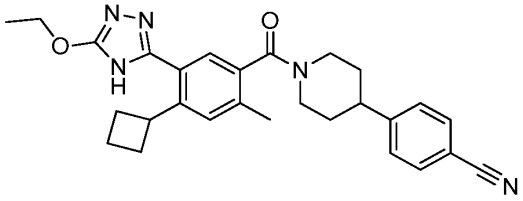
[2002]

[2003] **화합물 219.8. 4-사이클로부틸-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤즈아마이드.** 에탄올(10 ml)내 4-사이클로부틸-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조나이트릴(219.7, 0.15 g, 0.53 mmol)의 용액에 NH_4OH(0.18 ml, 2.66 mmol, 14.8 N in H2O)를 첨가하였고 그 후에 H_2O_2(1.8 ml, 26.6 mmol, 50% in H_2O)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 하룻밤동안 실온으로 교반하였다. 상기 혼합물을 0℃에서 냉각하고 1N $Na_2S_2O_3$ 용액(26 ml)으로 조심스럽게 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 EtOAc(×2)로 추출하고 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 상기 여과액을 prep-TLC(CH_2Cl_2 내 5% MeOH)로 정제하였다. 수율: 0.1 g, 흰색 고체, 62.5%. m/z (ES-) 299 $(M-H)^+$.



[2004]

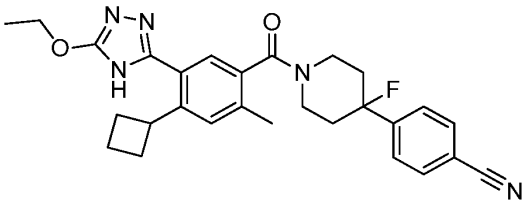
[2005] **화합물 219.9. 4-사이클로부틸-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산.** TFA(5 ml) 내 4-사이클로부틸-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤즈아마이드(219.8, 0.1 g, 0.33 mmol)의 용액에 0℃에서 $NaNO_2$(0.046 g, 0.66 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반한 하고 그 다음에 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 상기 잔여물을 EtOAc 및 브라인로 구분하였다. 상기 수용층은 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기층을 건조하였고(Na_2SO_4), 깨끗한 오일을 수득하기 위해서 농축하였다. 수율: 0.1 g, 100%. m/z (ES-) 300 $(M-H)^+$.



[2006]

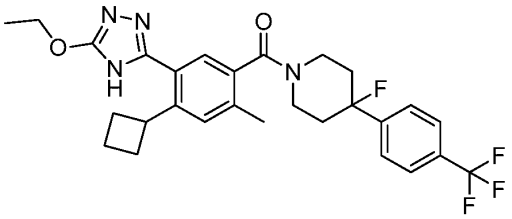
[2007] **화합물 219. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** N,N-다이메틸포름아마이드(3 mL) 내 4-사이클로부틸-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산(화합물 **219.9**, 40 mg, 0.13 mmol), DIEA(0.07 ml, 0.39 mmol), HOBT(34 mg, 0.19 mmol, with 20% 물), EDCI(38 mg, 0.19 mmol), 및 4-(피페리딘-4-일)벤조나이트릴 하이드로겐클로라이드(화합물 **1.5**, 36 mg, 0.16 mmol)을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 50 mL 에틸 아세테이트로 희석하고 2×20 mL 브라인로 세척하였다. 상기 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 상기 잔여물을 실리카

겔 prep-TLC plate로 에틸 아세테이트/헥산(1:1)을 사용하여 전개하여 흰색 고체로 표제 화합물 0.1 g(68%)을 수득하였다. m/z (ES+) 470 $(M+H)^+$.



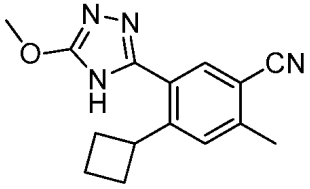
[2008]

[2009] **화합물 220. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 상기 표제 화합물을 표준 화학적 분석 및 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 219)의 제조에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여, 화합물 1.5를 사용하는 대신에 화합물 **11.2 HCl 염**을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 488 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.10 (br s, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.42 & 7.33 (2 singlets, 아미드 회전이성체, Ar-H, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.86 (br d, J=11.2 Hz, 1H), 4.41 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.17-4.03 (m, 1H), 3.61-3.38 (m, 2H), 3.29-3.14 (m, 1H), 2.46-1.70 (m, 13H), 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3H).



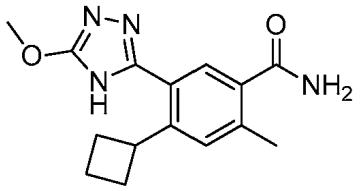
[2010]

[2011] **화합물 221. (4-사이클로부틸-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(4-플루오로-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)메타논.** 상기 표제 화합물을 표준 화학적 분석 및 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 219)의 제조에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 531$(M+H)^+$.



[2012]

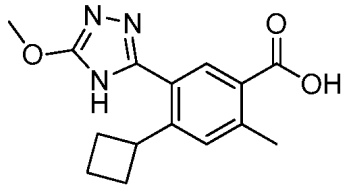
[2013] **화합물 222.1. 4-사이클로부틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조나이트릴.** 상기 표제 화합물을 표준 화학적 분석 및 4-사이클로부틸-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조나이트릴(화합물 219.7)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였고, 단 용매로서 EtOH 대신에 MeOH을 사용하였다. m/z (ES+) 269$(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.96 (br, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.15-4.05 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.31-2.16 (m, 2H), 2.14-1.89 (m, 3H), 1.87-1.71 (m, 1H).



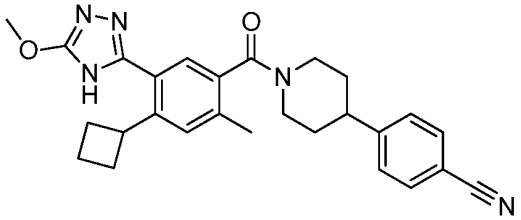
[2014]

[2015] **화합물 222.2 4-사이클로부틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤즈아마이드.** 상기 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-사이클로부틸-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤즈아마이드(화합물 219.8)

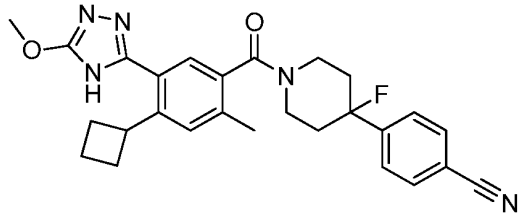
의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여, 단 화합물 219.7 대신에 화합물 222.1을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 287$(M+H)^+$. $_1$H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.50 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95-4.05 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.23-2.11 (m, 2H), 2.11-1.88 (m, 3H), 1.83-1.71 (m, 1H).

[2016] 

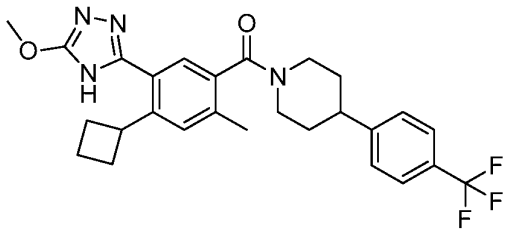
[2017] **화합물 222.3 4-사이클로부틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산.** 상기 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-사이클로부틸-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산(화합물 219.9)의 제조에 사용되는 것과 유사한 방법을 사용하여 화합물 219.8 대신에 화합물 222.2를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 287 $(M+H)^+$.

[2018] 

[2019] **화합물 222. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** N,N-다이메틸포름아마이드(3 mL) 내 4-사이클로부틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산(화합물 222.3, 60 mg, 0.2 μmol), DIEA(0.11 ml, 0.63 mmol), HOBT(53 mg, 0.32 mmol, with 20% water), EDCI(60 mg, 0.32 mmol) 및 4-(피페리딘-4-일)벤조나이트릴 하이드로겐클로라이드(화합물 1.5, 47 mg, 0.21 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 50 mL 에틸 아세테이트로 희석하고 2×20 mL 브라인로 세척하였다. 상기 혼합물을 무수황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 상기 잔여물을 실리카 겔 prep-TLC 판 내 적용하였고, 에틸 아세테이트/헥산(1:1)을 사용하여 흰색 고체로 표제 화합물 21.0 mg(22%)을 수득하였다. m/z (ES+) 456 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 611.54-10.86 (br s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.38-7.20 (m, 4H), 5.04-4.92 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.14-4.00 (m, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.93-2.76 (m, 2H), 2.38 및 2.30 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 2H), 2.05-1.84 (m, 3H), 1.61-1.45 (m, 1H).

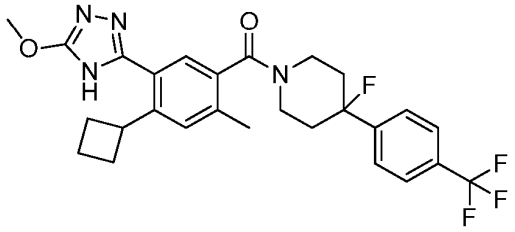
[2020] 

[2021] **화합물 223. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 222)을 제조하는 방법과 유사한 방법을 사용하여 화합물 1.5를 사용하는 대신에 화합물 11.2 HCl 염을 사용하여 제조하였다.



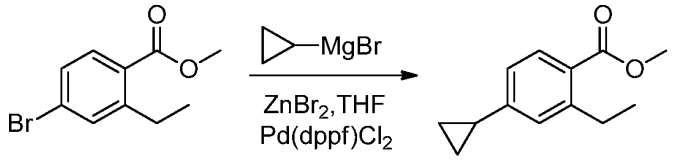
[2022]

[2023] **화합물 224. (4-사이클로부틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-2-일)메타논.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(**222**)을 제조하는데 사용된 방법과 유사한 방법으로 제조하였다. m/z (ES+) 499 $(M+H)^+$.



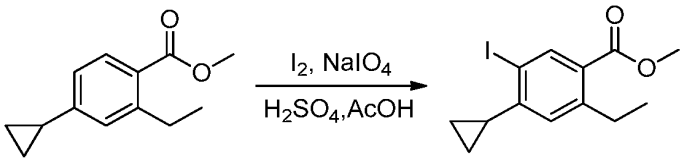
[2024]

[2025] **화합물 225. (4-사이클로부틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(4-플루오로-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)메타논.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 **222**)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 517 $(M+H)^+$.



[2026]

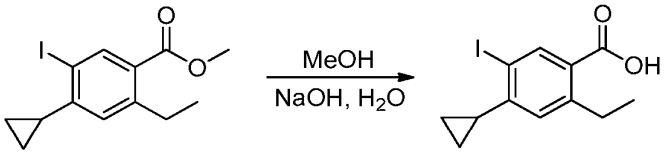
[2027] **화합물 226.3. 메틸 4-사이클로프로필-2-에틸벤조산.** 질소 하에 테트라하이드로퓨란(150 mL)에서 $ZnBr_2$(37.0 g, 164 mmol, 3.99 equiv)의 교반된 혼합물에 0℃에서 적가하여 브로모(사이클로프로필)마그네슘 (THF 내 3.28 M, 50 mL, 4.00 equiv)을 첨가하였다. 0℃에서 15분 동안 교반한 후에, 상기 온도를 -30℃로 낮추고, 테트라하이드로퓨란(50 mL)에서 $Pd(dppf)Cl_2$(2.00 g, 2.73 mmol, 0.07 equiv)의 용액 및 테트라하이드로퓨란(50 mL)에서 메틸 4-브로모-2-에틸벤조산(화합물 **181.2**, 10.0 g, 41.1 mmol, 1.00 equiv)을 적가하였다. 상기 수득한 용액을 25℃에서 천천히 가온하였고 15시간 동안 교반하였고, 조심스럽게 NH_4Cl(aq.sat.) 100 mL를 첨가하여 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 2×100 mL 에틸아세테이트로 추출하였고, 합쳐진 유기층을 무수황산나트륨으로 건조하였고 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로서 에틸아세테이트/페트롤륨 에테르(1:30)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였고 옅은 노란색 오일로 메틸 4-사이클로프로필-2-에틸벤조산 7.50 g(89%)을 수득하였다.



[2028]

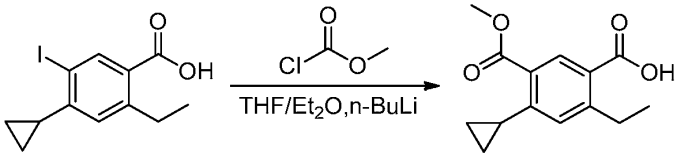
[2029] **화합물 226.4. 메틸 4-사이클로프로필-2-에틸-5-아이오도벤조산.** AcOH(40 mL) 내 둥근-바닥 플라스크에 메틸 4-사이클로프로필-2-에틸벤조산(화합물 **226.3**, 5.00 g, 24.5 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. I_2(6.80 g, 26.8 mmol, 1.10 equiv), $NaIO_4$(2.60 g, 12.2 mmol, 0.50 equiv), 및 황산(400 mg, 4.08 mmol, 0.15 equiv)을 반응에 첨가하였다. 상기 수득한 용액을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 후에, 상기 반응

을 $Na_2S_2O_3$(aq., sat.)로 조심스럽게 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 2×100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였고, 합쳐진 유기층을 황산으로 건조하였고 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트(20:1)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 노란색 오일로 메틸 4-사이클로프로필-2-에틸-5-아이오도벤조산 4.00 g(49%)을 제조하였다.



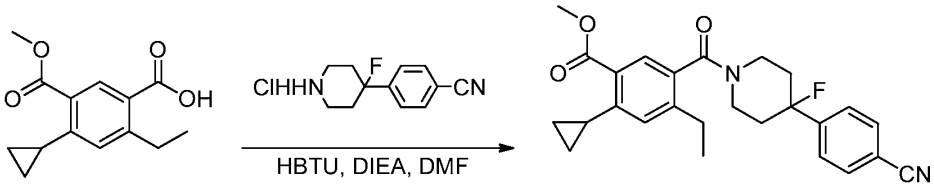
[2030]

[2031] **화합물 226.5. 4-사이클로프로필-2-에틸-5-아이오도벤조산.** 메탄올(40 mL) 내 메틸 4-사이클로프로필-2-에틸-5-아이오도벤조산(화합물 **226.4**, 2.50 g, 7.57 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 수성 수산화나트륨에 첨가하였다(3.10 g, 77.5 mmol, 10.0 equiv, in 10 mL water). 상기 수득한 혼합물을 오일배쓰에서 60℃에서 15시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후에, 상기 유기 용매를 감압 하에 제거하고 남아있는 수용액층의 pH는 염산(aq, 1 M)으로 4로 조절하였다. 상기 고체를 여과하여 수집하고 감압 하에 오븐으로 건조하여 흰색 고체의 4-사이클로프로필-2-에틸-5-아이오도벤조산 2.20 g(92%)을 수득하였다.



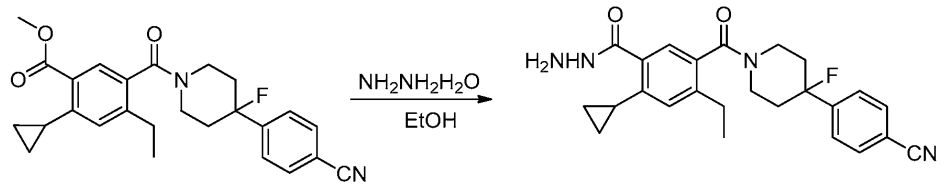
[2032]

[2033] **화합물 226.6. 4-사이클로프로필-2-에틸-5-(메톡시카보닐)벤조산.** -78℃, 질소 하에 THF/Et_2O(10/10 mL) 내 4-사이클로프로필-2-에틸-5-아이오도벤조산의 용액에 3분 넘게 n-부틸리튬(2.5 M, 1.88 mL, 3.00 equiv)을 적가하였다. -78℃에서 10분 동안 교반한 후에, 메틸 클로로포름산(230 mg, 2.43 mmol, 1.50 equiv)을 -78℃에서 적가하였다. 상기 수득한 용액을 -78℃에서 40분 동안 교반하였고, 그리고 나서 -35℃로 천천히 가온하였다. 상기 반응을 2 mL 물로 조심스럽게 퀀칭하였다. 상기 pH는 염산(aq., 1 M)에 의해서 ~4-5로 조정하였다. 상기 수득한 용액을 3×20 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였고 합쳐진 유기층을 건조하고(Na_2SO_4) 감압하여 농축하여 노란색 고체로 표제 화합물 400 mg을 수득하였다.



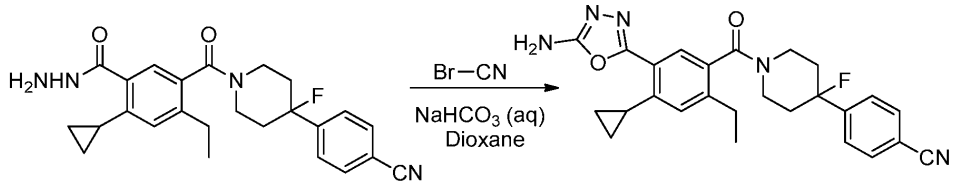
[2034]

[2035] **화합물 226.7. 메틸 5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로프로필-4-에틸벤조산.** N,N-다이메틸포름아마이드(15 mL) 내에 4-사이클로프로필-2-에틸-5-(메톡시카르보닐)벤조산(화합물 **226.6**, 150 mg, 0.600 mmol, 1.00 equiv)의 용액에 4-(4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴 하이드로겐클로라이드(화합물 **11.2**, 150 mg, 0.620 mmol, 1.00 equiv), DIPEA(450 mg, 3.49 mmol, 6.00 equiv), 및 HBTU(300 mg, 0.790 mmol, 1.30 equiv)을 첨가하였다. 수득한 용액을 4시간 동안 20℃에서 교반하였고, 20 mL의 브라인를 첨가하여 퀀칭하였다. 상기 반응 혼합물을 4×30 mL 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하였고 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:3) 인 실리카 겔 컬럼을 통해서 정제하였다. 이에 따라서 옅은 노락색 고체의 메틸 5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로프로필-4-에틸벤조산 0.200 g(76%)을 수득하였다.



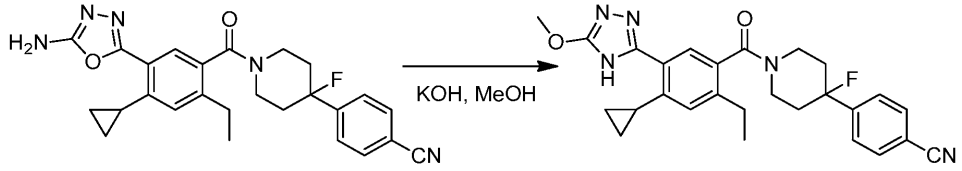
[2036]

[2037] **화합물 226.8. 5-(4-(4-사이클로페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로프로필-4-에틸벤조하이드라지드.** 에탄올(15 mL) 내 메틸 5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로프로필-4-에틸벤조산(화합물 **226.7**, 200 mg, 0.460 mmol, 1.00 equiv)의 용액에 하이드라진 하이드레이트(80%, 5 mL)을 첨가하였다. 상기 수득한 용액을 15시간 동안 80℃에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후에 상기 반응을 50 mL 물로 퀀칭하였고, 3×50 mL 다이클로로메탄으로 추출하였다. 상기 혼합된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하였고 진공에서 농축하여 무색의 오일형태로 5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로프로필-4-에틸벤조하이드라자이드 150 mg(75%)를 수득하였다.



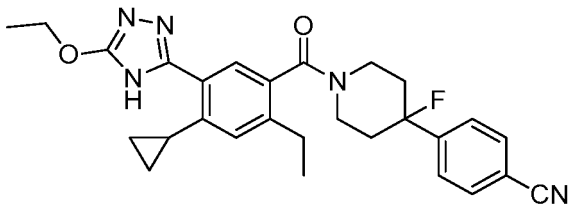
[2038]

[2039] **화합물 226.9. 4-(1-(5-(5-아미노-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-4-사이클로프로필-2-에틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 상기 표제 화합물(50 mg, 흰색 고체, 95%)을 화합물 **217.3**의 제조에 사용되는 방법과 유사한 방법에 의해서 화합물 **217.2** 대신에 화합물 **226.8**(50 mg)을 사용하여 제조하였다.



[2040]

[2041] **화합물 226. 4-(1-(4-사이클로프로필-2-에틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 상기 표제 화합물(50 mg, 흰색 고체, 95%)을 화합물 **219.7**의 제조에 사용되는 것과 유사한 방법을 사용하여 화합물 **219.6** 대신에 화합물 **226.9**(300 mg)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물(~30 mg)을 하기 조건으로 Prep-HPLC로서 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; 이동상, 0.05% TFA 및 CH_3CN를 포함한 물 (46.0% CH_3CN up to 57.0% in 8 min, up to 100.0% in 1 min, down to 46.0% in 1 min); Detector, Waters 2489 254 & 220 nm. 상기 순수한 화합물을 포함하고 있는 분획물을 합치고 동결건조하여 흰색 고체의 표제 화합물 15 mg을 수득하였다. m/z (ES+) 474 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm): δ 7.73 (d, 2H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.46-7.32 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.85-4.73 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.48-3.32 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 2H), 2.28-2.14 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 3H), 1.28-1.20 (m, 3H), 0.97-0.94 (m, 2H), 0.75-0.50 (m, 2H).

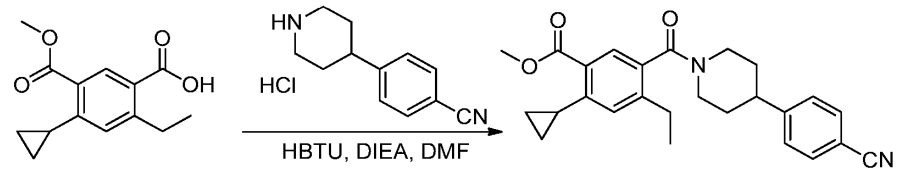


[2042]

[2043] **화합물 227. 4-(1-4-사이클로프로필-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-에틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 상기 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로프로필-2-에틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 **226**)의 제조에 사용되는 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 488 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ7.80-7.78 (m, 2H), 7.70-

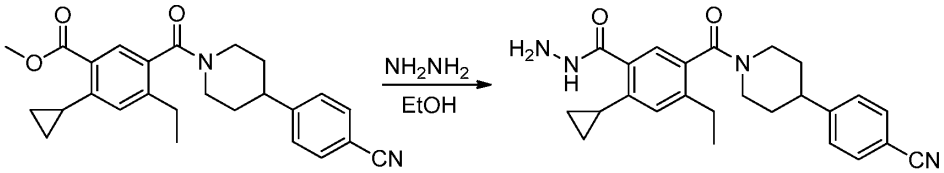
7.63 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.40 (app t, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.80-2.50 (m, 2H), 2.40-2.10 (m, 4H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.45 (t, 3H), 1.32-1.22 (m, 3H), 1.01-0.99 (m, 2H), 0.73-0.73 (m, 2H).

[2044]



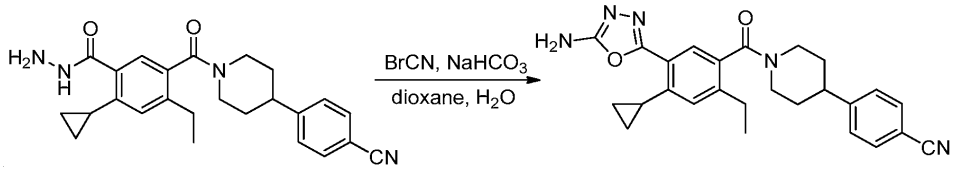
[2045] **화합물 228.1. 메틸 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로프로필-4-에틸벤조산.** 비활성 질소로 퍼징하고 유지한 둥근 바닥 플라스크에, N,N-다이메틸포름아마이드(20 mL) 내 4-사이클로프로필-2-에틸-5-(메톡시카르보닐)벤조산의 용액을 첨가하였다. HBTU(1.53 g, 4.03 mmol, 2.00 equiv), DIEA(780 mg, 6.04 mmol, 3.00 equiv)를 반응 용액에 첨가하였고, 25℃에서 5분 동안 교반하였다. 4-(피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 **1.5**, 410 mg, 2.20 mmol, 1.10 equiv)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 25℃.에서 15시간 동안 교반한 후에, 상기 반응을 물을 첨가하여 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 100 mL 에틸 아세테이트로 추출하였고 4×40 mL 브라인로 합쳐진 유기층을 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조하였고 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(4:1)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 무색의 오일로 메틸 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로프로필-4-에틸벤조산 0.830 g(99%)을 수득하였다.

[2046]



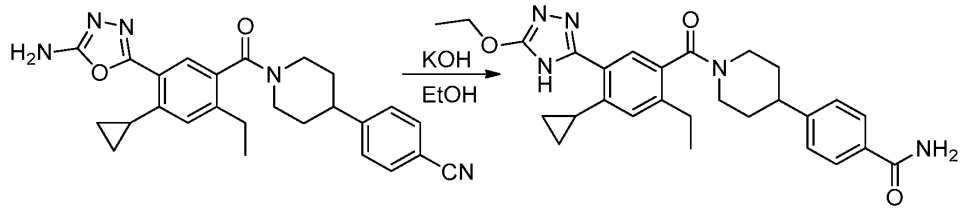
[2047] **화합물 228.2. 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로프로필-4-에틸벤조하이드라지드.** 둥근-바닥 플라스크에 에탄올(15 mL) 내 메틸 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로프로필-4-에틸벤조산(화합물 **228.1**, 830 mg, 1.99 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. 하이드라진(5 mL, 100 equiv)을 반응에 첨가하였다. 상기 반응 용액을 100℃에서 15시간 동안 교반하였고 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 다이클로로메탄 100 mL로 추출하였고 합쳐진 유기층을 1×30 mL 브라인로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 진공에서 농축하였다. 이에 따라서 흰색 고체의 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로프로필-4-에틸벤조하이드라자이드 0.800 g(96%)를 수득하였다.

[2048]



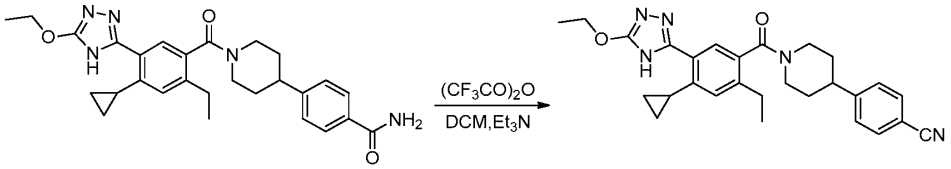
[2049] **화합물 228.3. 4-(1-(5-(5-아미노-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-4-사이클로프로필-2-에틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 상기 표제 화합물(750 mg, 연한 갈색 고체, 94%)을 화합물 **217.3**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였고, 화합물 **217.2** 대신에 화합물 **228.2**(750 mg)을 사용하였다.

[2050]



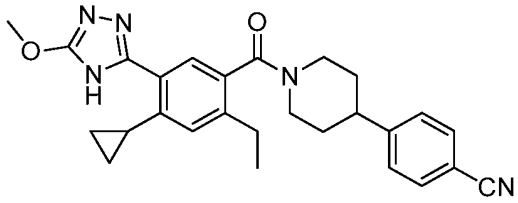
[2051] **화합물 228.4. 4-(1-(4-사이클로프로필-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-에틸벤조일)피페리딘-4-일)벤즈아마이드.** 상기 표제 화합물(80 mg, 노란색 고체, 36%)을 화합물 **219.7**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 화합물 **219.6** 대신에 화합물 **228.3**(200 mg)을 사용하여 제조하였다.

[2052]



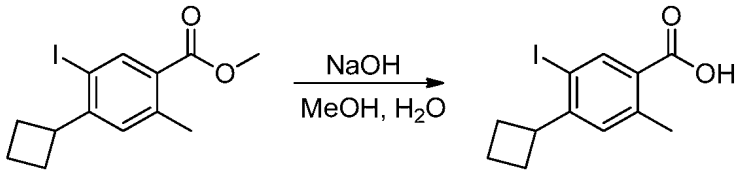
[2053] **화합물 228. 4-(1-(4-사이클로프로필-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-에틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 질소로 퍼징하고 유지한 둥근 바닥 플라스크에, 다이클로로메탄(10 mL) 내 4-(1-(4-사이클로프로필-5-(5-에톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-에틸벤조일)피페리딘-4-일)벤즈아마이드(화합물 **228.4**, 80.0 mg, 0.160 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. 트리플루오로아세틱 안하이드라이드(34.0 mg, 0.160 mmol, 1.00 equiv) 및 트리에틸아민(33.0 mg, 0.330 mmol, 2.00 equiv)을 교반된 혼합물에 적가하였다. 상기 수득한 용액은 25℃에서 2시간 동안 교반하였고, 그리고 나서 1×10 mL 브라인로 세척하였다. 상기 수층은 다이클로로메탄 2×20 mL로 추출하였고 합쳐진 유기층은 무수 황산나트륨으로 건조하였고 진공에서 농축하였다. 조 생성물(30 mg)을 하기 조건으로 Prep-HPLC로서 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; 이동상, 0.05% TFA 및 CH3CN를 포함한 물 (42% CH_3CN up to 57% in 8 min, up to 100% in 1.5 min, down to 42% in 1 min); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 상기 순수한 화합물을 포함하고 있는 분획물을 합치고 동결건조하여 아이보리색 고체로 표제 화합물 15 mg(20%)을 수득하였다. m/z (ES+) 470 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm): δ 7.64 (d, 2H), 7.46-7.28 (m, 3H), 7.02-7.01 (m, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.40-4.33 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 1H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.31-2.29 (m, 1H), 1.94-1.96 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 3H), 1.45 (t, 3H), 1.32-1.12 (m, 3H), 0.98-0.88 (m, 2H), 0.71-0.68 (m, 2H).

[2054]

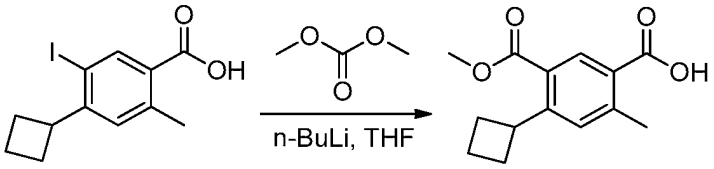


[2055] **화합물 229. 4-(1-(4-사이클로프로필-2-에틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 화합물 **228**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 456 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm): δ 7.64 (d, 2H), 7.43-7.27 (m, 3H), 7.03-7.02 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.28-3.27 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.97-2.56 (m, 2H), 2.53-2.29 (m, 1H), 2.0-1.98 (m, 1H), 1.76-1.42 (m, 3H), 1.30-1.16 (m, 3H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H).

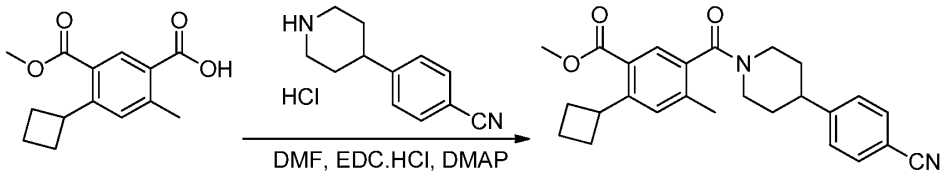
[2056]



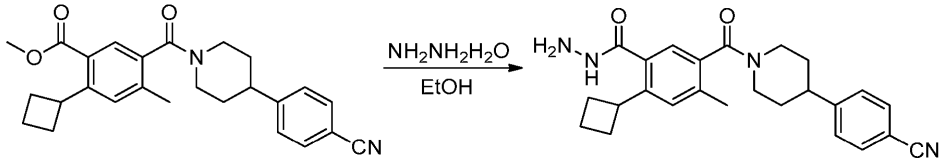
[2057] **화합물 230.1 4-사이클로부틸-5-아이오도-2-메틸벤조산.** 0-5℃에서 메탄올(200 mL) 내 메틸 4-사이클로부틸-5-아이오도-2-메틸벤조산(화합물 **152.3**, 35.0 g, 106 mmol, 1.00 equiv)의 용액에 수산화나트륨 수용액(12.7 g, 318 mmol, 3.00 equiv in 100 mL water)을 적가하였다. 상기 수득한 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후에, 상기 유기용매를 감압 하에 제거하였다. 상기 남아있는 수용액의 pH를 염산(aqueous, 2 M)으로 ~4로 조정하였다. 상기 수득한 고체를 여과하여 수집하고 감압하에 오븐에서 건조하여 흰색 고체의 표제 화합물 31.0 g(93%)을 수득하였다.

[2058]


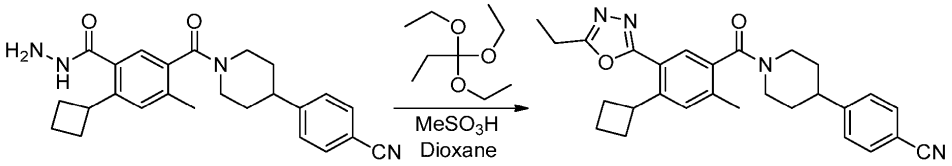
[2059] **화합물 230.2. 4-사이클로부틸-5-(메톡시카보닐)-2-메틸벤조산.** -78℃에서 질소조건에서 THF(40 mL) 내 4-사이클로부틸-5-아이오도-2-메틸벤조산(화합물 **230.1**, 3.00 g, 9.49 mmol, 1.00 equiv) 용액에 n-BuLi(9.5 mL, 2.50 equiv, THF 내 2.5 M)을 적가하였다. 10분 뒤에, THF(10 mL) 내 디메틸카보네이트(2.56 g, 28.4 mmol, 3.00 equiv)의 용액을 -78℃에서 적가하였다. 상기 수득한 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였고, 조심스럽게 50 mL의 물을 천천히 첨가하여 퀀칭하였다. 상기 pH는 염산(aq., 1 M)으로 ~4로 조절하였다. 상기 수득한 혼합물을 2×80 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였고, 상기 합쳐진 유기층을 무수황산나트륨으로 건조하고 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로서 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:10-1:2)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였고 흰색 고체의 4-사이클로부틸-5-(메톡시카보닐)-2-메틸벤조산 1.30 g(55%)을 수득하였다.

[2060]


[2061] **화합물 230.3. 메틸 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로부틸-4-메틸벤조산.** 둥근-바닥 플라스크에 N,N-다이메틸포름아마이드(10 mL) 내 4-사이클로부틸-5-(메톡시카르보닐)-2-메틸벤조산(화합물 **230.2**, 2.10 g, 8.46 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. 4-(피페리딘-4-일)벤조나이트릴 하이드로겐클로라이드(화합물 **1.5**, 1.88 g, 8.44 mmol, 1.00 equiv), EDC·HCl(3.22 g, 16.8 mmol, 2.00 equiv), 및 4-다이메틸아미노피리딘(3.10 g, 25.4 mmol, 3.00 equiv)을 반응에 첨가하였다. 상기 수득한 용액을 25℃에서 하룻밤 동안 교반하였고, 100 mL의 에틸아세테이트로 희석하였다. 상기 혼합물을 2×30 mL NH_4Cl(aq., sat.) 및 2×30 mL 브라인로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액이 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(0:1-1:3)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 흰색 고체의 메틸 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로부틸-4-메틸벤조산 3.20 g(91%)을 수득하였다.

[2062]


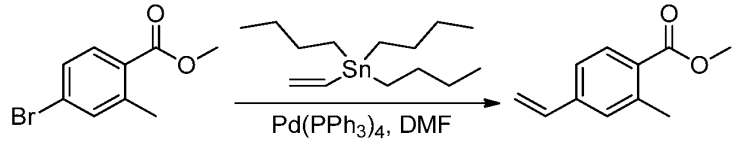
[2063] **화합물 230.4. 5-(4-(4-(시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로부틸-4-메틸벤조하이드라자이드.** 상기 표제 화합물(660 mg, 흰색 고체, 66%)을 화합물 **219.5**의 제조에 사용되는 방법과 유사한 방법을 사용하여 화합물 **219.4** 대신에 화합물 **230.3**(1.00 g)을 사용하여 제조하였다.

[2064]


[2065] **화합물 230. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-에틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 둥근-바닥 플라스크에 다이옥산(5 mL) 내 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로부틸-4-메틸벤조하이드라자이드(화합물 **230.4**, 150 mg, 0.360 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. $MeSO_3H$(7 mg, 0.07 mmol, 0.20 equiv), 및 1,1,1-트리에톡시프로판(190 mg, 1.08 mmol, 3.00 equiv)을 반응에 첨가하였다. 상기 반응 용액을 110℃에서 20분 동안 교반하였고, 그리고 나서 실온으로 냉각하고 50 mL 에틸아세테이트로 희

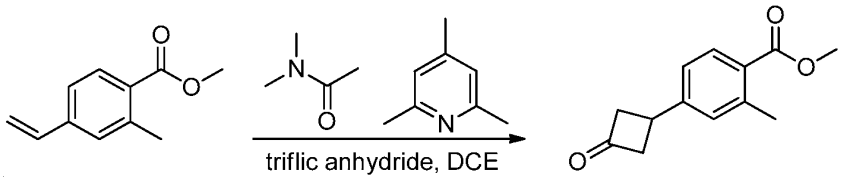
석하였다. 상기 유기층을 2×20 mL의 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물(~20 mg)을 하기 조건으로 Prep-HPLC로서 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; 이동상, 0.05% TFA 및 CH_3CN를 포함한 물(64.0% CH_3CN up to 76.0% in 6 min, up to 100.0% in 4 min, down to 64.0% in 1 min); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 상기 순수한 화합물을 포함하고 있는 분획물을 합치고 동결건조하여 흰색 고체의 표제 화합물 129 mg(79%)을 수득하였다. m/z (ES+) 455 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm): δ 7.73-7.67 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 3H), 5-4.94 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.05-2.97 (m, 4H), 2.49 및 2.30 (2 singlets, 아미드 회전이성체, CH3, 3H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.19-1.91 (m, 4H), 1.88-1.66 (m, 4H), 1.49-1.42 (t, 3H).

[2066]



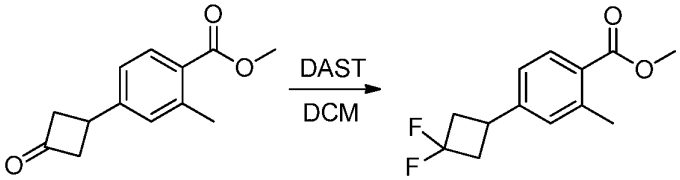
[2067] **화합물 231.1 메틸 4-에테닐-2-메틸벤조산.** 질소로 퍼징하고 유지한 둥근 바닥 플라스크에, N,N-다이메틸포름아마이드(150 mL) 내 메틸 4-브로모-2-메틸벤조산(화합물 **152.1**, 14.0 g, 61.1 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. 트리부틸(에테닐)스타난(29.3 g, 92.4 mmol, 2.00 equiv) 및 $Pd(PPh_3)_4$(7.10 g, 6.14 mmol, 0.10 equiv)을 반응에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 100℃에서 오일배쓰에서 하룻밤 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후에, 상기 혼합물을 400 mL 에틸 아세테이트로 희석하였다. 상기 유기층을 2×400 mL 의 NH_4Cl(aq.)로 세척하고 2×400 mL의 브라인로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조하였고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 하기 조건으로 CombiFlash로서 정제하였다(IntelFlash-1): 이동상, 20분 안에 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트=1:0 을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트=100:1로 상승하여; Detector, UV 254 nm. 이에 따라서 무색 오일인 메틸 4-에테닐-2-메틸벤조산 6.81 g(63%)을 수득하였다.

[2068]



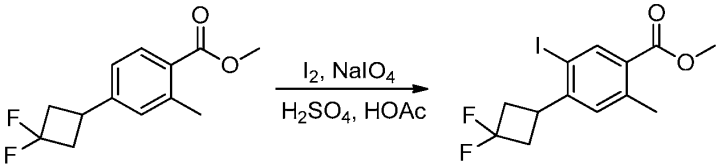
[2069] **화합물 231.2. 메틸 2-메틸-4-(3-옥소사이클로부틸)벤조산.** -15℃에서 질소조건에서 DCE(20 mL) 내 N,N-다이메틸아세트아마이드(5.5 mL) 용액에 DCE(50 mL) 내 트리플루오로메탄설포닉 언하이드라이드(10 mL)의 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 -15℃에서 10분 동안 교반하여서 용액 A를 제조하였다. 또 다른 플라스크에 메틸 4-에테닐-2-메틸벤조산(화합물 **231.1**, 5.30 g, 0.03 mol, 1.00 equiv)을 첨가하였다. DCE(80 mL) 내의 2,4,6-트리에틸피리딘(5.5 mL) 용액을 -15℃에서 적가하였다. 상기 수득한 혼합물을 불활성 질소 하에 용액 A에 적가하였다. 상기 수득한 용액을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후에, 상기 혼합물을 물로 조심스럽게 퀀칭하였다. 상기 수득한 혼합물을 2×200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 합쳐진 유기층을 3×400 mL의 브라인로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조하였고 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로서 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:50-1:5)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였고 갈색 오일의 메틸 2-메틸-4-(3-옥소사이클로부틸)벤조산을 수득하였다.

[2070]

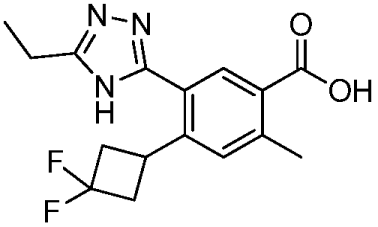


[2071] **화합물 231.3. 메틸 4-(3,3-다이플루오로사이클로부틸)-2-메틸벤조산.** 질소로 퍼징하고 유지한 둥근 바닥-플라스크에, 다이클로로메탄 (100 mL) 내에 메틸 2-메틸-4-(3-옥소사이클로부틸)벤조산(화합물 **231.2**, 3.00 g, 13.8 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. DAST(22.2 g, 137 mmol, 10.00 equiv)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 수득한 용액을 25℃에서 하룻밤 동안 교반하였고, 그리고 나서 탄산수소나트륨(aq.) 및 얼음 500 mL를 천

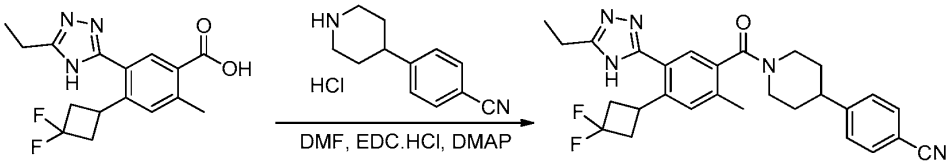
천히 첨가(초기에 적가)하여 조심스럽게 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 300 mL 에틸 아세테이트로 추출하였고 상기 합쳐진 유기층을 탄산수소나트륨(aq.) 및 2×300 mL 브라인로 세척하여, 무수 황산나트륨으로 건조하였고, 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로서 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:20)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였고 갈색 오일로 메틸 4-(3,3,-다이플루오로사이클로부틸)-2-메틸벤조산을 수득하였다.

[2072] 

[2073] **화합물 231.4 메틸 4-(3,3-다이플루오로사이클로부틸)-5-아이오도-2-메틸벤조산.** 표제 화합물(3.02 g, 노란색 고체, 66%)을 화합물 **181.4**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였고 화합물 **181.3** 대신에 화합물 **231.3**(3.00 g)을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 255 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.93 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.10 (br, 2H), 4.38 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.17-1.98 (m, 3H), 1.91-1.79 (m, 1H).

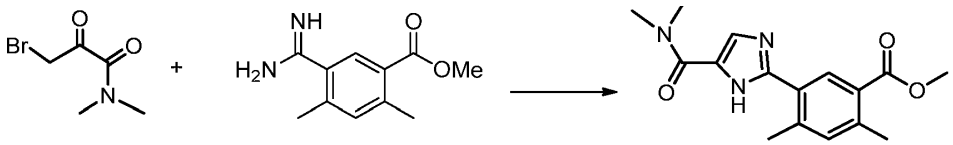
[2074] 

[2075] **화합물 231.5. 4-(3,3,-다이플루오로사이클로부틸)-5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 화합물 **164.1**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였고 화합물 **152.3** 대신에 화합물 **231.4**를 사용하여 제조하였다.

[2076] 

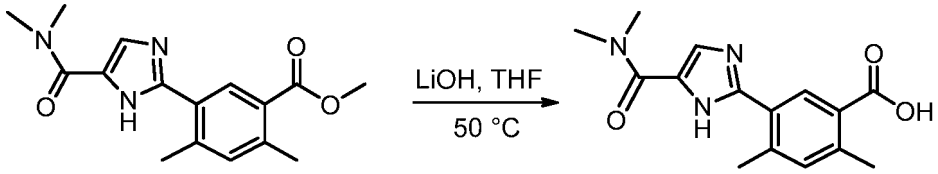
[2077] **화합물 231. 4-(1-(4-(3,3,-다이플루오로사이클로부틸)-5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** N,N-다이메틸포름아마이드(5 mL) 내 4-(3,3,-다이플루오로사이클로부틸)-5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산(화합물 **231.5**, 211 mg, 0.660 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 4-(피페리딘-4-일)벤조나이트릴 하이드로겐클로라이드(화합물 **1.5**, 146 mg, 0.660 mmol, 1.00 equiv), EDC.HCl(252 mg, 1.31 mmol, 2.00 equiv) 및 4-다이메틸아미노피리딘(160 mg, 1.31 mmol, 2.00 equiv)을 반응에 첨가하였다. 상기 반응 용액을 오일 배쓰에서 30℃ 3시간 동안 교반하였고, 그리고 나서 30 mL 에틸 아세테이트로 희석하였다. 상기 혼합물을 진공에서 3×40 mL의 브라인로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 진공에서 농축하였다. 조 생성물(448 mg)을 하기 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; 이동상, 0.05% TFA 및 CH_3CN를 포함한 물 (48.0% CH_3CN up to 62.0% in 6 min, up to 100.0% in 4 min, down to 48.0% in 2 min); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 상기 순수한 화합물을 포함하고 있는 분획물을 합치고 동결건조하여 흰색 고체의 표제 화합물 186 mg(58%)을 수득하였다. m/z (ES+) 490 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm): δ 7.68 (d, J=8 Hz, 2H), 7.59-7.44 (m, 4H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.62-2.60 (m, 2H), 2.48 및 2.38 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.88-1.58 (m, 3H), 1.41 (t, 3H).

[2078]



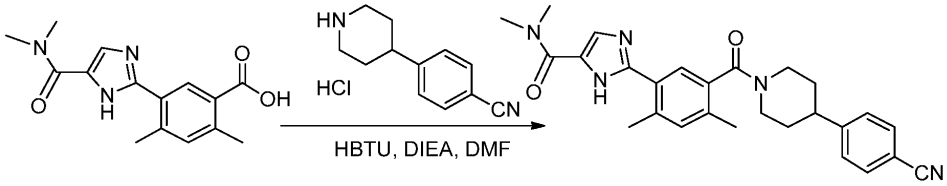
[2079] **화합물 232.1 메틸 5-(5-다이메틸카바모일)-1H-이미다졸-2-일)-2,4-다이메틸벤조산.** 아세토나이트릴(12 ml) 내 3-브로모-N,N-다이메틸-2-옥소프로판아마이드(246 mg), 메틸 5-카밤이미다졸-2,4-다이메틸벤조산 하이드로겐클로라이드(화합물 **2.5**, 237 mg), 및 탄산칼륨(311 mg)을 48시간 동안 환류하여 가열하였다. 주위 온도로 냉각한 후에 상기 혼합물을 농축하였다. 상기 잔여물은 EtOAc에 용해하고 브라인로 세척하고, $MgSO_4$로 건조하고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(SiO_2; EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 88 mg을 수득하였다. m/z (ES+) 302 $(M+H)^+$.

[2080]



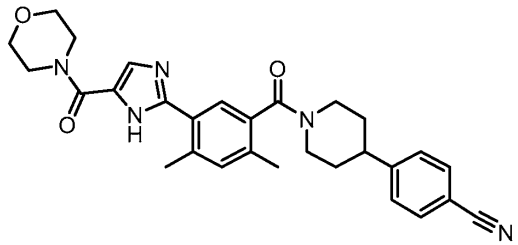
[2081] **화합물 232.2. 5-(5-(다이메틸카바모일)-1H-이미다졸-2-일)-2,4-다이메틸벤조산.** 메틸 5-(5-(다이메틸카바모일)-1H-이미다졸-2-일)-2,4-다이메틸벤조산(화합물 **232.1**, 113 mg, 0.37 mmol)을 2N LiOH 수용액(1 ml) 및 테트라하이드로퓨란(THF)(5 ml)에 용해하고, 16시간 동안 50℃로 가열하였다. 주위 온도로 냉각한 후에, 상기 유기 용매를 진공에서 제거하였다. 남아있는 수용액 층의 상기 pH를 2N HCl로 pH 3-4로 조정하였다. 상기 수득한 침전물을 여과하여 모으고 건조하여 5-(5-(다이메틸카바모일)-1H-이미다졸-2-일)-2,4-다이메틸벤조산(53%) 56 mg을 수득하였다. m/z (ES+) 288 $(M+H)^+$.

[2082]

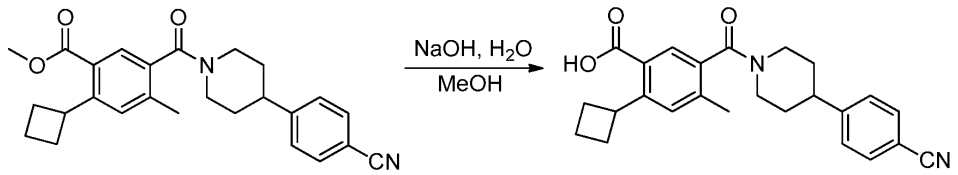


[2083] **화합물 232. 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-다이메틸페닐)-N,N-다이메틸-1H-이미다졸-5-카르복스아마이드.** DMF(2 ml) 내 상기 산(화합물 **232.2**, 56 mg, 0.2 mmol), 4-(피페리딘-4-일)벤조나이트릴 하이드로겐클로라이드(화합물 **1.5**, 45 mg, 0.2 mmol), HBTU(152 mg, 0.4 mmol), 및 DIEA(105 ul, 0.6 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 반응을 브라인로 희석하였고 EtOAc로 추출하였다. 상기 유기층은 브라인로 세척하였고, $MgSO_4$로 건조하였고 농축하였다. 상기 잔여물은 플래쉬 크로마토그래피(SiO_2; 4% Methanol in EtOAc)에 의해서 정제하였고 44 mg의 표제 화합물(48%)을 수득하였다. m/z (ES+) 456 $(M+H)^+$.

[2084]

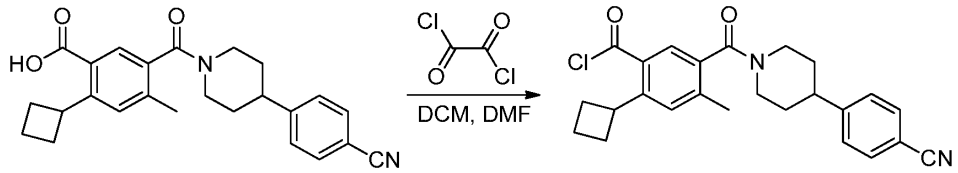


[2085] **화합물 233. 4-(1-(2,4-다이메틸-5-(5-(몰폴린-4-카르보닐)-1H-이미다졸-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-다이메틸페닐)-N,N-다이메틸-1H-이미다졸-5-카르복스아마이드(화합물 **232**)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 498 $(M+H)^+$.



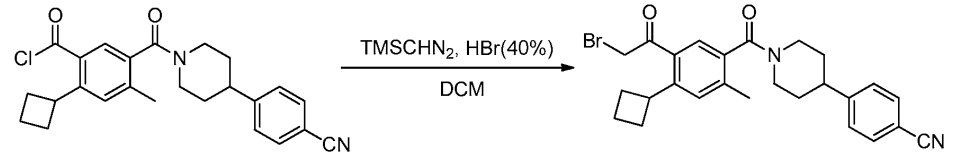
[2086]

[2087] **화합물 234. 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로부틸-4-메틸벤조산.** 0℃에서 메탄올(10 mL) 내 메틸 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로부틸-4-메틸벤조산(화합물 **230.3**, 1.50 g, 3.60 mmol, 1.00 equiv)의 용액에 수산화나트륨 수용액(577 mg, 14.4 mmol, 5 mL 물에 용해)을 적가하였다. 상기 수득한 용액을 오일 배쓰, 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 후에, 상기 유기 용매를 감압 조건에서 제거하였다. 상기 남아있는 수용액층의 pH는 염산(aq., 2 M)으로 3-4로 조정하였다. 상기 수득한 고체를 여과하여 수집하고 감압 하에 오븐으로 건조하여 흰색 고체의 표제 화합물 1.20 g(83%)을 수득하였다. m/z (ES+) 403 $(M+H)^+$.



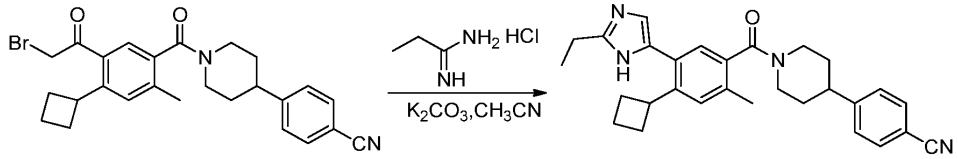
[2088]

[2089] **화합물 235.1 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로부틸-4-메틸벤조일클로라이드.** 둥근-바닥 플라스크에 다이클로로메탄(5 mL) 내 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로부틸-4-메틸벤조산(화합물 **234**, 500 mg, 1.24 mmol, 1.00 equiv) 의 용액을 첨가하였다. 옥살릴 클로라이드(317 mg, 2.50 mmol, 2.00 equiv) 및 N,N-다이메틸포름아마이드(~5 mg)를 혼합물에 적가하였다. 상기 수득한 용액을 40℃에서 1시간 동안 교반하였고 농축하고 감압조건으로 건조하여 옅은 노란색 오일로 표제 화합물 480 mg(92%)을 수득하였다.



[2090]

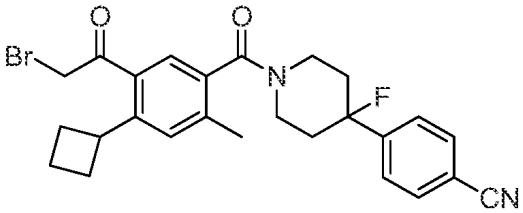
[2091] **화합물 235.2 4-(1-(5-(2-브로모아세틸)-4-사이클로부틸-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 0℃ 질소 하에 다이클로로메탄(10 mL) 내 $TMSCHN_2$(헥산에서 2 M)(0.476 mL, 2.00 equiv) 용액에 다이클로로메탄(3 mL) 내 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로부틸-4-메틸벤조일 클로라이드의 용액을 적가하였다. 상기 수득한 혼합물을 25℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. HBr(40%)(0.154 mL, 1.50 equiv)을 0℃에서 적가하여 첨가하였고 상기 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하여, 50 mL의 다이클로로메탄으로 희석하였다. 상기 유기층은 2×20 mL의 물 및 1×20 mL의 브라인로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조하였고, 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(0:1-1:50-1:5)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였으며, 노란색 오일로 4-(1-(5-(2-브로모아세틸)-4-사이클로부틸-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴 200 mg(88%)을 수득하였다.



[2092]

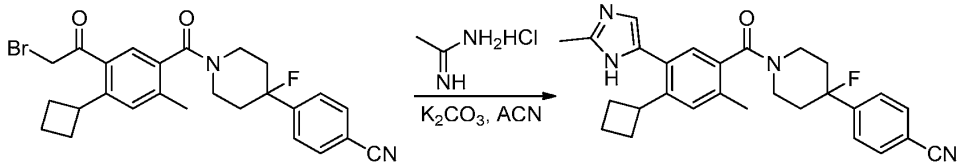
[2093] **화합물 235. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(2-에틸-1H-이미다졸-5-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 질소로 퍼징하고 유지한 둥근-바닥 플라스크에, CH_3CN(5 mL) 내 4-(1-(5-(2-브로모아세틸)-4-사이클로부틸-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 **235.2**, 100 mg, 0.210 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. 프로피온이미드아마이드 하이드로겐클로라이드(22.8 mg, 1.00 equiv) 및 탄산칼륨(86.6 mg, 0.63 mmol, 3.00 equiv)을 반응에 첨가하였다. 상기 반응 용액을 80℃에서 3시간 동안 교반하였고 실온으로 냉각하여 진공에서

농축하였다. 상기 잔여물을 20 mL 물에 녹였다. 상기 혼합물을 2×20 mL 에틸 아세테이트로 추출하였고, 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하였고 진공에서 농축하였다. 조 생성물(~100 mg)을 하기 조건으로 Prep-HPLC로서 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; 이동상, 0.05% TFA 및 CH_3CN를 포함한 물 (29.0% CH_3CN up to 43.0% in 7 min, up to 100.0% in 3 min, down to 29.0% in 2 min); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 상기 순수한 화합물을 포함하고 있는 분획물을 합치고 동결건조하여 흰색 고체의 표제 화합물 43 mg(44%)을 수득하였다. m/z (ES+) 453 $(M+H)^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.68 (d with fine structure, J=7.8 Hz, 2H), 7.56-7.53 (m, 4H), 7.30 및 7.20 (2 singlets, 아미드 회전이성체, Ar-H, 1H), ~4.9 (1H 물 피크에 의해서 부분적으로 흐려짐), 3.84-3.70 (m, 1H), 3.70-3.53 (m, 1H), 3.33-3.19 (m, 1H 메탄올 용매 피크에 의해서 부분적으로 흐려짐), 3.13-2.92 (m, 4H), 2.48 & 2.38 (2 singlets, 아미드 회전이성체, Ar-CH_3, 3H), 2.29-2.11 (m, 4H), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.93-1.72 (m, 3H), 1.72-1.53 (m, 1H), 1.45 (t, 3H).



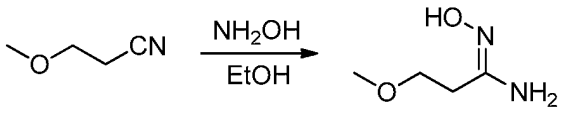
[2094]

[2095] **화합물 236.1. 4-(1-(5-(2-브로모아세틸)-4-사이클로부틸-2-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 4-(1-(5-(2-브로모아세틸)-4-사이클로부틸-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 **235.2**)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였고 화합물 **1.5** 대신 화합물 **11.2 HCl 염**을 사용하였다.



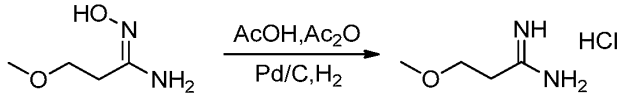
[2096]

[2097] **화합물 236. 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5(2-메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 비활성의 질소로 퍼징하고 유지한 둥근 바닥 플라스크에, CH_3CN(10 mL) 내 4-(1-(5-(2-브로모아세틸)-4-사이클로부틸-2-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 **236.1**, 40 mg, 0.08 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 첨가하였다. 아세트이미드아마이드 하이드로겐클로라이드(7.6 mg, 0.08 mmol, 1.00 equiv) 및 탄산칼륨(33.4 mg, 0.24 mmol, 3.00 equiv)을 반응에 첨가하였다. 상기 반응 용액을 오일 배쓰에서 80℃에서 2 시간 동안 교반하고, 주위 온도로 냉각하였고 감압 하에 농축하였다. 상기 잔여물을 50 mL 에틸 아세테이트에 용해하였다. 상기 유기층을 2×20 mL 물로 세척하고, 브라인 2×20 mL로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 진공에서 농축하였다. 조 생성물(~50 mg)을 하기 조건으로 Prep-HPLC로서 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; 이동상, 0.05% TFA 및 CH_3CN를 포함한 물 (29.0% CH_3CN up to 43.0% in 8 min, up to 100.0% in 2 min, down to 29.0% in 2 min); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 상기 순수한 화합물을 포함하고 있는 분획물을 합치고 동결건조하여 흰색 고체의 표제 화합물 13 mg(35%) 을 수득하였다. m/z (ES+) 457 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.78 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.35 및 7.23 (2 s, 아미드 회전이성체, 1H), 4.91-4.83 (m, 1H), 3.76-3.63 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.49 및 2.39 (2 singlets, 아미드 회전이성체, ArCH_3, 3H), 2.34-2.28 (m, 7H), 1.98-1.80 (m, 3H).



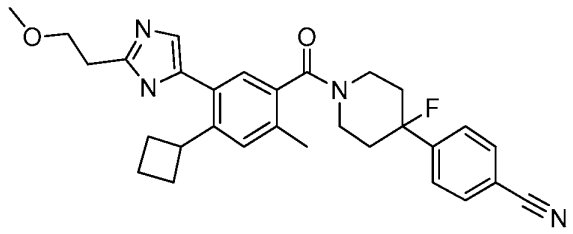
[2098]

[2099] **화합물 237.1 N'-하이드록시-3-메톡시프로판이미드아마이드.** 둥근-바닥 플라스크에, 에탄올(20 mL)에 3-메톡시프로판나이트릴(10.0 g, 118 mmol, 1.00 equiv) 용액을 정치하였다. NH_2OH(50% in H_2O)(10 mL)을 반응에 첨가하였다. 상기 수득한 용액을 90℃에서 하룻밤 동안 교반하였고, 주위 온도로 냉각하였고 감압 조건으로 농축하였다. 상기 잔여물을 30 mL의 H_2O로 희석하였고 2×20 mL 에틸 아세테이트로 세척하였다. 상기 수용층을 모으고 감압 하에 농축하여 무색 오일의 표제 화합물 10.0 g(65%)을 수득하였다.



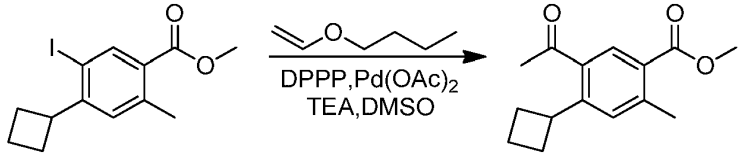
[2100]

[2101] **화합물 237.2. 3-메톡시프로판이미드아마이드 하이드로겐클로라이드.** 둥근-바닥 플라스크에, AcOH(50 mL) 내 N'-하이드록시-3-메톡시프로판아미딘(화합물 **237.1**, 10.0 g, 76.2 mmol, 1.00 equiv, 90%)을 정치하였다. 무수 아세트산(9.50 g, 93.1 mmol, 1.10 equiv)을 적가하여 첨가하고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 플라스크를 질소로 퍼징한 후, 탄소 담지 팔라듐(10%, 60% water, 5 g)을 첨가하였다. 상기 플라스크를 조심스럽게 질소로 다시 퍼징하고 대기를 수소로 바꾸었다. 상기 혼합물을 20℃ 수소의 대기압 하에 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 시스템을 질소로 퍼징한 후, 고체를 여과하여 제거하고 상기 여과액을 감압 하에 농축하였다. 상기 잔여물을 50 mL의 H_2O로 여과하였다. 상기 용액의 pH 값을 염산(12 mol/L)으로 2-3으로 조절하였고, 2×30 mL의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 상기 수층을 모으고 감압조건으로 농축하여 아이보리색 고체로 표제 화합물 5.00 g(40%)을 수득하였다.



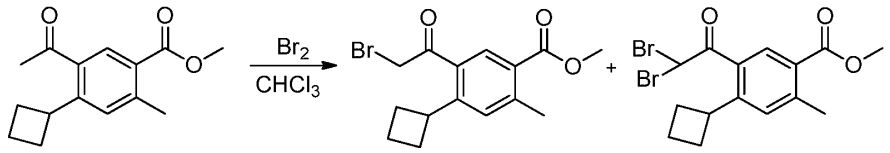
[2102]

[2103] **화합물 237. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다졸-5-일)-2-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(2-메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 **236**)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였고 화합물 아세트이미드아마이드 하이드로겐클로라이드 대신에 화합물 **237.2**을 사용하였다. m/z (ES+) 501 $(M+H)^+$.



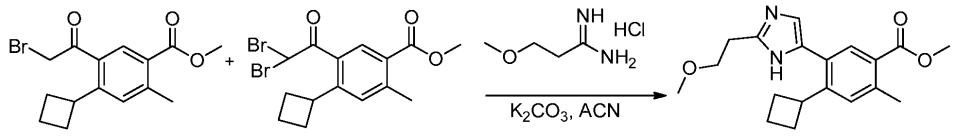
[2104]

[2105] **화합물 238.1. 메틸 5-아세틸-4-사이클로부틸-2-메틴벤조산.** 질소 하에 DMSO(50 mL) 내 메틸 4-사이클로부틸-5-아이오도-2-메틸벤조산(152.3, 5.00 g, 15.1 mmol, 1.00 equiv)의 용액에 1-(에테닐옥시)부탄(3.03 g, 30.3 mmol, 2.00 equiv), DPPP(624 mg, 1.51 mmol, 0.10 equiv), $Pd(OAc)_2$(324 mg, 1.51 mmol, 0.10 equiv), 및 TEA(3.06 g, 30.2 mmol, 2.00 equiv)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 120℃, 질소 하에 하룻밤 동안 교반하였고, 주위 온도로 냉각시켰으며 물로 희석하였다. 상기 pH를 염산(aq., 6 M)으로 1 로 조절하였다. 상기 수득한 혼합물을 200 mL 에틸 아세테이트로 희석하였고, 브라인(3×200 mL)로 세척하였고, 건조하고(Na_2SO_4), 감압 하에 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:30)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 노란색 오일로 2.28 g(61%)의 표제 화합물을 수득하였다.

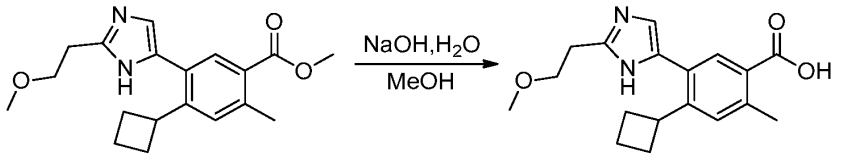


[2106]

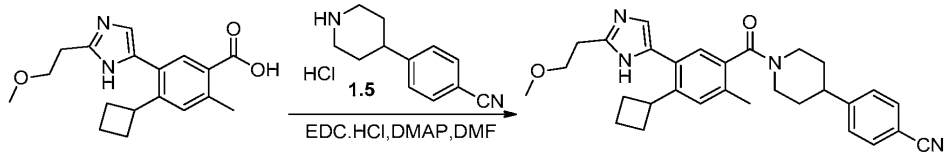
[2107] **화합물 238.2 및 238.3. 메틸 5-(2-브로모아세틸)-4-사이클로부틸-2-메틸벤조산 및 메틸 4-사이클로부틸-5-(2,2-다이브로모아세틸)-2-메틸벤조산.** 클로로포름(5 mL) 내 메틸 5-아세틸-4-사이클로부틸-2-메틸벤조산(238.1, 500 mg, 1.83 mmol, 1.00 equiv, 90%)의 용액에 Br_2(325 mg, 2.03 mmol, 1.00 equiv)를 적가하였다(주의: HBr의 상당한 발생과 함께 발열 반응). 상기 수득한 혼합물을 25℃에서 3시간동안 교반하였고 H_2O 5 mL를 첨가하여 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 50 mL 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기상을 2×10 mL의 $Na_2S_2O_3$(aq., sat.)로 세척하였고 1×20 mL 브라인로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조하였고, 감압 하에 농축하여 노란색 오일로 표제 화합물의 혼합물 500 mg을 제조하였다.

[2108] 

[2109] **화합물 238.4. 메틸 4-사이클로부틸-5-(2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다졸-5-일)-2-메틸벤조산.** 불활성 질소로 퍼징하고 유지한 둥근 바닥 플라스크에, 아세토나이트릴 내 화합물 **238.2** 및 화합물 **238.3**(500 mg, ~0.6 mmol, 80%), 탄산칼륨(640 mg, 3.00 equiv), 3-메톡시프로판이미드아마이드 하이드로겐클로라이드(화합물 **237.2**, 213 mg, 1.54 mmol)의 혼합물의 용액을 정치하였다. 상기 수득한 용액을 오일 배쓰에서 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였고, 주위 온도로 냉각하고 감압 하에 농축하였다. 상기 잔여물을 60 mL 에틸 아세테이트로 희석하였다. 상기 유기층은 2×25 mL 물, 2×25 mL 브라인로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조하였고 감압 하에 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로서 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(2:1)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하고 노란색 고체로 표제 화합물 90 mg(43%)을 제조하였다.

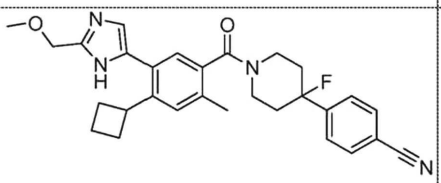
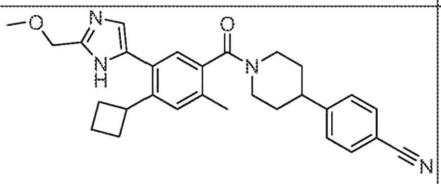
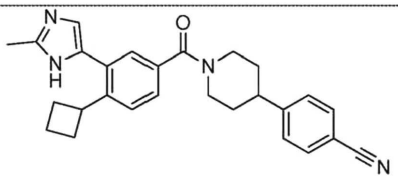
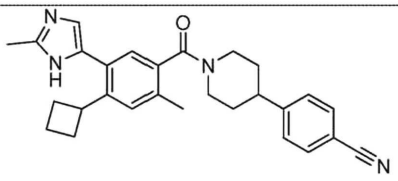
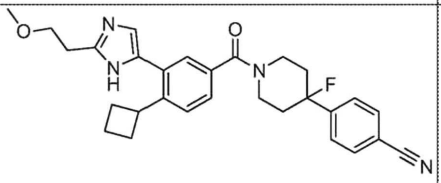
[2110] 

[2111] **화합물 238.5. 4-사이클로부틸-5-(2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다졸-5-일)-2-메틸벤조산.** 메탄올(3 mL) 내 화합물 **238.4**(90 mg, 0.25 mmol, 1.00 equiv, 90%) 및 수산화나트륨 수용액(44 mg, 1.10 mmol, 4.00 equiv in 1 mL of water)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 후에, 상기 메탄올을 감압 하에 제거하였다. 상기 잔여 수용층의 pH는 염산으로 3-4로 조절하였다(수용액, 2 M). 상기 수득한 혼합물은 감압 하에 농축하였고 노란색 고체로 표제 화합물 80 mg(조 생성물)을 수득하였다.

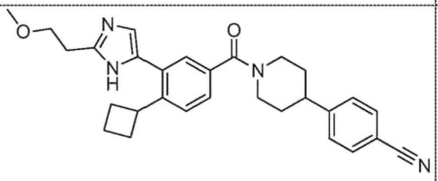
[2112] 

[2113] **화합물 238. 4-(1-4-사이클로부틸-5-(2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다졸-5-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 질소로 퍼징하고 유지한 둥근 바닥 플라스크에, N,N-다이메틸포름아마이드(2 mL) 내 화합물 **238.5**(80 mg, 0.23 mmol, 1.00 equiv, 90%)의 용액을 정치하였다. 4-(피페리딘-4-일)벤조나이트릴 하이드로겐클로라이드(화합물 **1.5**, 54 mg, 0.24 mmol, 1.00 equiv), EDC·HCl(93 mg, 0.49 mmol, 2.00 equiv), 및 4-다이메틸아미노피리딘(59 mg, 0.48 mmol, 2.00 equiv)을 용액에 첨가하였다. 상기 반응 용액을 30℃에서 3시간 동안 교반하였고, 50 mL 에틸 아세테이트로 희석하였다. 상기 유기층은 2×20 mL 물로 세척하였고, 2×20 mL 브라인로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로 클로로프롬/메탄올(20:1)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 상기 생성물(~50 mg)을 하기 조건으로 Prep-HPLC로서 더 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001 (SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; 이동상, 0.05% TFA 및 CH3CN를 포함한 물 (29% CH_3CN up to 43% in 8 min, up to 100% in 6 min, down to 29% in 1 min); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 상기 순수한 화합물을 포함하고 있는 분획물을 합치고 동결건조하여 흰색 고체의 표제 화합물 20.6 mg(19%) 을 수득하였다.m/z (ES+) 483 $(M+H)^+$.

[2114] 하기 표의 화합물을 표준 화학적 조작을 사용하여 제조하였고, 순조롭게 얻을 수 있는 출발 물질, 및 화합물 236, 237, 및 238의 제조에 사용되는 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

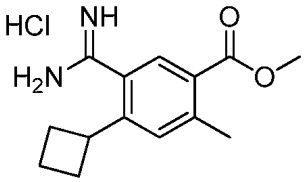
화합물 번호	화합물명	화합물 구조	*m/z* (ES+)
239	4-(1-(4-사이클로부틸-5-(2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-2-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴		487 $(M+H)^+$
240	4-(1-(4-사이클로부틸-5-(2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		469 $(M+H)^+$
241	4-(1-(4-사이클로부틸-3-(2-메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		425 $(M+H)^+$
242	4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(2-메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		439 $(M+H)^+$
243	4-(1-(4-사이클로부틸-3-(2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴		487 $(M+H)^+$

[2115]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	*m/z* (ES+)
244	4-(1-(4-사이클로부틸-3-(2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		469 $(M+H)^+$

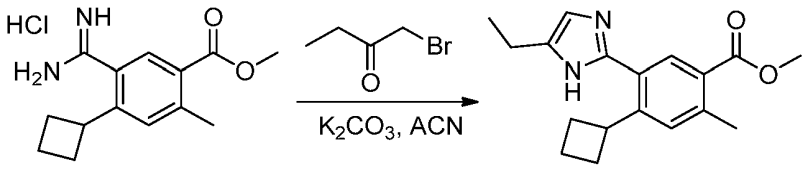
[2116]

[2117]



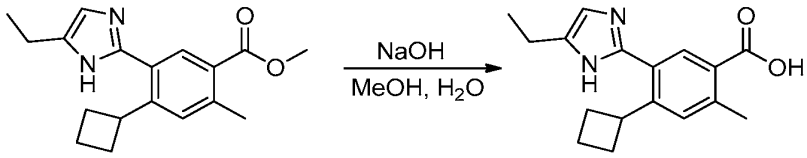
[2118] **화합물 245.1. 메틸 5-카밤이미도일-4-사이클로부틸-2-메틸벤조산 하이드로겐클로라이드.** 표제 화합물을 표준화학적 조작 및 메틸 5-(N'-하이드록시카밤이미도일)-2,4-다이메틸벤조산(화합물 **2.4**) 및 메틸 5-카밤이미도일-2,4-다이메틸벤조산 하이드로겐클로라이드(화합물 **2.5**)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 메틸 5-시아노-2,4-다이메틸벤조산(화합물 **2.3**) 대신에 메틸 5-시아노-4-사이클로부틸-2-메틸벤조산(화합물 **152.4**)을 사용하여 제조하였다.

[2119]



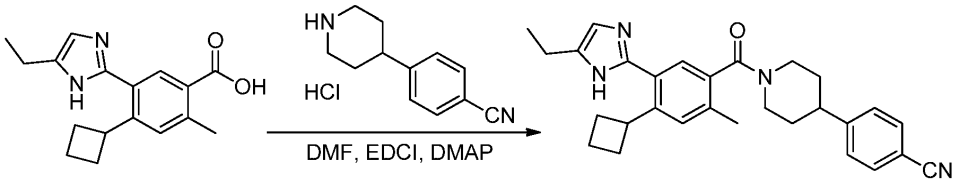
[2120] **화합물 245.2. 메틸 4-사이클로부틸-5-(5-에틸-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조산.** 비활성 질소로 퍼징하고 유지한 둥근 바닥 플라스크에, ACN(50 mL) 내 메틸 5-카밤이미도일-4-사이클로부틸-2-메틸벤조산 하이드로겐클로라이드(화합물 **245.1**, 350 mg, 1.11 mmol, 1.00 equiv, 90%)의 용액을 첨가하였다. 1-브로모부탄-2-온(186 mg, 1.23 mmol, 1.00 equiv) 및 탄산칼륨(513 mg, 3.53 mmol, 3.00 equiv, 95%)을 반응에 첨가하였다. 상기 수득한 용액을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 후, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였고 3×30 mL 브라인로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조하였고, 진공에서 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로서 에틸아세테이트/페트롤륨 에테르(1:5)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였고 노란색 고체로 메틸 4-사이클로부틸-5-(5-에틸-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조산 290 mg(83%)을 수득하였다.

[2121]



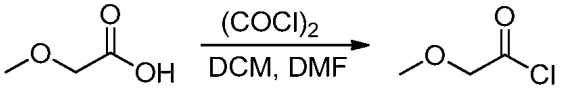
[2122] **화합물 245.3. 4-사이클로부틸-5-(5-에틸-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조산.** 60℃에서 메탄올 및 물(4/2 mL)의 혼합 용매에서 메틸 4-사이클로부틸-5-(5-에틸-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조산(화합물 **245.2**, 200 mg, 0.600 mmol, 1.00 equiv, 90%) 및 수산화나트륨(107 mg, 2.68 mmol, 4.00 equiv)의 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 후에, 상기 pH를 염산(aq., 6 M)로 3-4 로 조정하였다. 상기 수득한 혼합물을 진공에서 농축하여 150 mg의 흰색 고체를 수득하였다.

[2123]

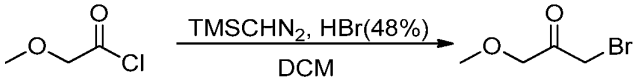


[2124] **화합물 245. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-에틸-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 둥근 바닥 플라스크에, N,N-다이메틸포름아마이드(5 mL) 내 4-사이클로부틸-5-(5-에틸-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조산(화합물 **245.3**, 153 mg, 0.480 mmol, 1.00 equiv, 90%)의 용액을 첨가하였다. 4-(피페리딘-4-일)벤조나이트릴 하이드로겐클로라이드(화합물 **1.5**, 132 mg, 0.590 mmol, 1.10 equiv), EDC·HCl(204 mg, 1.01 mmol, 2.00 equiv, 95%) 및 4-다이메틸아미노피리딘(131 mg, 1.02 mmol, 2.00 equiv, 95%)을 반응에 첨가하였다. 상기 반응 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였고, 그리고 나서 진공 조건으로 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로서 에틸 아세테이트/페트롤륨(2:1)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 조 생성물

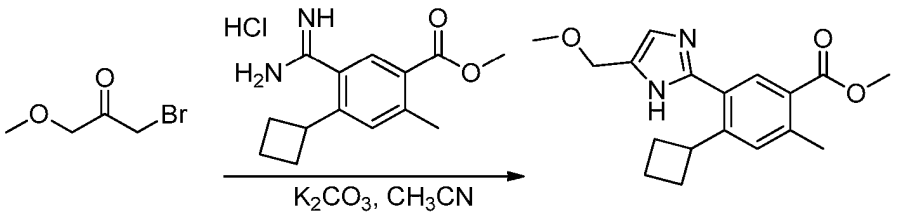
(~150 mg)을 하기 조건으로 Prep-HPLC로서 더 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001 (SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; 이동상, 0.05% TFA 및 CH3CN를 포함한 물 (28% CH_3CN up to 43% in 7 min, up to 100% in 2 min, down to 28% in 2 min); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 상기 순수한 화합물을 포함하고 있는 분획물을 합치고 동결건조하여 흰색 고체의 표제 화합물 62 mg(29%)을 수득하였다. m/z (ES+) 453 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75-7.67 (m, 2H), 7.49-7.34 (m, 5H), 4.89-4.80 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.83 (q, 2H), 2.40 및 2.30 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.27-1.97 (m, 6H), 1.90-1.70 (m, 4H), 1.40 (t, 3H).

[2125] 

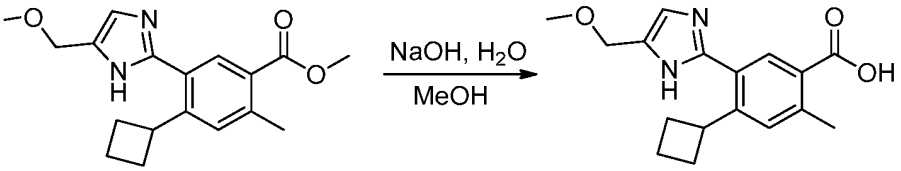
[2126] **화합물 246.1. 2-메톡시아세틸 클로라이드.** 다이클로로메테인(20 mL) 내에 2-메톡시아세트산(2.00 g, 22.2 mmol, 1.00 equiv)의 용액에 N,N-다이메틸포름산(0.1 mL)(가스 발생 관찰) 내에 $(COCl)_2$(5.65 g, 2.00 equiv)을 적가하였다. 상기 반응을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 수득한 혼합물은 감압 하에 농축하였고 노란색 오일의 2-메톡시아세틸 클로라이드 2.10 g(70%)를 수득하였다.

[2127] 

[2128] **화합물 246.2. 1-브로모-3-메톡시프로판-2-온.** 다이클로로메탄(40 mL) 내 $TMSCHN_2$(헥산 내 2 M)(16 mL, 2.00 equiv)의 용액에 2-메톡시아세틸 클로라이드(화합물 **246.1**, 2.10 g, 15.5 mmol, 1.00 equiv, 80%)를 0℃에서 적가하였다. 20분 동안 교반한 후에, HBr(48%, 2 mL)을 반응에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 1×20 mL 브라인로 세척하였고, 무수 황산수소나트륨으로 건조하고 진공에서 농축하였다. 이에 따라서 노란색 오일로 1-브로모-3-메톡시프로판-2-온 2.30 g(71%)을 수득하였다.

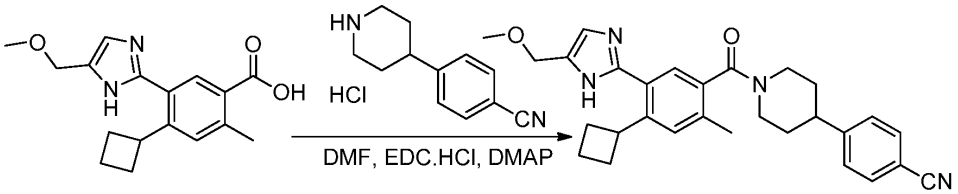
[2129] 

[2130] **화합물 246.3. 메틸 4-사이클로부틸-5-(5-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조산.** 둥근-바닥 플라스크에 CH_3CN(16 mL) 내 1-브로모-3-메톡시프로판-2-온(화합물 **246.2**, 505 mg, 1.81 mmol, 1.00 equiv, 60%)의 용액을 첨가하였다. 메틸 5-카밤이미도일-4-사이클로부틸-2-메틸벤조산 하이드로겐클로라이드(화합물 **245.1**, 450 mg, 1.59 mmol, 1.00 equiv) 및 탄산칼륨(554 mg, 3.61 mmol, 3.00 equiv, 90%)을 반응에 첨가하였다. 상기 반응 용액을 질소 하에 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 후, 상기 반응에 물을 첨가하여 조심스럽게 퀀칭하였다. 상기 수득한 혼합물을 2×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4), 그리고 진공 조건으로 농축하였다. 상기 잔여물을 용리액으로서 아세테이트/페트롤륨 에테르(1:2)인 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였고 흰색 고체의 170 mg(24%)의 메틸 4-사이클로부틸-5-(5-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조산을 수득하였다.

[2131] 

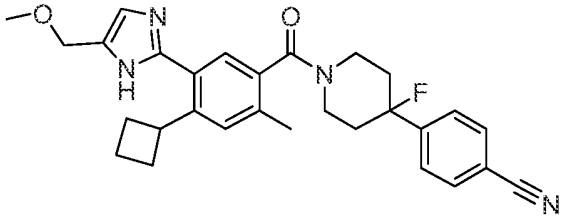
[2132] **화합물 246.4. 4-사이클로부틸-5-(5-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조산.** 메탄올(4 mL) 내에 메틸 4-사이클로부틸-5-(5-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조산(화합물 **246.3**, 150 mg, 0.430 mmol, 1.00

equiv, 90%) 용액 및 수산화나트륨 수용액(76.0 mg, 1.90 mmol, 물 2 mL에서 4.00 equiv)을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 후에, 상기 유기 용매를 감압 하에 제거하였다. 상기 남아있는 수용액의 pH 값은 염산(aq., 4 M)로 ~4로 조정하였다. 상기 수득한 혼합물을 2×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였고, 그리고 합쳐진 유기층을 건조(Na_2SO_4)하였고, 진공에서 농축하였다. 이에 따라서 흰색 고체의 4-사이클로부틸-5-(5-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조산 120 mg(84%)을 수득하였다.



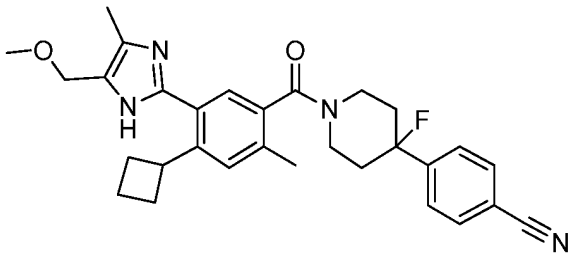
[2133]

[2134] **화합물 246. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 둥근-바닥 플라스크에 N,N-다이메틸포름아마이드(3 mL) 내 4-사이클로부틸-5-(5-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조산(화합물 **246.4**, 50.0 mg, 0.150 mmol, 1.00 equiv, 90%)의 용액을 첨가하였다. 4-(피페리딘-4-일)벤조나이트릴 하이드로겐클로라이드(화합물 **1.5**, 41.0 mg, 0.170 mmol, 1.10 equiv), EDC·HCl(64.0 mg, 0.330 mmol, 2.00 equiv), 및 4-다이메틸아미노피리딘(41.0 mg, 0.340 mmol, 2.00 equiv)을 반응에 첨가하였다. 상기 수득한 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였고 물로 퀀칭하였고 2×30 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합쳐진 유기층을 진공에서 농축하였다. 조 생성물(~50 mg)을 하기 조건으로 Prep-HPLC로서 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; 이동상, 0.05% TFA 및 CH_3CN를 포함한 물(26.0% CH_3CN up to 42.0% in 7 min, up to 100.0% in 2 min, down to 26.0% in 1 min); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 상기 순수한 화합물을 포함하고 있는 분획물을 합치고 동결건조하여 흰색 고체의 표제 화합물 18 mg(25%)을 수득하였다. m/z (ES+) 469 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.73-7.64 (m, 3H), 7.52-7.32 (m, 4H), ~4.9 (1H 물 피크에 의해 부분적으로 흐려짐), 4.60 (s, 2H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.68-3.52 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.35-3.22 (m, 1H 메탄올 용매 피크에 의해 부분적으로 흐려짐), 3.09-2.95 (m, 2H), 2.52 & 2.41 (2 singlets, 아미드 회전이성체, Ar-CH_3, 3H), 2.16-1.97 (m, 6H), 1.94-1.58 (m, 4H).



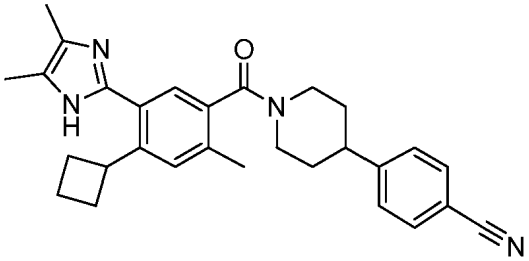
[2135]

[2136] **화합물 247. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-메톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 **246**)의 제조에 사용되는 것과 유사한 방법으로 4-(피페리딘-4-일)벤조나이트릴 하이드로겐클로라이드(화합물 **1.5**)을 사용하는 대신에 4-(4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴 하이드로겐클로라이드(화합물 **11.2 HCl 염**)을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 487 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.79-7.67 (m, 2H), 7.66 (d, 3H), 7.53-7.39 (m, 2H), 4.99-4.93 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.76-3.56 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.42 및 2.34 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.27-1.97 (m, 8H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 1H).



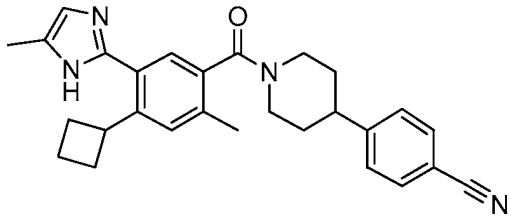
[2137]

[2138] **화합물 248. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 246)의 제조에 사용되는 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 501 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.79-7.77 (m, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.52-7.38 (m, 2H), 4.87-4.80 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.44-3.32 (m, 1H), 2.52 및 2.42 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 8H), 1.93-1.83 (m, 2H).



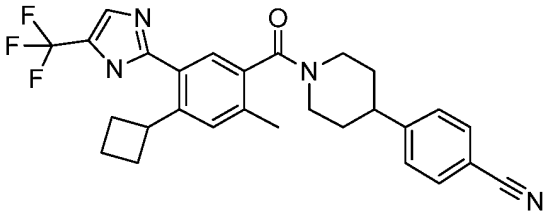
[2139]

[2140] **화합물 249. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(4,5-다이메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 246)의 제조에 사용되는 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 453 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.68 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.32 및 7.30 (2 singlets, 아미드 회전이성체, ArH, 1H), 4.90-4.88 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.44 및 2.33 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.18-1.90 (m, 7H), 1.88-1.78 (m, 3H).



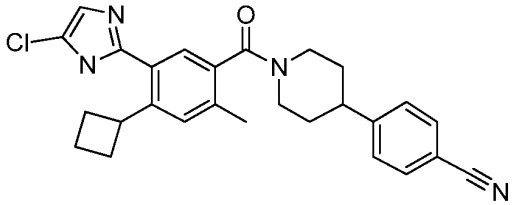
[2141]

[2142] **화합물 250. 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 246)의 제조에 사용되는 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 439 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.68 (d, 2H), 7.49-7.39 (m, 4H), 7.36 및 7.34 (2 singlets, 아미드 회전이성체, ArH, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 2H), 2.51 및 2.41 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28-1.96 (m, 6H), 1.89-1.81 (m, 3H), 1.77-1.74 (m, 1H).



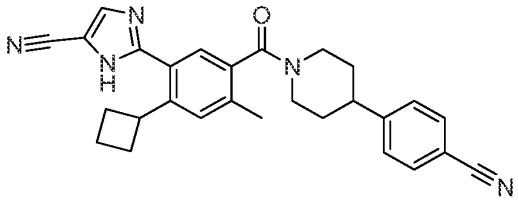
[2143]

[2144] **화합물 251. 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 246)의 제조에 사용되는 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 493 $(M+H)^+$.



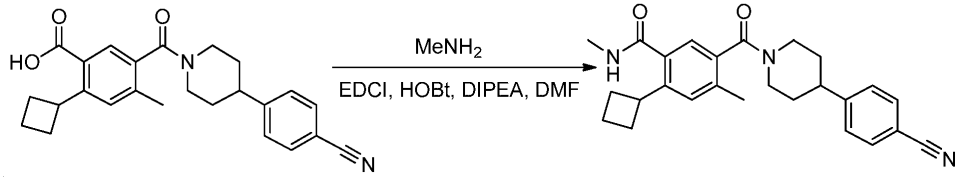
[2145]

[2146] **화합물 252. 4-(1-(5-(5-클로로-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로부틸-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조나이트릴(화합물 246)의 제조에 사용되는 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 459 $(M+H)^+$.



[2147]

[2148] **화합물 253. 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르보닐)-2-사이클로부틸-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-5-카보나이트릴.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 화합물 246의 제조에 사용되는 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 450 $(M+H)^+$.

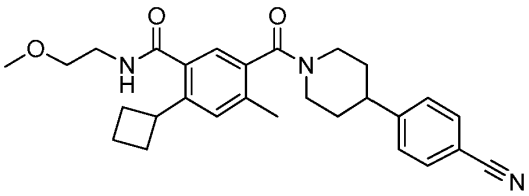


[2149]

[2150] **화합물 254. 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-시클로부틸-N,4-디메틸벤즈아미드.** DMF(2 mL) 내 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-시클로부틸-4-메틸벤조산(화합물 234, 50 mg, 0.124 mmol) 용액에 EDCI(36 mg, 0.186 mmol), HOBt(10 mg, 0.5 mmol), 디이소프로필에틸 아민(54 mg, 0.434 mmol), 및 메틸 아민(125 ul, 2.5 M in THF)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 상온에서 교반하고 포화 $NaHCO_3$ 수용액(50 mL)과 함께 퀀칭하였다. 에틸 아세테이트(2×50 mL)로 추출한 뒤, 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조, 여과, 및 진공에서 농축하였다. 에틸 아세테이트/메탄올=98/2인 에틸 아세테이트와 SiO_2 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-시클로부틸-N,4-디메틸벤즈아미드(28.3 mg, 55% yield)를 백색 고체로 수득하였다. m/z (ES+) 416 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.13 (q, J=4.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.26 (br s, 1H), 7.12 & 6.99 (2 singlets, 아미드 회전이성체, Ar-H,

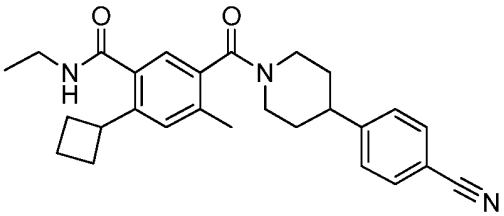
1H), 4.70 (br d, J=11.9 Hz, 1H), 3.86-3.72 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 1H), 3.13 (t with fine structure, J=12.3 Hz, 1H), 2.99-2.78 (m, 2H), 2.72 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.39-2.17 (m, 5H), 2.17-1.98 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.81-1.35 (m, 4H).

[2151]



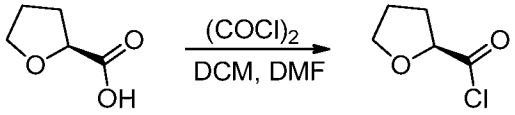
[2152] **화합물 255. 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-시클로부틸-N-(2-메톡시에틸)-4-메틸벤즈아미드.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-시클로부틸-N,4-디메틸벤즈아미드(화합물 254)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 460 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (t, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.12 and 6.98 (2 singlets, 아미드 회전이성체, 1H), 4.70 (d, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.44 (t, 3H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.19-3.03 (m, 1H), 3.02-2.71 (m, 2H), 2.32 and 2.26 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.38-2.17 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.83-1.47 (m, 4H).

[2153]



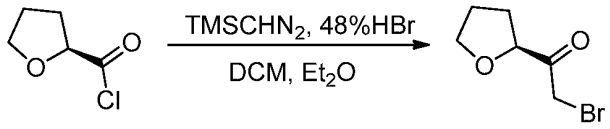
[2154] **화합물 256. 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-시클로부틸-N-에틸-4-메틸벤즈아미드.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-시클로부틸-N,4-디메틸벤즈아미드(화합물 254)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 430 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (t, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.56-7.45 (m, 2H), 7.31-7.20 (m, 1H), 7.11 and 6.98 (2 singlets, 아미드 회전이성체, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.50-3.37 (m, 1H), 3.22 (q, 2H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.32 and 2.22 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 3.01-2.76 (m, 2H), 2.38-2.17 (m, 2H), 2.18-1.97 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.81-1.38 (m, 3H), 1.10 (t, 3H).

[2155]



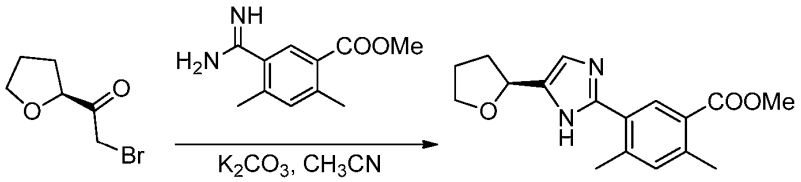
[2156] **화합물 257.1. (S)-테트라하이드로퓨란-2-카보닐 클로라이드.** 둥근-바닥 플라스크에 디클로로메탄(25 mL) 내 (S)-테트라하이드로퓨란-2-카복실산(4.64 g, 40.0 mmol, 1.00 equiv) 용액을 첨가하였다. N,N-디메틸포름아미드(0.05 mL, 0.05 equiv) 및 $(COCl)_2$(5.2 mL, 1.50 equiv)를 반응에 적가하였다. 생성 용액을 1시간 동안 25℃에서 교반하고, 진공 농축하여 (S)-테트라하이드로퓨란-2-카보닐 클로라이드 5.00 g (93%)을 노란 오일로 수득하였다.

[2157]



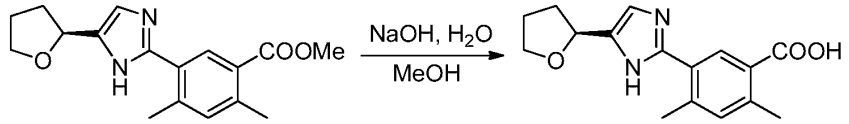
[2158] **화합물 257.2. (S)-2-브로모-1-(테트라하이드로퓨란-2-일)에탄온.** 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된, 250-mL 세개구 둥근-바닥 플라스크에 에테르(150 mL) 내 (디아조메틸)트리메틸실란(20 mL, 2 M 헥산 내) 용액을

첨가하였다. 에테르/DCM(25/10 mL) 내 (S)-테트라하이드로퓨란-2-카보닐 클로라이드(화합물 **257.1**, 5.00 g, 37.2 mmol, 1.00 equiv) 용액을 0℃에서 적가하고, 20분 동안 0℃에서 교반하였다. 하이드로겐 브로마이드(48%)(8 mL, 1.50 equiv)를 적가하였다. 생성 용액을 30분 동안 10℃에서 교반하고, 2×100 mL의 물 및 1×50 mL의 브라인으로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨로 건조하고 및 진공에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:50)와 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 (S)-2-브로모-1-(테트라하이드로퓨란-2-일)에탄온 2.50 g (35%)을 노란 오일로 수득하였다.



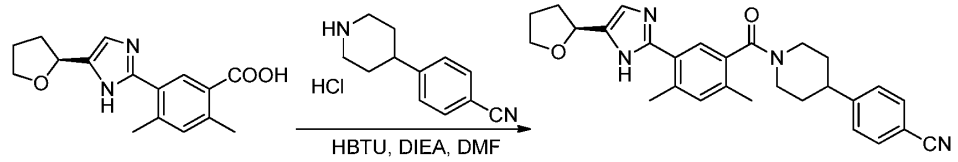
[2159]

[2160] **화합물 257.3. (S)-메틸 2,4-디메틸-5-(5-(테트라하이드로퓨란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)벤조에이트.** 둥근-바닥 플라스크에 CH_3CN(30 mL) 내 메틸 5-카밤이미도일-2,4-디메틸벤조에이트 하이드로클로라이드(화합물 **2.5**, 1.30 g) 용액을 첨가하였다. (S)-2-브로모-1-(테트라하이드로퓨란-2-일)에탄온(화합물 **257.2**, 1.92 g, 9.95 mmol) 및 포타슘 카보네이트(4.20 g, 30.4 mmol)을 반응에 첨가하였다. 생성 용액을 3일 동안 질소 하의 75℃에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 뒤, 여과에 의해 고체를 제거하였다. 여과액을 진공 농축하고 30 mL의 H_2O로 희석하였다. 수상을 3×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 혼합물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)와 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 (S)-메틸 2,4-디메틸-5-(5-(테트라하이드로퓨란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)벤조에이트 400 mg(25%)을 밝은 노란 고체로 수득하였다.



[2161]

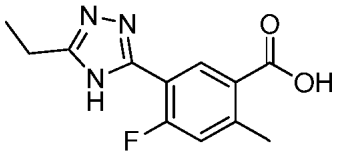
[2162] **화합물 257.4. (S)-2,4-디메틸-5-(5-(테트라하이드로퓨란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)벤조산.** 둥근-바닥 플라스크에 메탄올과 H_2O(20/10 mL) 용매 혼합물 내 (S)-메틸 2,4-디메틸-5-(5-(테트라하이드로퓨란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)벤조에이트(화합물 **257.3**, 400 mg, 1.33 mmol, 1.00 equiv) 및 소듐 히드록사이드(300 mg, 7.50 mmol, 5.63 equiv) 용액을 첨가하였다. 생성 용액을 2시간 동안 70℃에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 뒤, 감압하에 유기 용매를 제거하였다. 잔여 수상층은 2×50 mL의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 수상층의 pH를 염화수소(aq., 6 M)로 5-6으로 조절하였고, 3×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층은 무수 황산나트륨로 건조하고 진공에서 농축하였다. 이로써 340 mg(90%)의 (S)-메틸 2,4-디메틸-5-(5-(테트라하이드로퓨란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)벤조에이트를 노란 고체로 얻었다.



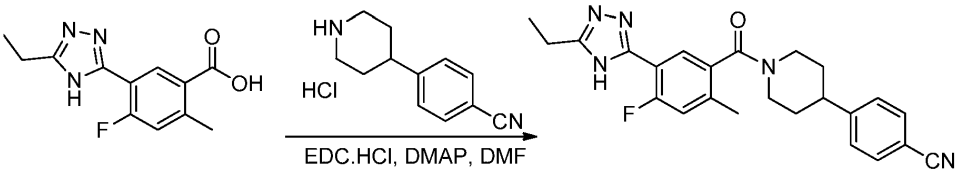
[2163]

[2164] **화합물 257. (S)-4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-(테트라하이드로퓨란-2-일)-1H-이미다졸-2-yl)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 둥근-바닥 플라스크에 N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 내 (S)-2,4-디메틸-5-(5-(테트라하이드로퓨란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)벤조산(화합물 **257.4**, 143 mg, 0.500 mmol, 1.00 equiv) 용액을 첨가하였다. HBTU(285 mg, 0.750 mmol, 1.50 equiv)가 반응에 첨가되었고, 그리고 30분 동안 25℃에서 교반하였다. 여기에 4-(피페리딘-4-yl)벤조니트릴 하이드로클로라이드(화합물 **1.5**, 133 mg, 0.600 mmol, 1.20 equiv) 및 DIEA(390 mg, 3.02 mmol, 6.04 equiv)를 적가하였다. 생성 용액을 30분 동안 25℃에서 교반하였고, 다음에 20 mL의 물로 퀀칭하였다. 혼합물을 3×25 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨로 건조하고 진공에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 메탄올/에틸 아세테이트(1:30)와 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 생성물(~100 mg)은 아래의 조건으로 Prep-HPLC로 더 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)):

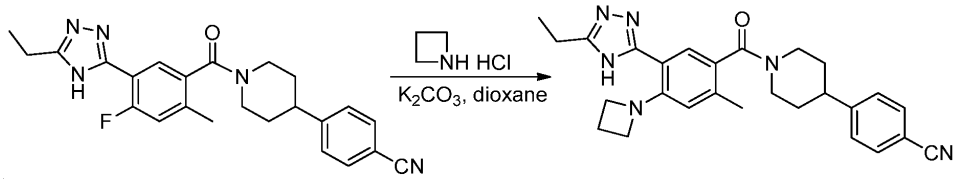
Column, Xbridge Prep C18, 5 um, 19*150 mm; mobile phase, water with 0.03% NH_3H_2O and CH_3CN (35% CH_3CN up to 52% in 8 min, up to 100% in 1 min, down to 35% in 1 min); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 순수한 화합물을 함유하는 일부를 결합하고 동결건조하여 34.6 mg(15%)의 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다. m/z (ES+) 455 $(M+H)^+$.

[2165] 

[2166] **화합물 258.1. 5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-플루오로-2-메틸벤조산.** 표제 화합물을 표준 화학적 조작 및 4-브로모-2-메틸벤조산 대신 4-플루오로-2-메틸벤조산을 사용하고 아세토히드라지드 대신 프로피오노히드라지드를 사용하여 화합물 **152.8**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다.

[2167] 

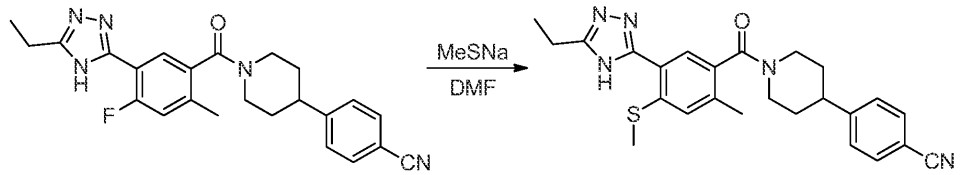
[2168] **화합물 258.2. 4-(1-(5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-yl)-4-플루오로-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 둥근-바닥 플라스크에 DMF(10 mL) 내 5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-플루오로-2-메틸벤조산(화합물 **258.1**, 125 mg, 0.500 mmol, 1.00 equiv) 용액을 첨가하였다. EDC·HCl(143 mg, 0.750 mmol, 1.50 equiv), 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드(화합물 **1.5**, 122 mg, 0.550 mmol, 1.10 equiv), 및 4-디메틸아미노피리딘(183 mg, 1.50 mmol, 3.00 equiv)을 분량대로 첨가하였다. 생성 용액을 1시간 동안 40℃에서 오일 배쓰 내에서 교반하였고, 다음에 50 mL의 NH_4Cl(aq.sat.)로 퀀칭하였다. 혼합물을 40 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 합쳐진 유기층을 3×30 mL의 NH_4Cl(aq.sat.)로 세척, 무수 황산나트륨로 건조 및 진공에서 농축하였다. 이로써 180 mg(86%)의 4-(1-(5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-플루오로-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴을 백색 고체로 얻었다.

[2169] 

[2170] **화합물 258. 4-(1-(4-(아제티딘-1-일)-5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 10-mL 밀봉된 튜브에 1,4-디옥산(5 mL) 내 4-(1-[[5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-플루오로-2-메틸페닐]카보닐]피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 **258.2**, 83.5 mg, 0.200 mmol, 1.00 equiv) 용액을 첨가하였다. 아제티딘 하이드로클로라이드(93.0 mg, 0.990 mmol, 5.00 equiv)를 반응에 분량대로 첨가하였다. 포타슘 카보네이트(276 mg, 2.00 mmol, 10.0 equiv) 또한 상기 혼합물에 첨가하였다. 생성 용액을 블라스트 쉴드 뒤에서 하룻밤 동안 105℃에서 교반하였고, 이어서 상온에서 냉각하였다. 반응을 20 mL의 water 물과 함께 퀀칭하였다. 혼합물을 30 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였고 유기층을 무수 황산나트륨로 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 생성물(80 mg)을 아래의 조건으로 Prep-HPLC로 더 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; mobile phase, water with 50 mL NH_4CO_3 and CH_3CN (41.0% CH_3CN up to 43.0% in 8 min, up to 100.0% in 2 min, down to 41.0% in 2 min); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 순수한 화합물을 함유하는 일부를 결합하고 동결건조하여 18.0 mg(20%)의 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다. m/z (ES+) 455 $(M+H)^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.68 (d, J=6.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J=5.7 Hz, 2H), 7.24 & 7.13 (2 singlets, 아미드 회전이성체, Ar-H, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.91-7.77 (m, 1H 물 피크로 부분적으로 흐려짐), 3.81-3.67 (m, 1H), 3.68 (t, J=5.6 Hz, 4H), 3.32-3.18 (m, 1H), 3.05-1.91 (m, 2H), 2.84

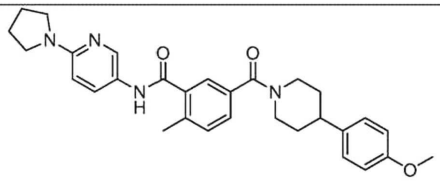
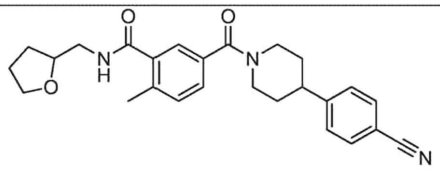
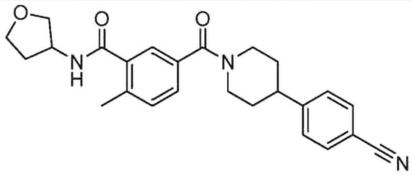
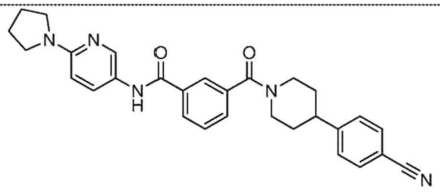
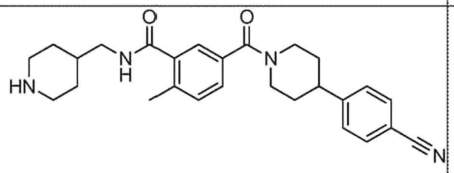
(q, J=5.8 Hz, 2H), 2.45-2.19 (m, 5H), 2.09-1.91 (m, 1H), 1.91-1.49 (m, 3H), 1.39 (t, J=5.7 Hz, 3H).

[2171]

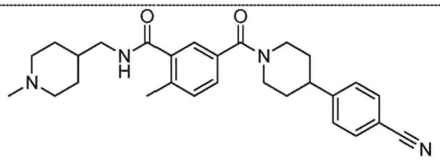
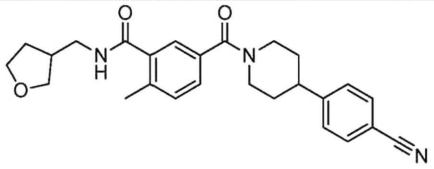
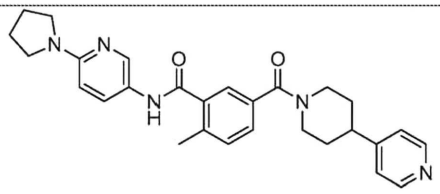
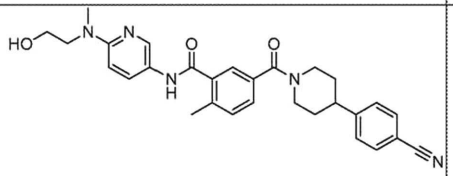
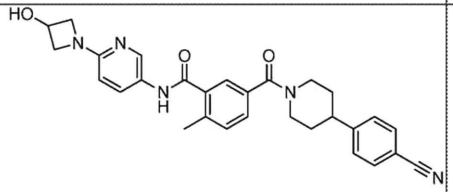


[2172] **화합물 259. 4-(1-(5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸-4-(메틸티오)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 둥근-바닥 플라스크에 N,N-디메틸포름아미드(3 mL) 내 4-(1-(5-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-플루오로-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 258.2, 20 mg, 0.050 mmol, 1.0 equiv) 용액을 첨가하였다. 소듐 티오메톡시드(70 mg, 0.10 mmol, 2.0 equiv)를 반응에 첨가하였다. 생성 혼합물을 15시간 동안 110℃에서 오일 배쓰 내에서 교반하였고, 이어서 주위 온도로 냉각하고 100 mL의 얼음물로 퀀칭하였다. 혼합물을 50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였고 합쳐진 유기층을 2×50 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨로 건조하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성물(50 mg)을 아래의 조건으로 Prep-HPLC로 더 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; mobile phase, water with 0.05% TFA and CH_3CN (37% CH_3CN up to 49% in 7 min, up to 100% in 3 min, down to 37% in 2 min); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 순수한 화합물을 함유하는 일부를 결합하고 동결건조하여 4 mg(19%)의 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다. m/z (ES+) 446 $(M+H)^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.61-7.43 (m, 3H), 7.35 (br s, 1H), ~4.85 (1H 물 피크로 부분적으로 흐려짐), 3.77-3.60 (m, 1H), ~3.3 (1H 메탄올 용매 피크로 부분적으로 흐려짐), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.91 (q, J=7.7 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.47 & 2.37 (2 singlets, 아미드 회전이성체, Ar-CH_3, 3H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.88-1.55 (m, 3H), 1.40 (t, 3H).

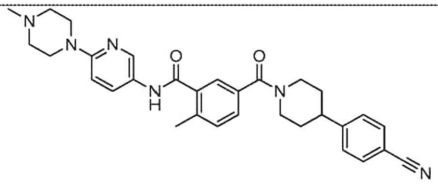
[2173] 하기 표 내의 화합물들은 표준 화학적 조작, 용이하게 입수가능한 출발 물질, 및 5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-시클로부틸-N,4-디메틸벤즈아미드(화합물 254)의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다:

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	*m/z* (ES+)
260	5-(4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸-N-(6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)벤즈아미드		499 $(M+H)^+$
261	5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)벤즈아미		432 $(M+H)^+$
262	5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸-N-(테트라하이드로퓨란-3-일)벤즈아미드		418 $(M+H)^+$
263	3-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-N-(6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)벤즈아미드		480 $(M+H)^+$
264	5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸-N-(피페리딘-4-일메틸)벤즈아미드		445 $(M+H)^+$

[2174]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	*m/z* (ES+)
265	5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)벤즈아미드		459 $(M+H)^+$
266	5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아미드		432 $(M+H)^+$
267	2-메틸-5-(4-(피리딘-4-일)피페리딘-1-카보닐)-N-(6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)벤즈아미드		470 $(M+H)^+$
268	5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-N-(6-((2-히드록시에틸)(메틸)아미노)피리딘-3-일)-2-메틸벤즈아미드		499 $(M+H)^+$
269	5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-N-(6-(3-히드록시아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-2-메틸벤즈아미드		497 $(M+H)^+$

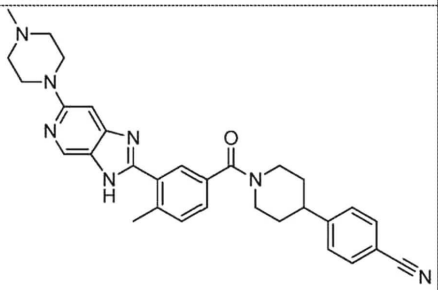
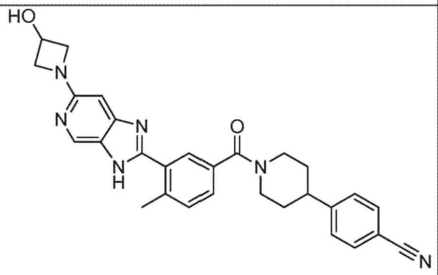
[2175]

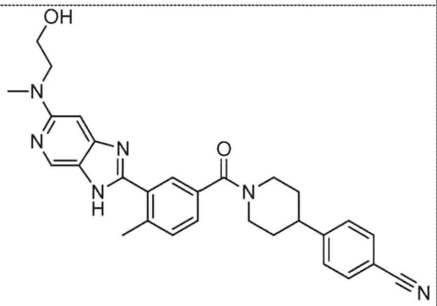
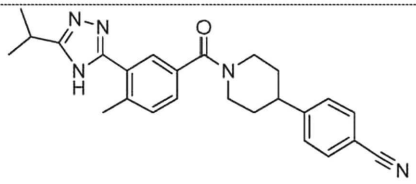
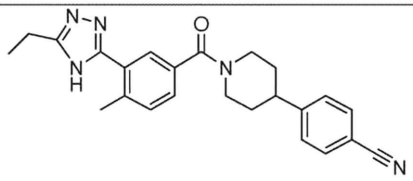
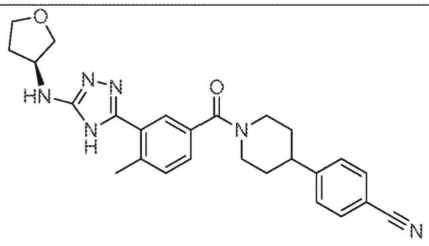
화합물 번호	화합물명	화합물 구조	*m/z* (ES+)
270	5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸-N-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)벤즈아미드		524 $(M+H)^+$

[2176]

[2177] 하기 표 내의 화합물들은 표준 화학적 조작, 용이하게 입수가능한 출발 물질, 및 화합물 27, 38, 및 211의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다:

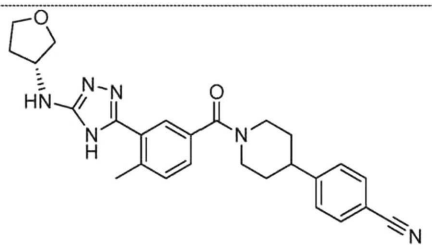
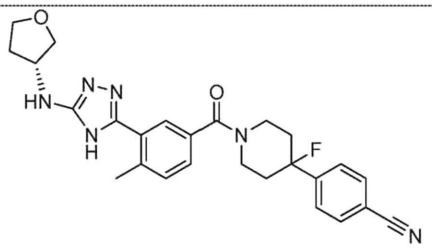
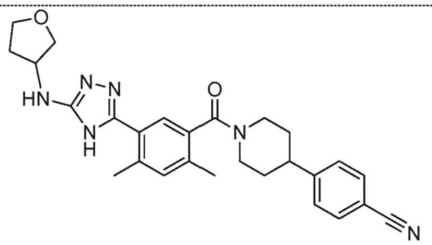
[2178]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
271	4-(1-(4-메틸-3-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		27 [520 $(M+H)^+$]
272	4-(1-(3-(6-(3-히드록시아제티딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		27 [493 $(M+H)^+$]

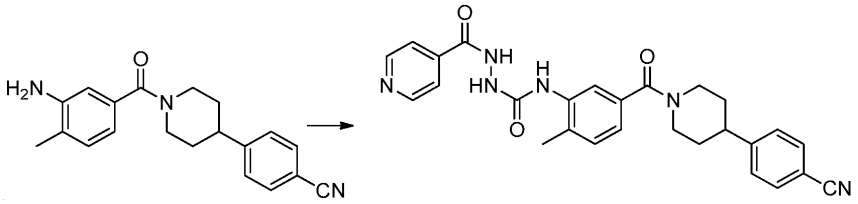
화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
273	4-(1-(3-(6-((2-히드록시에틸)(메틸)아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		27 [495 $(M+H)^+$]
274	4-(1-(3-(5-이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		38 [414 $(M+H)^+$]
275	4-(1-(3-(5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		38 [400 $(M+H)^+$]
276	(S)-4-(1-(4-메틸-3-(5-((테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		211 [457 $(M+H)^+$]

[2179]

[2180]

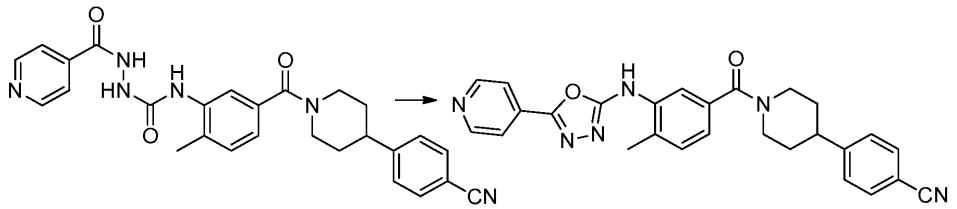
화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [m/z (ES+)]
277	(R)-4-(1-(4-메틸-3-(5-((테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		211 [457 (M+H)+]
278	(R)-4-(4-플루오로-1-(4-메틸-3-(5-((테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		211 [475 (M+H)+]
279	4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-((테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		211 [471 (M+H)+]

[2181]



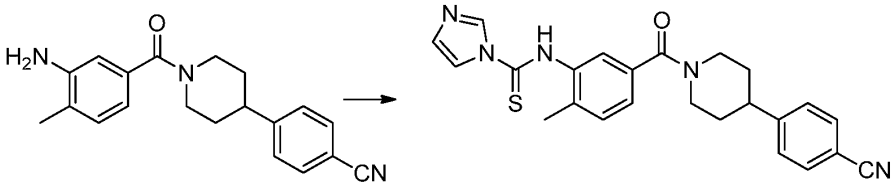
[2182] **화합물 280.1. N-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-2-이소니코티노일히드라진카복사미드.** DCM(5 ml) 내 4-(1-(3-아미노-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 121.1, 0.1 g, 0.31 mmol) 및 트리에틸 아민(0.09 ml, 0.62 mmol) 용액을 0℃에서 DCM(5 ml) 내 포스젠(톨루엔 내 20%, 0.31 ml, 0.62 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 생성 혼합물을 상온에서 1.5시간 동안 교반시킨 뒤, 모든 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔여물을 높은-진공 하에서 30분 동안 건조하고 이어서 EtOH(5 ml) 내에 재차-용해하였다. 이소니코티노히드라지드(0.05 g, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 하룻밤 동안 가열하였다. 에탄올을 제거하고 잔여물을 prep.-TLC(10% DCM 내 MeOH)을 사용하여 정제하여 밝은 갈색 고체인 생성물을 얻었다. 수율: 0.14 g, 93%. m/z (ES+) 483.2 $(M+H)^+$.

[2183]



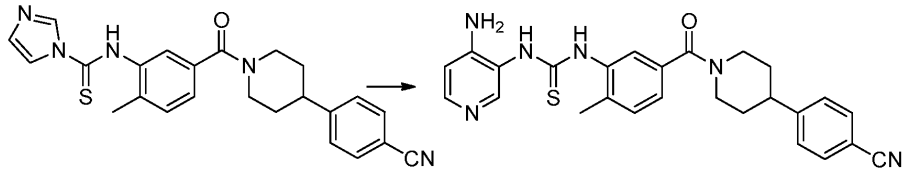
[2184] **화합물 280. 4-(1-(4-메틸-3-(5-(피리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** DCM(10 ml) 내 N-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-2-이소니코티노일히드라진카복사미드(화합물 **280.1**, 0.14 g, 0.29 mmol) 및 PPh_3(0.09 g, 0.35 mmol) 용액에 트리에틸 아민(0.061 ml, 0.43 mmol) 뒤이어 CCl_4(0.08 ml, 0.87 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 환류하였다. TLC 및 LCMS는 반응이 완결됨을 보여주었다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, DCM(100 ml)으로 희석하고, 및 물(20 ml)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 농축하고 및 prep.-TLC(5% MeOH in CH_2Cl_2)를 사용하여 정제하여 54 mg(42%)의 백색 고체를 수득하였다. m/z (ES+) 465.0 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (br, 1H), 8.77 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.81-7.73 (m, 4H), 7.50 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.95-1.57 (m, 4H).

[2185]



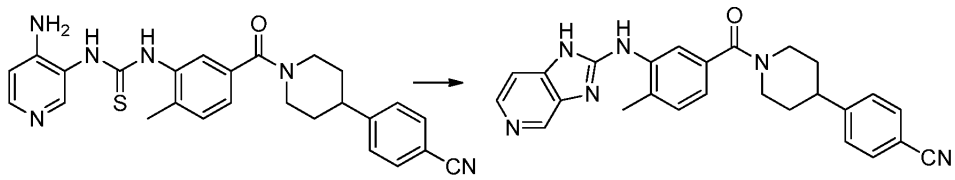
[2186] **화합물 281.1. N-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-1H-이미다졸-1-카보티오아미드.** DMF(3 ml) 내 4-(1-(3-아미노-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(121.1, 0.1 g, 0.32 mmol) 용액에 1,1'-티오-CDI(0.056 g, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간동안 상온에서 교반하였다. LCMS는 반응이 완결됨을 보여주었다. 혼합물은 작업 또는 정제 없는 원 포트로 다음 단계에 도달하였다. m/z (ES+) 430 $(M+H)^+$.

[2187]



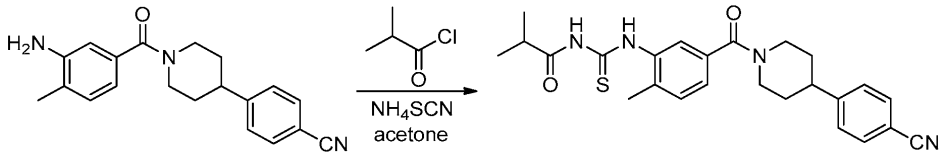
[2188] **화합물 281.2. 1-(4-아미노피리딘-3-일)-3-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)티오우레아.** DMF 내 N-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-1H-이미다졸-1-카보티오아미드(**281.1**) 용액에 이전 단계에서 계속하여 피리딘-3,4-디아민(0.034, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 상온에서 교반하였다. LCMS는 반응이 완결됨을 보여주었다. 반응은 작업 또는 정제 없이 다음 단계에 도달하였다. m/z (ES+) 471 $(M+H)^+$.

[2189]

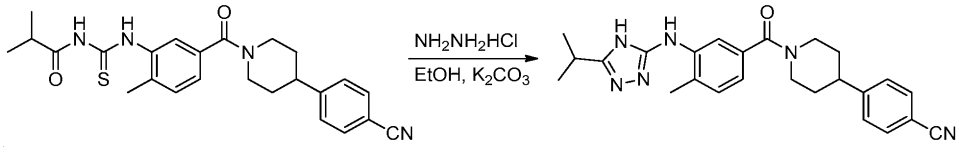


[2190] **화합물 281. 4-(1-(3-((1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)아미노)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** DMF 내 1-(4-아미노피리딘-3-일)-3-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)티오우레아(**281.2**) 용액에 이전 단계에서 계속하여 EDCI(0.12 g, 0.64 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 동안 상온에서 교반하였다. DMF를 높은 진공 하에서 제거하였고 잔여물을 prep.-TLC(5% EtOAc 내 MeOH)를 사용하여 정제하여 76 mg(3단계

동안 56%)의 백색 분말을 수득하였다. m/z (ES+) 437 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (br, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.04-3.72 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.97-1.60 (m, 4H).

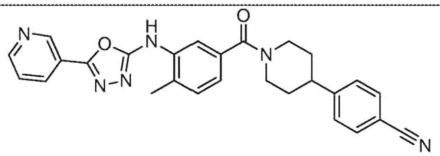
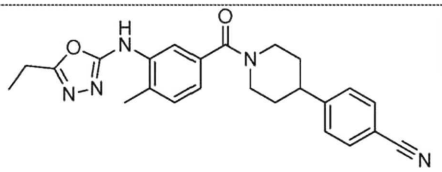
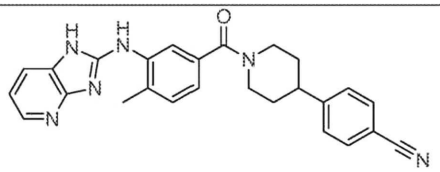
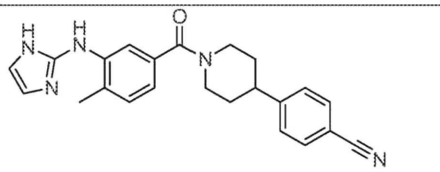
[2191] 

[2192] **화합물 282.1. N-((5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)카바모티오일)이소부티르아미드.** 둥근-바닥 플라스크 안에, 아세톤(10 mL) 내 NH_4SCN(72 mg, 0.95 mmol, 2.00 equiv) 용액을 두었다. 아세톤 내 2-메틸프로파노일 클로라이드(50 mg, 0.47 mmol, 1.00 equiv) 용액을 25℃에서 적상하여 첨가하였고(5 mL) 반응을 하룻밤 동안 40℃에서 오일 배쓰 내에서 교반하였다. 여기에 4-(1-(3-아미노-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 **121.1**, 150 mg, 0.42 mmol, 1.00 equiv)을 25℃에서 첨가하였다. 생성 용액을 2시간 동안 25℃에서 교반하였고, 이어서 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 100 mL의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 2×30 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨로 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 디클로로메탄/메탄올(20:1)와 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 150 mg(64%)의 표제 화합물을 갈색 오일로 수득하였다.

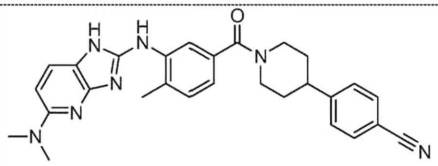
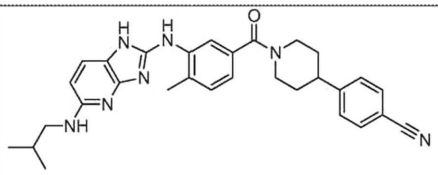
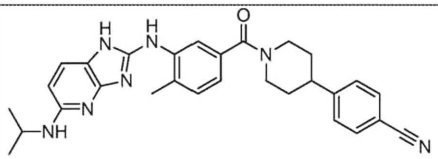
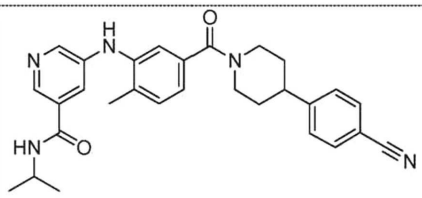
[2193] 

[2194] **화합물 282. 4-(1-(3-((5-이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 10-mL 밀봉된 튜브 안에, 에탄올(3 mL) 내 N-((5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)카바모티오일)이소부티르아미드(화합물 **282.1**, 200 mg, 0.40 mmol, 1.00 equiv, 90%) 용액을 두었다. NH_2NH_2HCl(234 mg, 2.23 mmol, 5.00 equiv) 및 포타슘 카보네이트(185 mg, 1.34 mmol, 3.00 equiv)을 반응에 첨가하였다. 생성 용액을 블라스트 쉴드 뒤 오일 배쓰 내에서 하룻밤 동안 80℃에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 뒤, 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트와 물로 분획하였다. 유기 상(phase)을 브라인으로 세척하고, 건조(Na_2SO_4), 및 농축하였다. 조 생성물(~50 mg)을 아래의 조건으로 Prep-HPLC로 더 정제하였다(1#-Pre-HPLC-006(Waters)): Column, SunFire Prep C18, 5 um, 19*150 mm; mobile phase, water with 0.05% TFA and CH_3CN (hold 5.0% CH_3CN in 2 min, up to 30.0% in 1 min, up to 60.0% in 12 min, up to 100.0% in 1 min); Detector, UV 254/220 nm. 순수한 화합물을 함유하는 일부를 결합하고 동결건조하여 10.3 mg(6%)의 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다. m/z (ES+) 429 $(M+H)^+$.

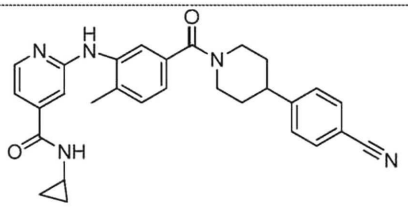
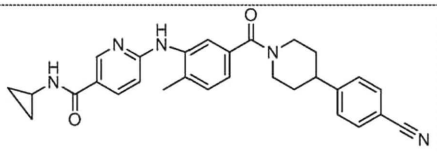
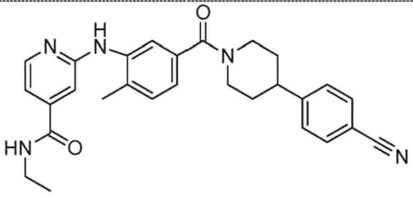
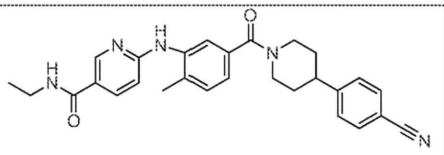
[2195] 하기 표 내의 화합물들은 표준 화학적 조작, 용이하게 입수가능한 출발 물질, 및 화합물 **280**, **121**, **281** 및 **282**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다:

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [m/z (ES+)]
283	4-(1-(4-메틸-3-((5-(피리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아미노)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		280 [465 $(M+H)^+$]
284	4-(1-(3-((5-에틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아미노)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		280 [416 $(M+H)^+$]
285	4-(1-(3-((1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)아미노)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		281 [437 $(M+H)^+$]
286	4-(1-(3-((1H-이미다졸-2-일)아미노)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		281 [386 $(M+H)^+$]

[2196]

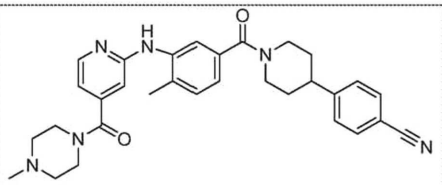
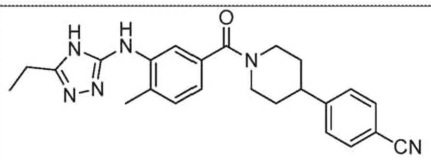
화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [m/z (ES+)]
287	4-(1-(3-((5-(디메틸아미노)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)아미노)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		281 [480 $(M+H)^+$]
288	4-(1-(3-((5-(이소부틸아미노)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)아미노)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		281 [508 $(M+H)^+$]
289	4-(1-(3-((5-(이소프로필아미노)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)아미노)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		281 [494 $(M+H)^+$]
290	5-((5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)아미노)-N-이소프로필니코틴아미드		121 [482 $(M+H)^+$]

[2197]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
291	2-((5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)아미노)-N-사이클로프로필이소니코틴아미드		121 [480 $(M+H)^+$]
292	6-((5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)아미노)-N-사이클로프로필니코틴아미드		121 [480 $(M+H)^+$]
293	2-((5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)아미노)-N-에틸이소니코틴아미드		121 [468 $(M+H)^+$]
294	6-((5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)아미노)-N-에틸니코틴아미드		121 [468 $(M+H)^+$]

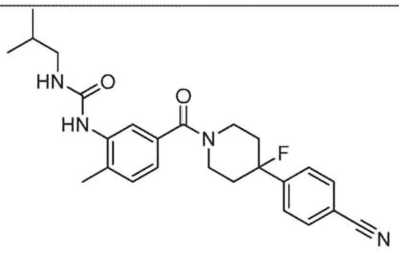
[2198]

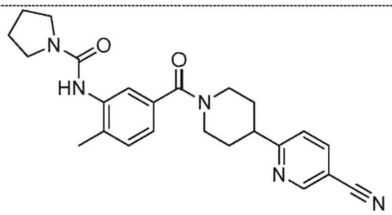
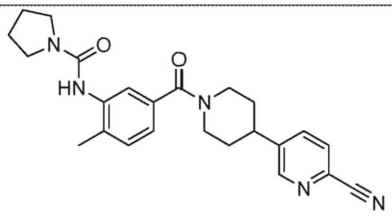
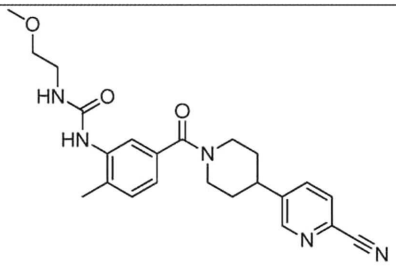
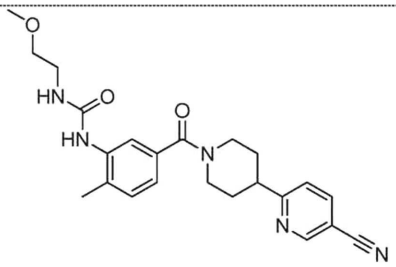
[2199]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [m/z (ES+)]
295	4-(1-(4-메틸-3-((4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일)아미노)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		121 [523 $(M+H)^+$]
296	4-(1-(3-((5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		282 [415 $(M+H)^+$]

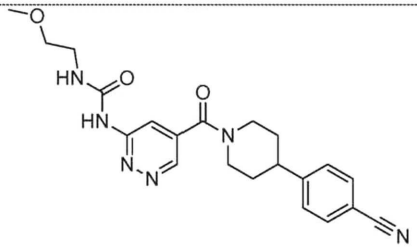
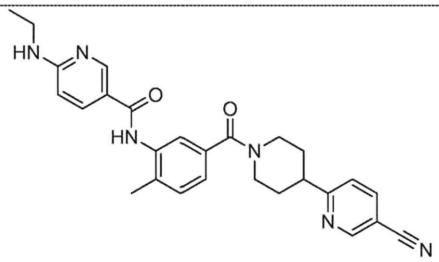
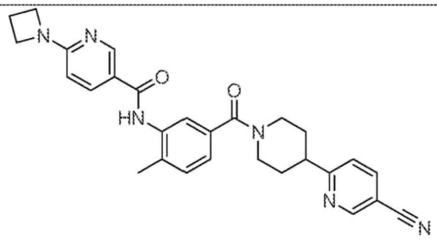
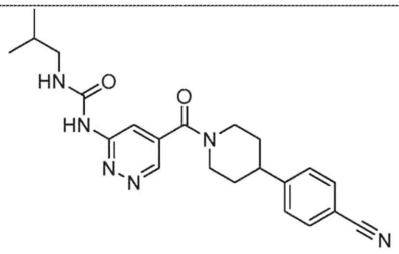
[2200] 하기 표 내의 화합물들은 표준 화학적 조작, 용이하게 입수가능한 출발 물질, 및 화합물 26, 43, 48, 50, 51, 64, 및 80의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다:

[2201]

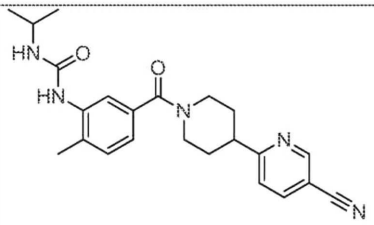
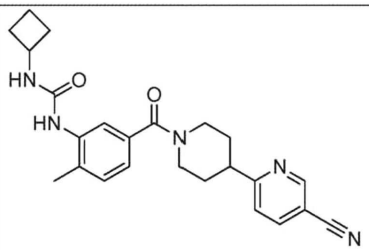
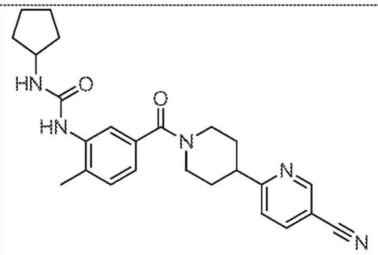
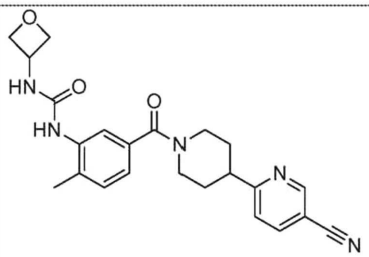
화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [m/z (ES+)]
297	1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-이소부틸우레아		64 [437 $(M+H)^+$]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
298	N-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)피롤리딘-1-카복사미드		50 and 64 [418 $(M+H)^+$]
299	N-(5-(4-(6-시아노피리딘-3-일)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)피롤리딘-1-카복사미드		51 and 64 [418 $(M+H)^+$]
300	1-(5-(4-(6-시아노피리딘-3-일)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-(2-메톡시에틸)우레아		51 and 64 [422 $(M+H)^+$]
301	1-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-(2-메톡시에틸)우레아		50 and 64 [422 $(M+H)^+$]

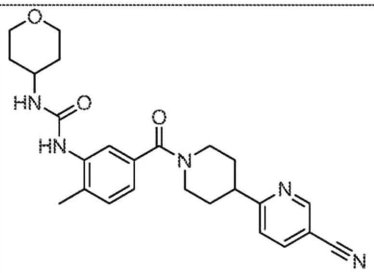
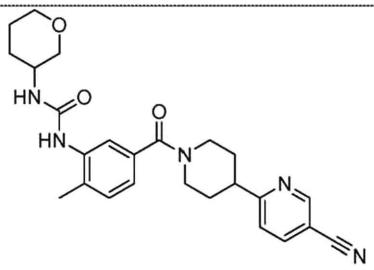
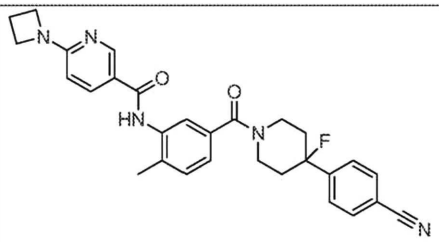
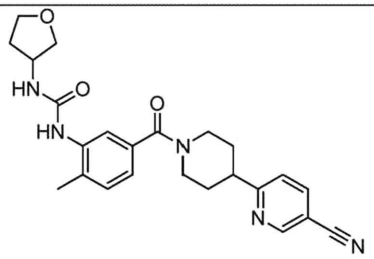
[2202]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
302	1-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)피리다진-3-일)-3-(2-메톡시에틸)우레아		64 [409 $(M+H)^+$]
303	N-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-6-(에틸아미노)니코틴아미드		50 [469 $(M+H)^+$]
304	6-(아제티딘-1-일)-N-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)니코틴아미드		50 [481 $(M+H)^+$]
305	1-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)피리다진-3-일)-3-이소부틸우레아		64 [407 $(M+H)^+$]

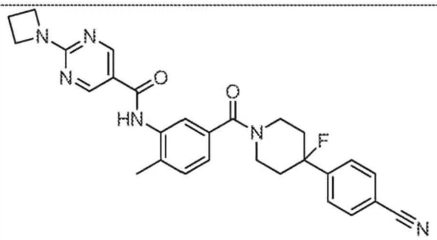
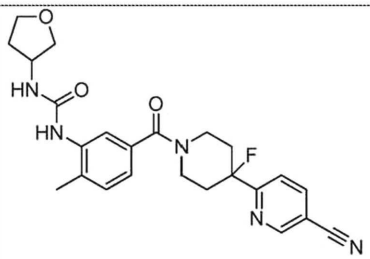
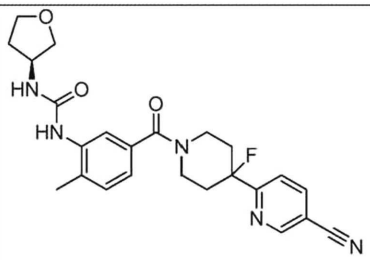
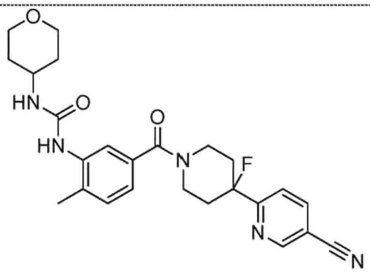
[2203]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
306	1-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-이소프로필우레아		50 and 64 [406 $(M+H)^+$]
307	1-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-사이클로부틸우레아		50 and 64 [418 $(M+H)^+$]
308	1-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-사이클로펜틸우레아		50 and 64 [432 $(M+H)^+$]
309	1-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-(옥세탄-3-일)우레아		50 and 64 [420 $(M+H)^+$]

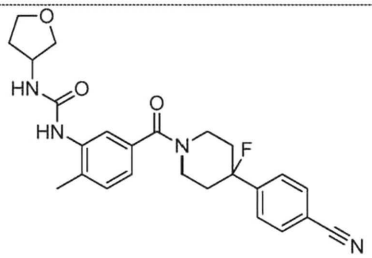
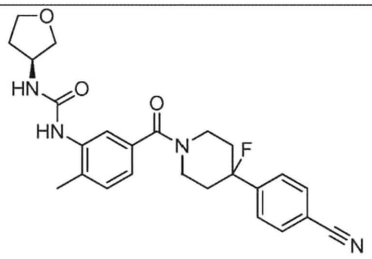
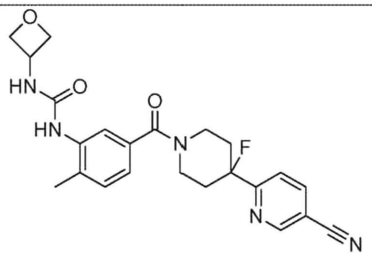
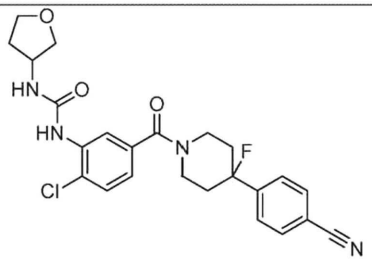
[2204]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
310	1-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-(테트라하이드로-2H-파이란-4-일)우레아		50 and 64 [448 $(M+H)^+$]
311	1-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-(테트라하이드로-2H-파이란-3-일)우레아		50 and 64 [448 $(M+H)^+$]
312	6-(아제티딘-1-일)-N-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)니코틴아미드		43 [498 $(M+H)^+$]
313	1-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-(테트라하이드로퓨란-3-일)우레아		50 and 64 [434 $(M+H)^+$]

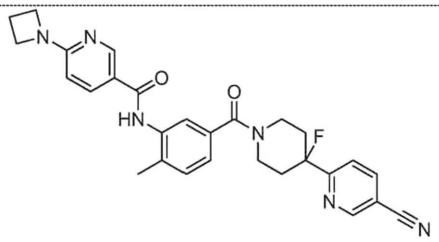
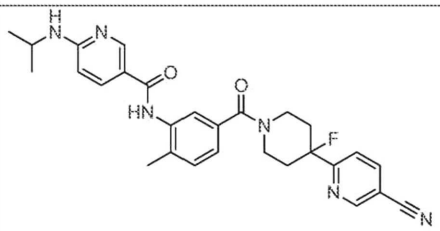
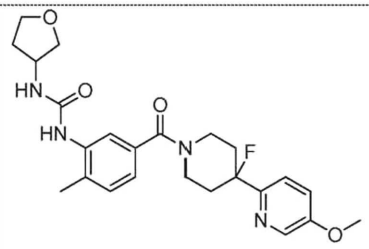
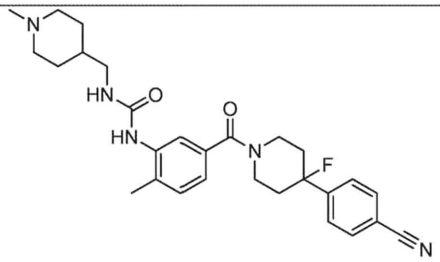
[2205]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
314	2-(아제티딘-1-일)-N-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)피리미딘-5-카복사미드		43 [499 $(M+H)^+$]
315	1-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-(테트라하이드로퓨란-3-일)우레아		26 and 64 [452 $(M+H)^+$]
316	(S)-1-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-(테트라하이드로퓨란-3-일)우레아		26 and 64 [452 $(M+H)^+$]
317	1-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-(테트라하이드로-2H-파이란-4-일)우레아		26 and 64 [466 $(M+H)^+$]

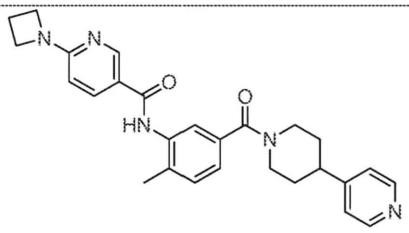
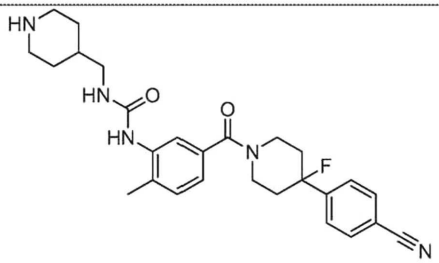
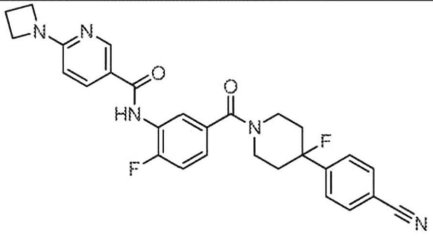
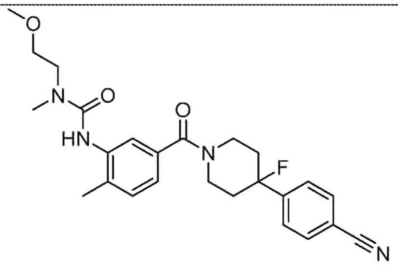
[2206]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
318	1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3(테트라하이드로퓨란-3-일)우레아		64 [451 $(M+H)^+$]
319	(S)-1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-(테트라하이드로퓨란-3-일)우레아		64 [451 $(M+H)^+$]
320	1-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-(옥세탄-3-일)우레아		26 and 64 [438 $(M+H)^+$]
321	1-(2-클로로-5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)페닐)-3-(테트라하이드로퓨란-3-일)우레아		26 and 64 [471 $(M+H)^+$]

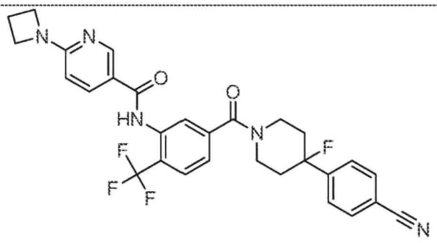
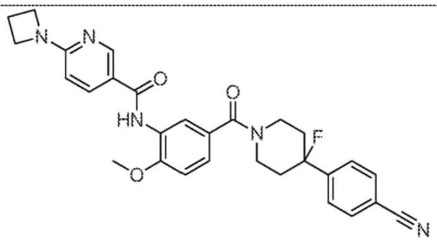
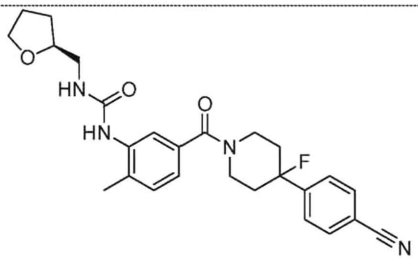
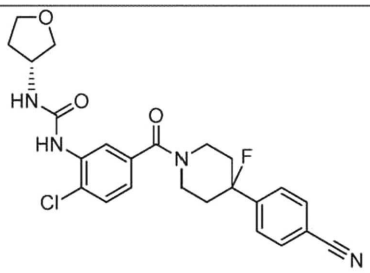
[2207]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
322	6-(아제티딘-1-일)-N-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)니코틴아미드		26 and 43 [499 $(M+H)^+$]
323	N-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)-4-플루오로피리딘-2-일)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-6-(이소프로필아미노)니코틴아미드		26 and 43 [501 $(M+H)^+$]
324	1-(5-(4-플루오로-4-(5-메톡시피리딘-2-일)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-(테트라하이드로퓨란-3-일)우레아		1, 11, and 64 [457 $(M+H)^+$]
325	1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)우레아		64 [492 $(M+H)^+$]

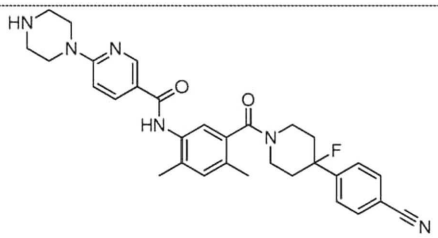
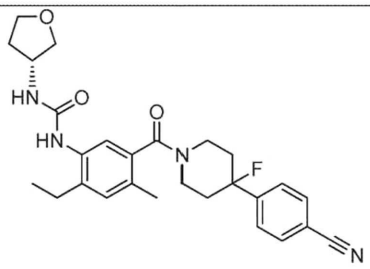
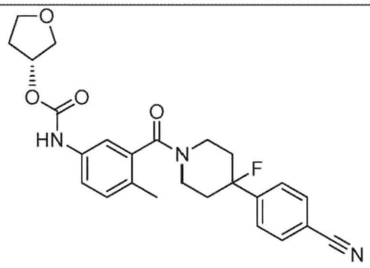
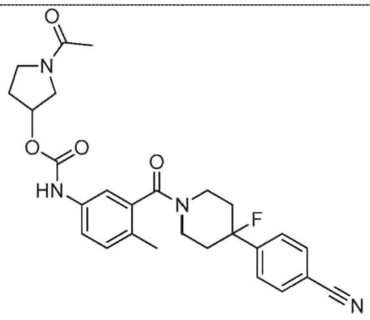
[2208]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
326	6-(아제티딘-1-일)-N-(2-메틸-5-(4-(피리딘-4-일)피페리딘-1-카보닐)페닐)니코틴아미드		43 [492 $(M+H)^+$]
327	1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-(피페리딘-4-일메틸)우레아		64 [492 $(M+H)^+$]
328	6-(아제티딘-1-일)-N-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-플루오로페닐)니코틴아미드		43 [502 $(M+H)^+$]
329	3-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-1-(2-메톡시에틸)-1-메틸우레아		64 [453 $(M+H)^+$]

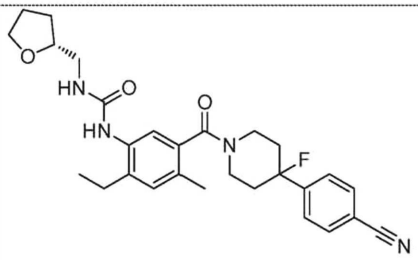
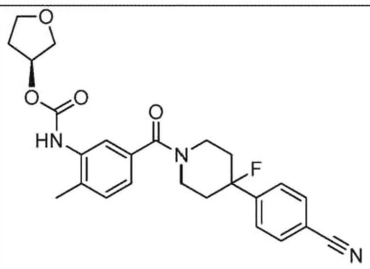
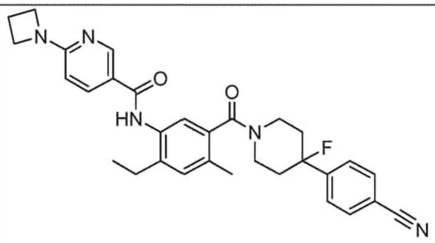
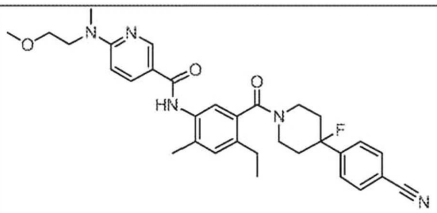
[2209]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
330	6-(아제티딘-1-일)-N-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-(트리플루오로메틸)페닐)니코틴아미드		43 [552 $(M+H)^+$]
331	6-(아제티딘-1-일)-N-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메톡시페닐)니코틴아미드		43 [514 $(M+H)^+$]
332	(S)-1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)우레아		64 [465 $(M+H)^+$]
333	(R)-1-(2-클로로-5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)페닐)-3-(테트라하이드로퓨란-3-일)우레아		64 [471 $(M+H)^+$]

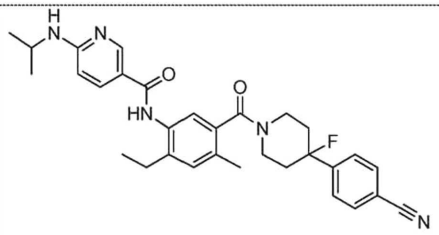
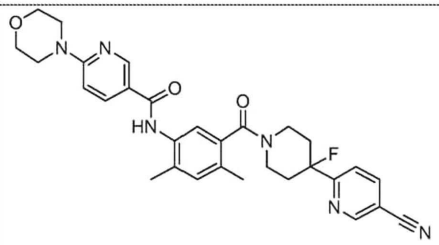
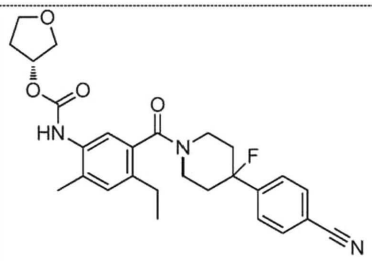
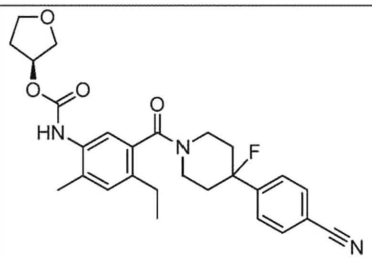
[2210]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
334	N-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드		43 [541 $(M+H)^+$]
335	(R)-1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-에틸-4-메틸페닐)-3-(테트라하이드로퓨란-3-일)우레아		64 [479 $(M+H)^+$]
336	(R)-테트라하이드로퓨란-3-일(3-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-4-메틸페닐)카바메이트		80 [452 $(M+H)^+$]
337	1-아세틸피롤리딘-3-일(3-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-4-메틸페닐)카바메이트		80 [493 $(M+H)^+$]

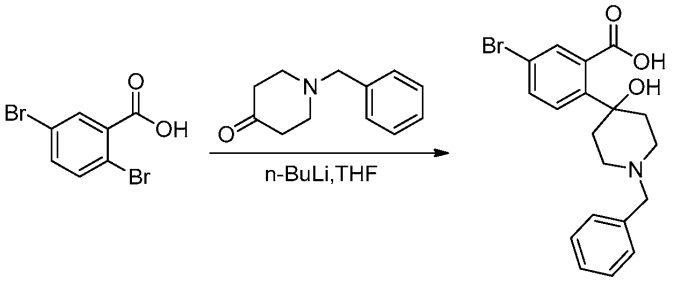
[2211]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
338	(R)-1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-에틸-4-메틸페닐)-3-((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)우레아		64 [493 $(M+H)^+$]
339	(S)-테트라하이드로퓨란-3-일(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)카바메이트		80 [452 $(M+H)^+$]
340	6-(아제티딘-1-일)-N-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-에틸-4-메틸페닐)니코틴아미드		43 [526 $(M+H)^+$]
341	N-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-4-에틸-2-메틸페닐)-6-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)니코틴아미드		43 and 48 [558 $(M+H)^+$]

[2212]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [m/z (ES+)]
342	N-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-에틸-4-메틸페닐)-6-(이소프로필아미노)니코틴아미드		43 [528 $(M+H)^+$]
343	N-(5-(4-(5-시아노피리딘-2-일)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-6-모르폴리노니코틴아미드		26 and 43 [543 $(M+H)^+$]
344	(R)-테트라하이드로퓨란-3-일(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-4-에틸-2-메틸페닐)카바메이트		48 and 80 [480 $(M+H)^+$]
345	(S)-테트라하이드로퓨란-3-일(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-4-에틸-2-메틸페닐)카바메이트		48 and 80 [480 $(M+H)^+$]

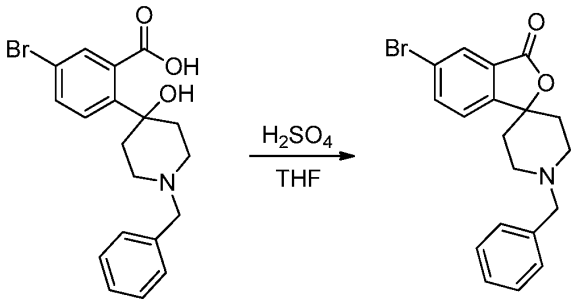
[2213]



[2214]

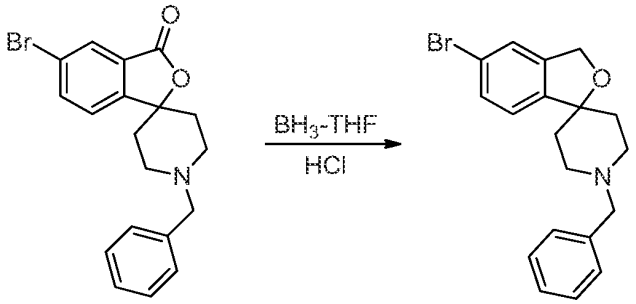
[2215] **화합물 346.1. 2-(1-벤질-4-히드록시피페리딘-4-일)-5-브로모벤조산.** -78℃ 질소 하 THF/Et_2O(450/50 mL) 내 2,5-디브로모벤조산(27.8 g, 100 mmol, 1.00 equiv) 교반된 용액에 n-BuLi(2.5M)(88 mL, 2.20 equiv)을 적가하였다. -78℃에서 2시간 뒤, 1-벤질피페리딘-4-온(26.5 g, 140 mmol, 1.40 equiv)을 첨가하였다. 생성 용액을 0.5시간 동안 -78℃에서 교반하였고 이어서 상온으로 따듯하게 하고, 하룻밤 동안 교반하였다. 반응을 200 mL의

물을 조심스럽게 첨가하여 퀀칭하였다. 혼합물의 pH는 염화 수소(aq., 2 M)로 2-3으로 조절하였다. 수상은 3×500 mL의 에틸 아세테이트 및 3×500 mL의 테트라하이드로퓨란으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨로 건조하고 감압 하에 농축하여 38.9 g(조, crude)의 표제 화합물을 노란 고체로 수득하였다.



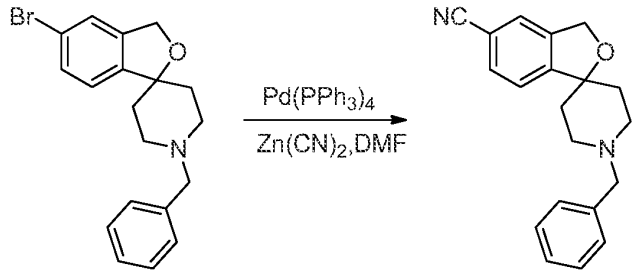
[2216]

[2217] **화합물 346.2. 1'-벤질-5-브로모-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-3-온.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 테트라하이드로퓨란(800 mL) 내 조 화합물 **346.1**(38.9 g, 100 mmol, 1.00 equiv) 용액을 두었다. 여기에 황산(8 mL)를 적가하였다. 생성 용액을 오일 배쓰 내에서 환류로 하룻밤 동안 교반하였다. 용액의 pH 값을 LiOH(aq.sat.)로 10으로 천천히 조절하였다. 수상을 3×500 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였고 합쳐진 유기층은 무수 황산나트륨로 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:8~1:5)와 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 8.00 g(22%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.



[2218]

[2219] **화합물 346.3. 1'-벤질-5-브로모-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘].** -10℃ 질소 하 테트라하이드로퓨란(150 mL) 내 화합물 **346.2**(10.0 g, 26.9 mmol, 1.00 equiv) 용액에 BH_3-THF(135 mL, 5.00 equiv)을 적가하였다. 생성 용액을 30분 동안 상온에서 교반하였고 이어서 환류 온도에서 하룻밤 동안 가열하였다. -10℃로 냉각한 뒤, 염화 수소(aq., 6 M, 60 mL)를 -10℃에서 적가하였다. 생성 용액을 5시간 동안 오일 배쓰 내에서 환류로 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 용액의 pH를 포타슘 히드록사이드(aq., 1 M)으로 10으로 조절하였다. 수상을 2×200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였고 합쳐진 유기층을 2×300 mL의 브라인으로 세척, 황산나트륨로 건조, 및 감압 하에서 농축시켜 15.0 g(조, crude)의 표제 화합물을 노란 오일로 수득하였다.

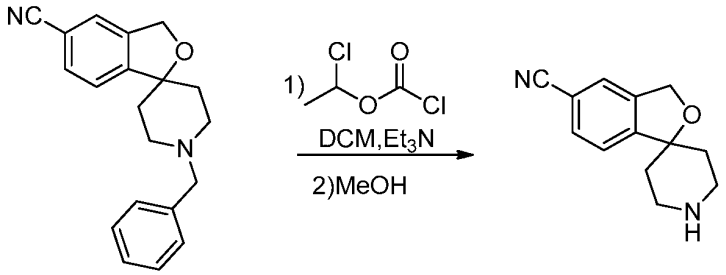


[2220]

[2221] **화합물 346.4. 1'-벤질-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-5-카보니트릴.** 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된, 세개구 둥근-바닥 플라스크 내에, N,N-디메틸포름아미드(150 mL) 내 화합물 **346.3**(12.0 g, 33.6 mmol, 1.00 equiv) 용액을 두었다. $Zn(CN)_2$(4.50 g, 38.5 mmol, 1.14 equiv) 및 $Pd(PPh_3)_4$(4.00 g)을 반응에 첨가하였다. 생성 용액을 하룻밤 동안 90℃에서 오일 배쓰 내에서 교반하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고,

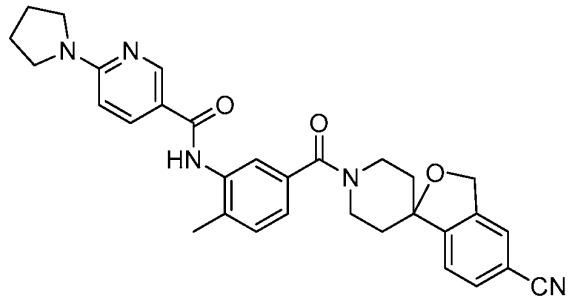
이어서 200 mL의 $FeSO_4$(aq. sat.)로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 생성 혼합물을 격렬하게 교반하고 이어서 셀라이트를 통해 여과하고 1 M $FeSO_4$, 물, 및 에틸 아세테이트로 세척하였다. 층을 분리하고 수상을 2×200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 2×100 mL의 소듐 클로라이드(aq. sat.)으로 세척, 황산나트륨로 건조, 및 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 석유 에테르/에틸 아세테이트(10:1~5:1)와 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 9.12 g(89%)의 표제 화합물을 노란 오일로 수득하였다.

[2222]



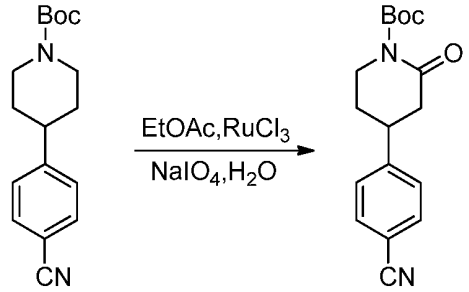
[2223] **화합물 346.5. 3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-5-카보니트릴.** 0℃ DCE(150 mL) 내 **346.4**(9.12 g, 30.0 mmol, 1.00 equiv) 용액에 1-클로로에틸 클로로포르메이트(8.52 g, 60.0 mmol, 2.00 equiv)를 적가하였다. 주위 온도에서 30분 동안 교반한 뒤, 트리에틸아민(9.09 g, 3.00 equiv)을 혼합물에 조심스럽게 첨가하였다. 생성 용액을 2시간 동안 오일 배쓰 내에서 환류로 가열하고, 이어서 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 100 mL의 메탄올에 녹이고 이어서 1시간 동안 오일 배쓰 내에서 환류로 가열하였다. 생성 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔여물을 물(100 mL) 내에 흡수시켰다. 혼합물의 pH를 소듐 히드록사이드(aqueous, 1 M)으로 10으로 조절하였다. 수상을 3×200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였고 합쳐진 유기층을 2×100 mL의 브라인으로 세척, 무수 황산나트륨로 건조, 및 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/메탄올(100:0 내지 3:1)와 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 3.50 g(46%)의 표제 화합물을 노란 고체로 수득하였다.

[2224]



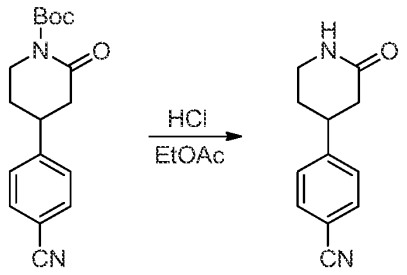
[2225] **화합물 346. N-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸페닐)-6-(피롤리딘-1-일)니코틴아미드.** 표제 화합물은 화합물 **43**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법으로 화합물 **11.2** 대신에 화합물 **346.**5을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 522 $(M+H)^+$.

[2226]

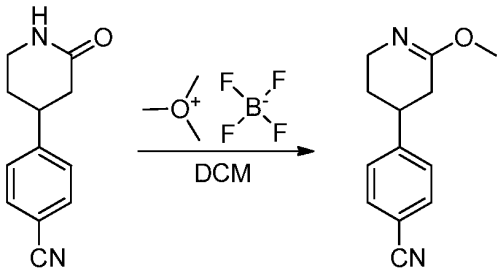


[2227] **화합물 347.1. 터트-부틸 4-(4-시아노페닐)-2-옥소피페리딘-1-카복실레이트.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 에틸 아세테이트(5 mL) 내 터트-부틸 4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카복실레이트(화합물 **1.4**, 515 mg, 1.80 mmol, 1.00 equiv) 용액을 두었다. 물(5 mL) 내 $NaIO_4$(963 mg, 4.50 mmol, 2.50 equiv) 용액 및 $RuCl_3$(74.7 mg, 0.36 mmol, 0.20 equiv)를 조심스럽게 첨가하였다. 생성 혼합물을 상온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 여과로 고체를

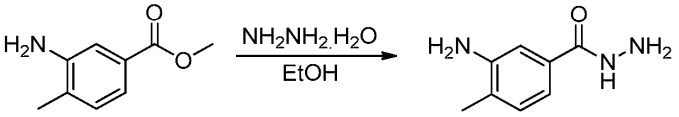
제거하고 여과액을 2×20 mL의 물로 세척, 무수 황산나트륨로 건조, 및 감압 하에서 농축시켜 432 mg(80%)의 표제 화합물을 밝은 노란 오일로 수득하였다.

[2228]


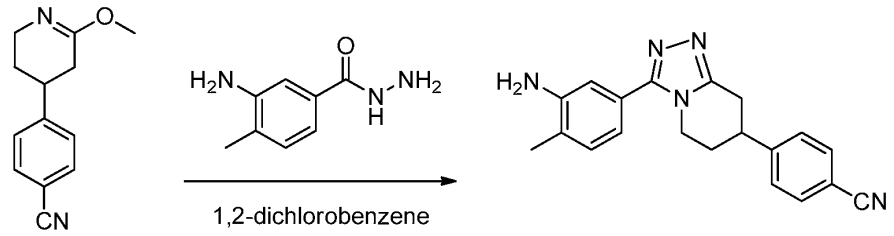
[2229] **화합물 347.2. 4-(2-옥소피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 에틸 아세테이트(10 mL) 내 화합물 **347.1**(432 mg, 1.44 mmol, 1.00 equiv) 용액을 두었다. 염화 수소 기체를 기포로 용액을 통과하고 생성 혼합물을 0.5시간 동안 상온에서 교반하였다. 고체를 여과로 모으고, 이어서 50 mL의 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 유기층을 무수 황산나트륨로 건조하고 감압 하에서 농축시켜 254 mg(88%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[2230]


[2231] **화합물 347.3. 4-(6-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 디클로로메탄(10 mL) 내 4-(2-옥소피페리딘-4-일)벤조니트릴(**347.2**, 220 mg, 1.10 mmol, 1.00 equiv) 용액을 두었다. 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트(244.2 mg, 1.65 mmol, 1.50 equiv)를 천천히 첨가하고 생성 혼합물을 2시간 동안 상온에서 교반하였다. pH를 소듐 바이카보네이트(aq.)으로 조심스럽게 8로 조절하였다. 유기층을 2×20 mL의 H_2O로 세척, 무수 황산나트륨로 건조 및 감압 하에서 농축시켜 212 mg(90%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

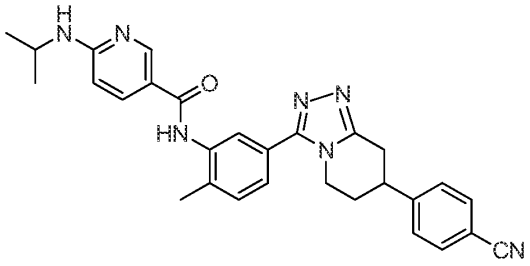
[2232]


[2233] **화합물 347.4. 3-아미노-4-메틸벤조히드라지드.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 에탄올(100 mL) 내 메틸 3-아미노-4-메틸벤조에이트(6.60 g, 40.0 mmol, 1.00 equiv) 용액을 두었다. 히드라진 하이드레이트(10.0 g, 200 mmol, 5.00 equiv)를 반응에 첨가하였다. 생성 용액을 2시간 동안 100℃에서 오일 배쓰 내에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 뒤, 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 물과 에틸 아세테이트(20 mL)로 분획하였다. 수상층을 4×20 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였고 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨로 건조, 감압 하에서 농축, 및 높은-진공 하에서 건조하여 4.60 g(70%)의 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다.

[2234]


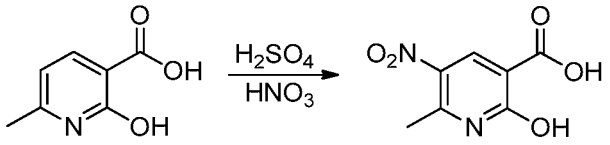
[2235] **화합물 347.5. 4-(3-(3-아미노-4-메틸페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)벤조**

니트릴. 1,2-디클로로벤젠(100 mL) 내 4-(6-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 **347.3**, 5.00 g, 23.36 mmol, 1.00 equiv) 용액에 3-아미노-4-메틸벤조히드라지드(화합물 **347.4**, 4.63 g, 28.0 mmol, 1.20 equiv)을 첨가하였다. 생성 용액을 하룻밤 동안 150℃에서 오일 배쓰 내에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 뒤, 생성 혼합물을 용리액으로 디클로로메탄/메탄올(1:0~100:1)와 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 2.40 g(31%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.



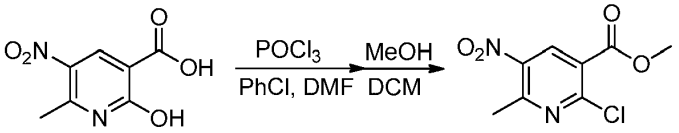
[2236]

[2237] **화합물 347. N-(5-(7-(4-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-2-메틸페닐)-6-(이소프로필아미노)니코틴아미드.** 표제 화합물은 화합물 **43**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법으로 화합물 **42.2** 대신에 화합물 **347.5**를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 492 $(M+H)^+$.



[2238]

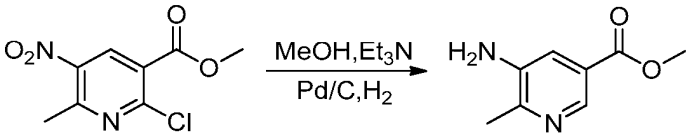
[2239] **화합물 348.1. 2-히드록시-6-메틸-5-니트로니코틴산.** 0℃의 황산(conc.)(140 mL) 내 2-히드록시-6-메틸니코틴산(14.0 g, 91.5 mmol, 1.00 equiv) 용액에 황산(conc.)(10 mL) 내 HNO_3(12.0 g, 190 mmol, 2.00 equiv) 용액을 적가하였다. 생성 혼합물을 2시간 동안 90℃에서 교반하였고, 주위 온도로 냉각하고, 이어서 250 mL의 얼음물로 퀀칭하였다. 생성 고체를 여과로 모으고 오븐 내 감압 하에서 건조하여 15.8 g(87%)의 표제 화합물을 노란 고체로 수득하였다.



[2240]

[2241] **화합물 348.2. 메틸 2-클로로-6-메틸-5-니트로니코티네이트**

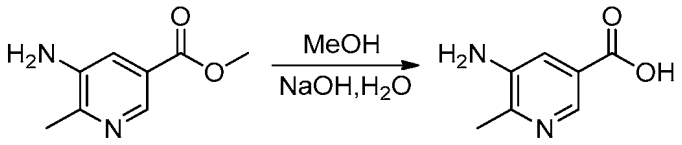
[2242] 클로로벤젠(150 mL) 내 2-히드록시-6-메틸-5-니트로니코틴산(화합물 **348.1**, 15.0 g, 75.8 mmol, 1.00 equiv) 용액에 포스포릴 트리클로라이드(45.0 g, 296 mmol, 4.00 equiv) 및 N,N-디메틸포름아미드(1.5 mL, 0.10 equiv)를 조심스럽게 첨가하였다. 생성 혼합물을 2시간 동안 135℃에서 교반하고, 이어서 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 20 mL의 DCM에 녹였다. 이것에 메탄올(20 mL)을 적가하였다. 생성 용액을 3시간 동안 25℃에서 교반하였고 이어서 감압 하에서 농축하였다. 잔여물에 100 mL의 물을 조심스럽게 첨가하였고 생성 혼합물의 pH를 소듐 바이카보네이트(aq.)으로 8로 천천히 조절하였다. 수상을 2×200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨로 건조하고 감압 하에서 농축하여 17.6 g(조, crude)의 표제 화합물을 노란 고체로 수득하였다.



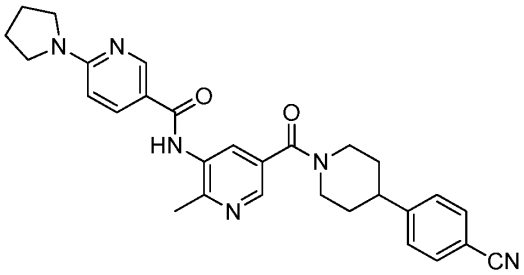
[2243]

[2244] **화합물 348.3. 메틸 5-아미노-6-메틸니코티네이트.** 메탄올(120 mL) 내 메틸 2-클로로-6-메틸-5-니트로니코티네이트(12.8 g, 55.5 mmol, 1.00 equiv) 용액을 담고 있는 둥근-바닥 플라스크를, 질소로 퍼지하였다. 트리에틸아

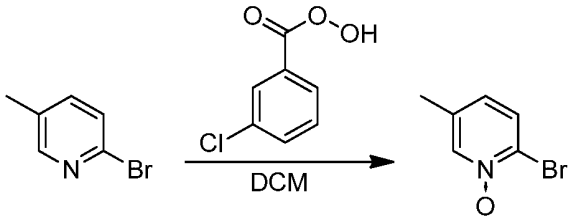
민(15.0 g, 149 mmol, 2.68 equiv) 및 탄소 상의 팔라듐(1.30 g)을 첨가하였다. 질소로 플라스크를 더 퍼지한 뒤에, 분위기를 수소로 변경하고 생성 용액을 2시간 동안 상온에서 대기압 하에서 교반하였다. 시스템을 질소로 퍼지한 뒤, 여과로 고체를 제거하고 여과액을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:50-1:5)와 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 3.50 g(38%)의 표제 화합물을 노란 고체로 수득하였다.

[2245]


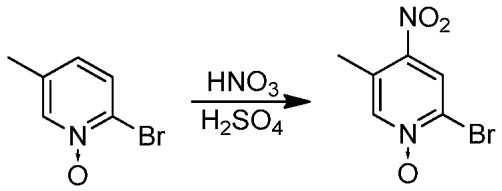
[2246] **화합물 348.4. 5-아미노-6-메틸니코틴산.** 둥근-바닥 플라스크 내에, MeOH/H_2O(80/200 mL) 내 메틸 5-아미노-6-메틸니코티네이트(5.00 g, 30.1 mmol, 1.00 equiv) 및 소듐 히드록사이드(20 g) 용액을 두었다. 생성 용액을 환류로 하룻밤 동안 가열하였다. 주위 온도로 냉각한 뒤, 메탄올을 감압 하에서 제거하였다. 남아있는 수상의 pH를 염화 수소 수용액(2 M)으로 4로 조절하였다. 이어서 생성 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 5.00 g(조, crude)의 표제 화합물을 노란 고체로 수득하였다.

[2247]


[2248] **화합물 348. N-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸피리딘-3-일)-6-(피롤리딘-1-일)니코틴아미드.** 표제 화합물은 화합물 **43**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법으로 5-아미노-2,4-디메틸벤조산 및 화합물 **11.2** 대신에 각각 화합물 **348.4** 및 화합물 **1.5**를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 495 $(M+H)^+$.

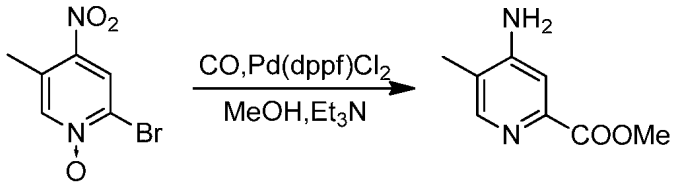
[2249]


[2250] **화합물 349.1. 2-브로모-5-메틸피리딘 1-옥사이드.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 디클로로메탄(250 mL) 내 2-브로모-5-메틸피리딘(10.0 g, 58.1 mmol, 1.00 equiv) 용액을 두었다. mCPBA를 각각의 배치(batch)에 상온에서 첨가하였다. 생성 용액을 하룻밤 동안 30℃에서 교반하였고, 이어서 50 mL의 2N 소듐 히드록사이드(aq.)으로 희석하였다. 용액의 pH 값을 2N 소듐 히드록사이드(aq.)으로 10으로 조절하였다. 수상을 3×100 mL의 디클로로메탄으로 추출하였고 합쳐진 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고 감압 하에서 농축시켜 11.0 g(91%)의 2-브로모-5-메틸피리딘-1-옴-1-올레이트를 노란 고체로 수득하였다.

[2251]


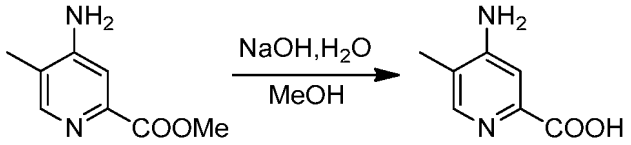
[2252] **화합물 349.2. 2-브로모-5-메틸-4-니트로피리딘 1-옥사이드.** 둥근-바닥 플라스크 내에, HNO_3(15 mL), 황산(20 mL)을 두었다. 여기에 화합물 **349.1**(11.0 g, 52.7 mmol, 1.00 equiv, 90%)을 각각의 배치(batch)에 상온에서

첨가하였다. 생성 혼합물을 하룻밤 동안 100℃에서 교반하고, 이어서 주위 온도로 냉각하고 50 mL의 얼음물로 퀀칭하였다. pH를 소듐 히드록사이드(aq. 2 M)으로 2-3으로 천천히 조절하였고 생성 혼합물을 3×50 mL의 디클로로메탄으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)와 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 3.00 g(23%)의 표제 화합물을 노란 고체로 수득하였다.



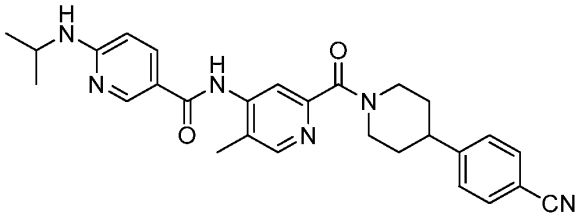
[2253]

[2254] **화합물 349.3. 메틸 4-아미노-5-메틸피콜리네이트.** 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 250-mL 오토클레이브(30 atm, 주의: 블라스트 쉴드 뒤에서 수행) 내에, 메탄올(120 mL) 내 2-브로모-5-메틸-4-니트로피리딘 1-옥사이드(화합물 **349.2**, 3.00 g, 12.9 mmol, 1.00 equiv) 용액을 두었다. 트리에틸아민(2.60 g, 25.7 mmol, 2.00 equiv) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(600 mg, 0.82 mmol, 0.06 equiv)를 반응에 첨가하였다. 오토클레이브는 퍼지되고 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 CO(g)의 30 atm 하에서 90℃에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 뒤, 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트:메탄올(20:1)와 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 1.50 g(67%)의 메틸 4-아미노-5-메틸피리딘-2-카복시레이트를 노란 고체로 수득하였다.



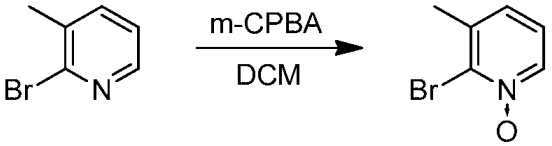
[2255]

[2256] **화합물 349.4. 4-아미노-5-메틸피콜린산.** 메탄올(15 mL) 내 메틸 4-아미노-5-메틸피콜리네이트(화합물 **349.3**, 1.50 g, 8.12 mmol, 1.00 equiv, 90%) 및 5N 소듐 히드록사이드(aq., 15 mL) 용액을 하룻밤 동안 상온에서 교반하였고, 이어서 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 20 mL의 H_2O로 희석하였고 pH를 2M 염화수소 수용액으로 3-4로 조절하였다. 생성 침전물을 여과로 모으고 건조시켜 0.8 g(58%)의 표제 화합물을 노란 고체로 수득하였다.



[2257]

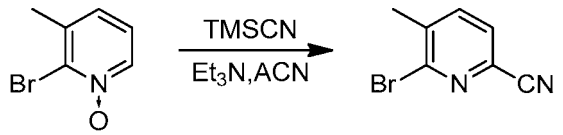
[2258] **화합물 349. N-(2-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-5-메틸피리딘-4-일)-6-(이소프로필아미노)니코틴아미드.** 표제 화합물은 화합물 **43**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법으로 5-아미노-2,4-디메틸벤조산 및 화합물 **11.2** 대신에 각각 화합물 **349.4** 및 **1.5**를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 483 $(M+H)^+$.



[2259]

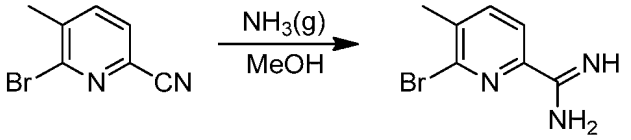
[2260] **화합물 350.1. 2-브로모-3-메틸피리딘 1-옥사이드.** 표제 화합물은 화합물 **349.1**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법으로 2-브로모-5-메틸피리딘 대신에 2-브로모-3-메틸피리딘(8.60 g)을 사용하여 제조하였다.

[2261]



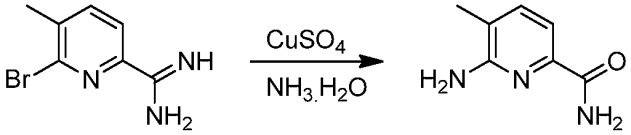
[2262] **화합물 350.2. 6-브로모-5-메틸피콜리노니트릴.** 아세토니트릴(50 mL) 내 2-브로모-3-메틸피리딘 1-옥사이드(화합물 **350.1**, 5.65 g, 30.1 mmol, 1.00 equiv) 용액에 트리에틸아민(6.10 g, 60.3 mmol, 2.00 equiv) 및 TMSCN(8.90 g, 3.00 equiv)을 첨가하였다. 생성 용액을 환류로 가열하고 하룻밤 동안 오일 배쓰 내에서 교반하고, 이어서 주위 온도로 냉각하고 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)와 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 2.00 g(34%)의 표제 화합물을 노란 고체로 수득하였다.

[2263]



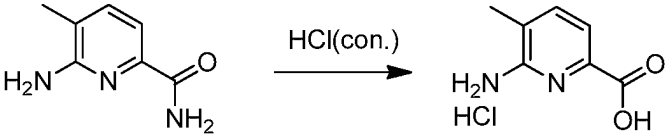
[2264] **화합물 350.3. 6-브로모-5-메틸피콜린이미다미드.** 50-mL 밀봉된 튜브 내에, 메탄올(40 mL) 내 6-브로모-5-메틸피콜리노니트릴(화합물 **350.2**, 900 mg, 4.57 mmol, 1.00 equiv) 용액을 두었다. NH_3(g)를 기포로 용액을 통과시키고 생성 용액을 하룻밤 동안 95℃에서 오일 배쓰 내에서 블라스트 쉴드 뒤에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 뒤, 혼합물을 감압 하에서 농축하여 800 mg(82%)의 표제 화합물을 밝은 갈색 고체로 수득하였다.

[2265]



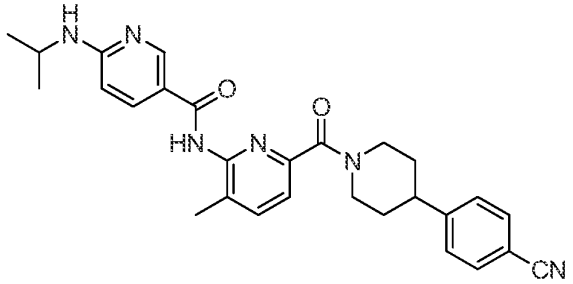
[2266] **화합물 350.4. 6-아미노-5-메틸피콜린아미드.** 50-mL 밀봉된 튜브 내에, $NH_3.H_2O$(40 mL) 내 6-브로모-5-메틸피콜린이미다미드(화합물 **350.3**, 800 mg, 3.74 mmol, 1.00 equiv) 용액을 두었다. 생성 혼합물을 하룻밤 동안 80℃에서 블라스트 쉴드 뒤에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 뒤, 이어서 혼합물을 2×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨로 건조하고 감압 하에서 농축하여 750 mg(조, crude)의 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다.

[2267]



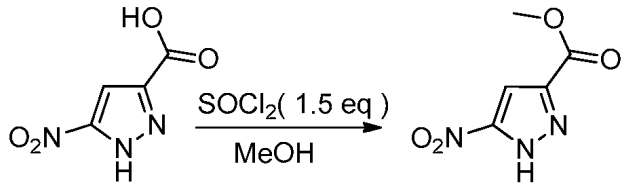
[2268] **화합물 350.5. 6-아미노-5-메틸피콜린산 히드로클로라이드.** 둥근-바닥 플라스크 내에 염화 수소(conc., 15 mL) 내 6-아미노-5-메틸피콜린아미드(화합물 **350.4**, 500 mg, 3.31 mmol, 1.00 equiv) 용액을 두었다. 생성 용액을 환류로 하룻밤 동안 오일 배쓰 내에서 가열하고, 이어서 감압 하에서 농축하여 600 mg(조, crude)의 표제 화합물을 밝은 노란 고체로 수득하였다.

[2269]



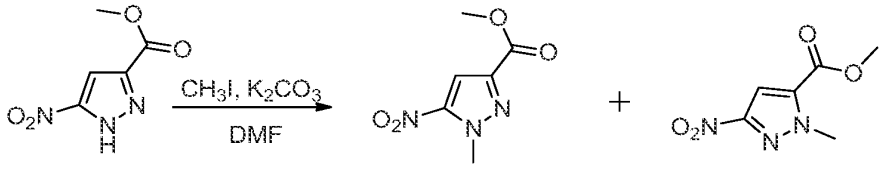
[2270] **화합물** **350.**

N-(6-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-3-메틸피리딘-2-일)-6-(이소프로필아미노)니코틴아미드. 표제 화합물은 화합물 **43**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법으로 5-아미노-2,4-디메틸벤조산 및 화합물 **11.2** 대신에 각각 화합물 **350.5** 및 **1.5**를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 483 $(M+H)^+$.



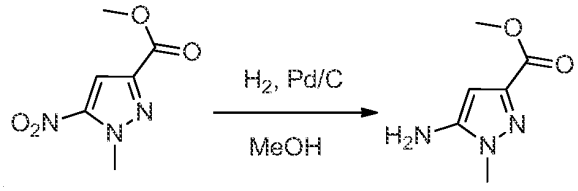
[2271]

[2272] **화합물 351.1. 메틸 5-니트로-1H-피라졸-3-카복실레이트.** 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된, 둥근-바닥 플라스크 내에, 메탄올(150 mL) 내 메틸 5-니트로-1H-피라졸-3-카복실산(5.00 g, 31.9 mmol, 1.00 equiv) 용액을 두었다. 여기에 티오닐 클로라이드(5.60 g, 47.8 mmol, 1.50 equiv)를 0℃에서 적가하였다. 생성 용액을 18시간 동안 30℃에서 오일 배쓰 내에서 교반하였고, 이어서 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:30-1:10)와 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 5.00 g(78%)의 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다.



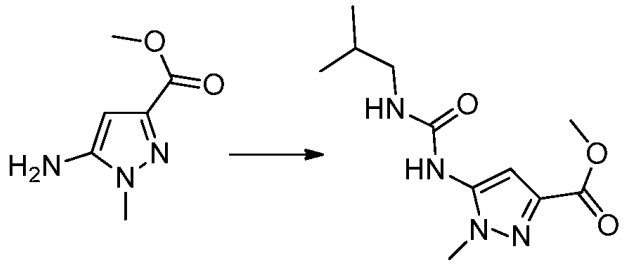
[2273]

[2274] **화합물 351.2 및 351.3. 메틸 1-메틸-5-니트로-1H-피라졸-3-카복실레이트 및 메틸 1-메틸-3-니트로-1H-피라졸-5-카복실레이트.** 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된, 둥근-바닥 플라스크 내에, N,N-디메틸포름아미드(30 mL) 내 메틸 5-니트로-1H-피라졸-3-카복실레이트(3.00 g, 17.5 mmol, 1.00 equiv) 용액을 두었다. 포타슘 카보네이트(4.84 g, 35.0 mmol, 2.00 equiv) 및 CH_3I(2.98 g, 21.0 mmol, 1.20 equiv)를 0℃에서 첨가하였다. 생성 용액을 2시간 동안 40℃에서 오일 배쓰 내에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 뒤, 여과로 고체를 제거하고 뒤따라 120 mL의 얼음물을 첨가하였다. 혼합물을 3×100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였고 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨로 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 조 생성물은 에테르로부터 재-결정화를 통하여 정제하였다. 이로써 1.10 g(34%)의 메틸 1-메틸-3-니트로-1H-피라졸-5-카복실레이트를 백색 고체로 수득하였다. m/z (ES+) 186 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR, (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): □7.57 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.91 (s, 3H). 여과액을 진공 하에서 농축하고 조 생성물(2 g)은 아래의 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; mobile phase, water with 0.05% TFA and CH_3CN (10% CH_3CN up to 56.5% in 10 min); Detector, uv 254 nm. 순수한 화합물을 함유하는 일부를 결합하고 농축되어 470 mg(15%)의 메틸 1-메틸-5-니트로-1H-피라졸-3-카복실레이트를 백색 고체로 얻었다. m/z (ES+) 186 (M+H)+. 1H-NMR, (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): □□ 7.64 (1H, s), 4.24 (3H, s), 3.87 (3H, s).



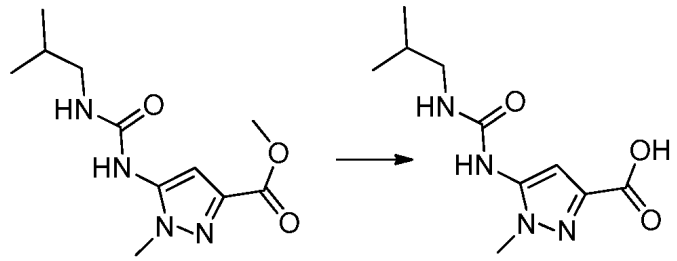
[2275]

[2276] **화합물 351.4. 메틸 5-아미노-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트.** 질소 하 MeOH(15 ml) 내 메틸 1-메틸-5-니트로-1H-피라졸-3-카복실레이트(351.2, 0.48 g, 2.60 mmol) 용액에 탄소 상의 팔라듐(10%, 0.25 g)을 첨가하였다. 플라스크는 질소와 함께 더 탈기하고 벌룬을 통해 H_2로 채워졌다. 혼합물을 상온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 질소로 시스템을 퍼지한 뒤, 반응 혼합물을 셀라이트 케이크를 통해 여과하고 농축하여 363 mg(90%)의 백색 고체를 얻었다. m/z (ES+) 156 (M+H)+.



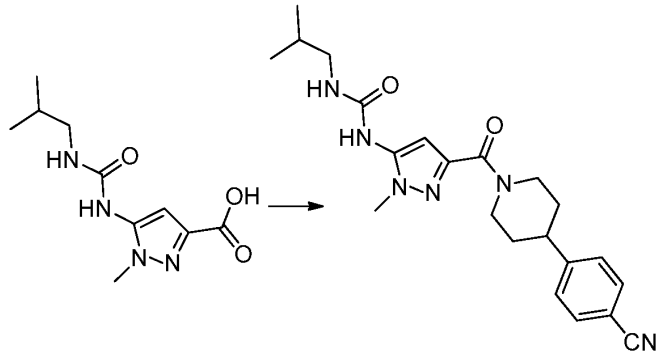
[2277]

[2278] **화합물 351.5. 메틸 5-(3-이소부틸우레이도)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트.** THF(5 ml) 내 메틸 5-아미노-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트(화합물 **351.4**, 0.088 g, 0.57 mmol) 용액에 트리포스겐(0.084 g, 0.28 mmol) 뒤이어 DIEA(0.2 ml, 1.14 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반한 뒤, 이소부틸아민(0.225 ml, 2.28 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 상온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 물과 EtOAc로 분획하였다. EtOAc 층을 1M NaH_2PO_4 수용액 뒤이어 브라인으로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조하고, 및 농축하여 120 mg(83%)의 밝은 노란 고체를 얻었다. m/z (ES+) 255 $(M+H)^+$.



[2279]

[2280] **화합물 351.6. 5-(3-이소부틸우레이도)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산.** MeOH(5 ml) 내 메틸 5-(3-이소부틸우레이도)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트(화합물 **351.5**, 0.12 g, 0.47 mmol) 용액에 H_2O 내 1 M LiOH(1.42 ml, 1.42 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 5시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완결됨을 보여주었다. 혼합물을 0℃에서 pH 3-4로 산성화시키고 이어서 EcOAc(2×50 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기층은 Na_2SO_4로 건조, 여과, 및 농축하여 110 mg(100%)의 깨끗한 오일을 얻었다. m/z (ES+) 241 $(M+H)^+$.

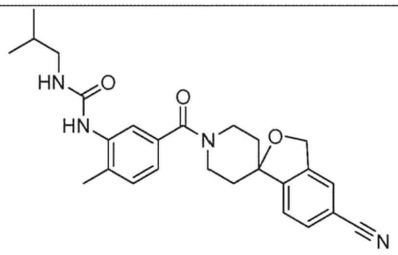
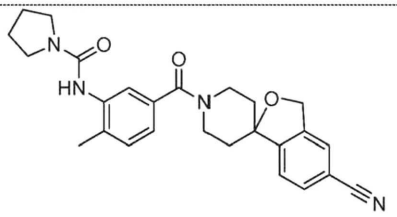
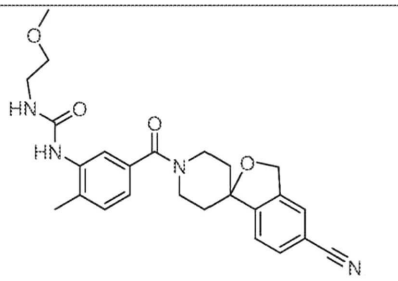


[2281]

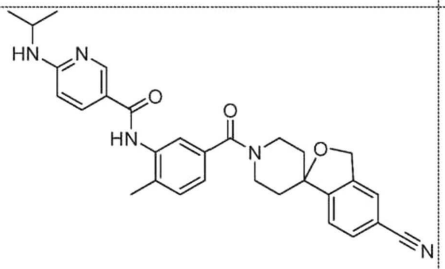
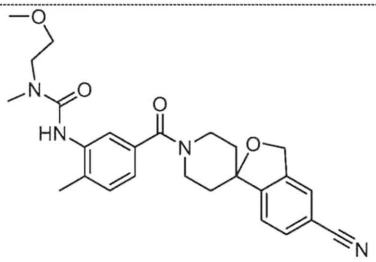
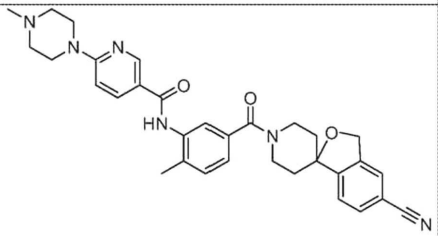
[2282] **화합물 351. 1-(3-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-3-이소부틸우레아.** DMF(5 ml) 내 5-(3-이소부틸우레이도)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산(화합물 **351.6**, 0.11 g, 0.46 mmol), 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 HCl 염(화합물 **1.5**, 0.097 g, 0.4 6 mmol), EDCI(0.090 g, 0.51 mmol), HOBT(0.065 g, 0.51 mmol, with 20% H_2O) 및 DIEA(0.22 ml, 1.38 mmol) 용액을 상온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 50 ml의 에틸 아세테이트로 희석하고 2×20 ml의 브라인으로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨로 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 prep.-TLC를 사용하여 정제하고 순수 에틸 아세테이트를 사용하여 전개하여 25 mg의 표제 화합물을 황백색 고체로 수득하였다. m/z (ES+) 409 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.46 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 6.48 (t, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.84 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.92 (t, 3H), 2.79 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 0.87

(d, 6H)..

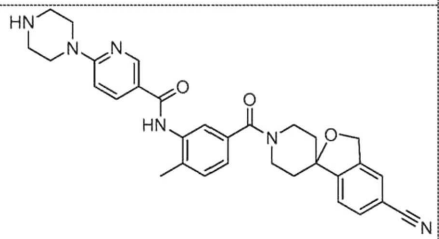
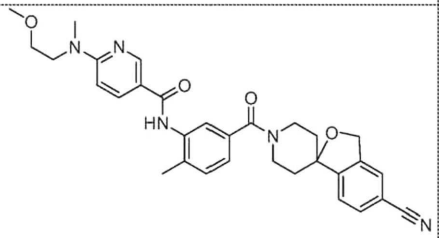
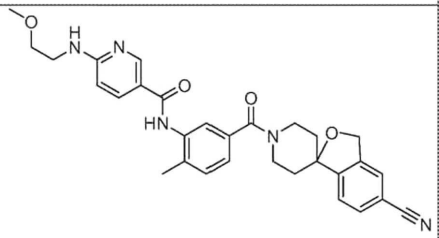
[2283] 하기 표 내의 화합물들은 표준 화학적 조작, 용이하게 입수가능한 출발 물질, 및 화합물 346, 347, 348, 349, 350, 및 351의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다:

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
352	1-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸페닐)-3-이소부틸우레아		346 and 64 [447 $(M+H)^+$]
353	N-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸페닐)피롤리딘-1-카복사미드		346 and 64 [445 $(M+H)^+$]
354	1-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸페닐)-3-(2-메톡시에틸)우레아		346 and 64 [449 $(M+H)^+$]

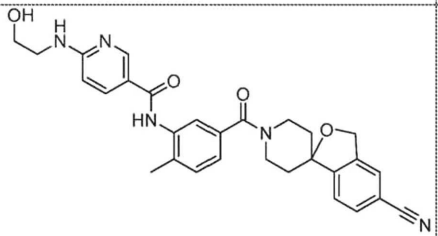
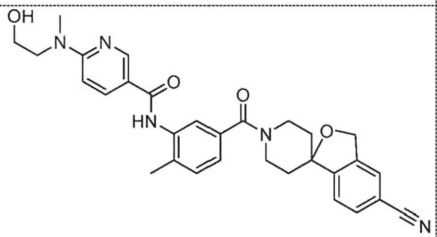
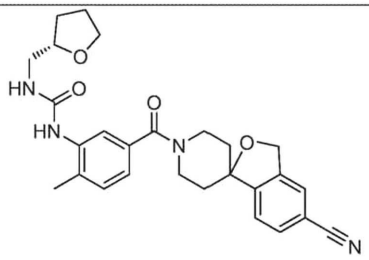
[2284]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
355	N-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸페닐)-6-(이소프로필아미노)니코틴아미드		346 [510 $(M+H)^+$]
356	3-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸페닐)-1-(2-메톡시에틸)-1-메틸우레아		346 and 64 [463 $(M+H)^+$]
357	N-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸페닐)-6-(4-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드		346 [551 $(M+H)^+$]

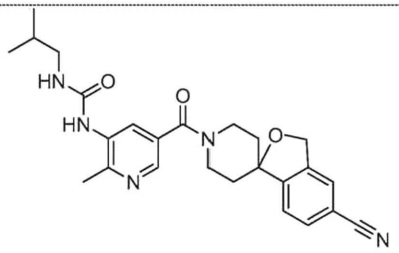
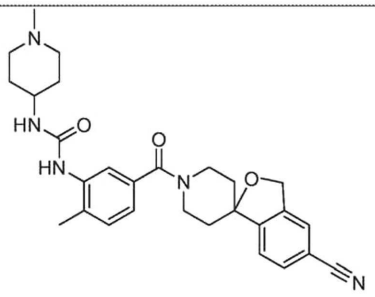
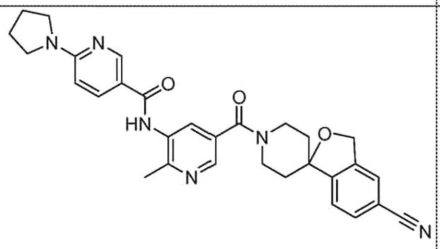
[2285]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
358	N-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸페닐)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드		346 [537 $(M+H)^+$]
359	N-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸페닐)-6-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)니코틴아미드		346 [540 $(M+H)^+$]
360	N-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸페닐)-6-((2-메톡시에틸)아미노)니코틴아미드		346 [526 $(M+H)^+$]

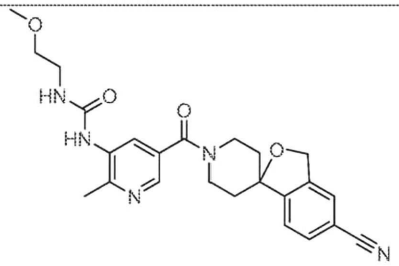
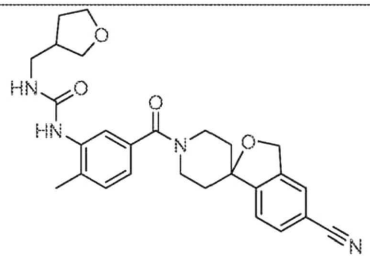
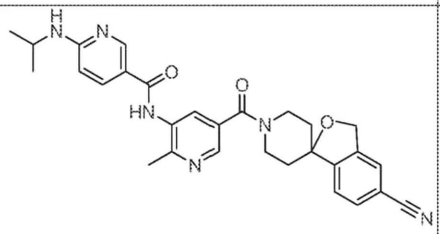
[2286]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
361	N-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸페닐)-6-((2-히드록시에틸)아미노)니코틴아미드		346 [512 $(M+H)^+$]
362	N-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸페닐)-6-((2-히드록시에틸)(메틸)아미노)니코틴아미드		346 [526 $(M+H)^+$]
363	(S)-1-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸페닐)-3-((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)우레아		346 and 64 [475 $(M+H)^+$]

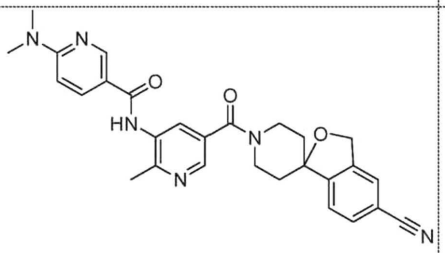
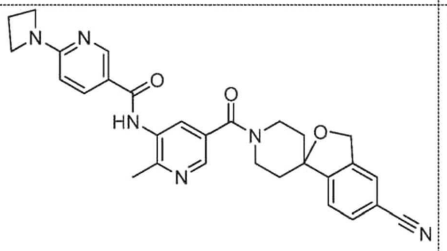
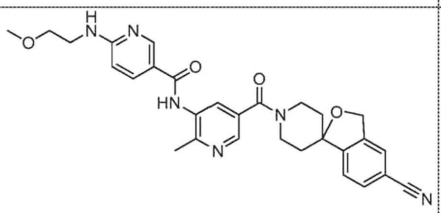
[2287]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
364	1-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸피리딘-3-일)-3-이소부틸우레아		346, 348, and 64 [448 $(M+H)^+$]
365	1-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸페닐)-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아		346 and 64 [488 $(M+H)^+$]
366	N-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸피리딘-3-일)-6-(피롤리딘-1-일)니코틴아미드		346 and 348 [523 $(M+H)^+$]

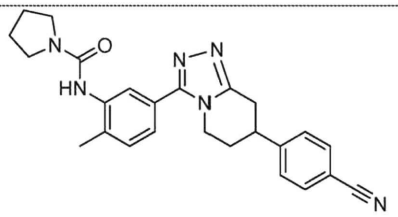
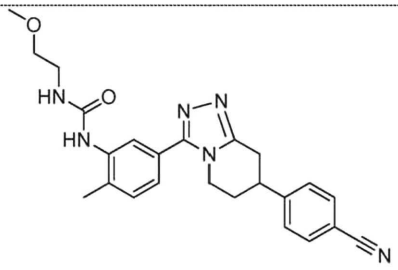
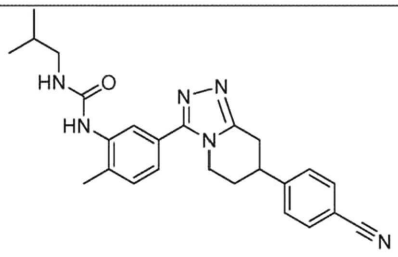
[2288]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
367	1-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸피리딘-3-일)-3-(2-메톡시에틸)우레아		346, 348, and 64 [450 $(M+H)^+$]
368	1-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸페닐)-3-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)우레아		346 and 64 [475 $(M+H)^+$]
369	N-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸피리딘-3-일)-6-(이소프로필아미노)니코틴아미드		346 and 348 [511 $(M+H)^+$]

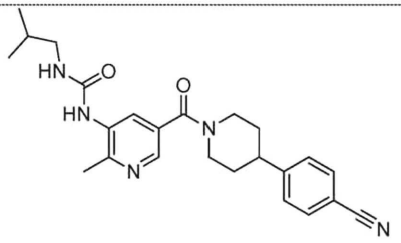
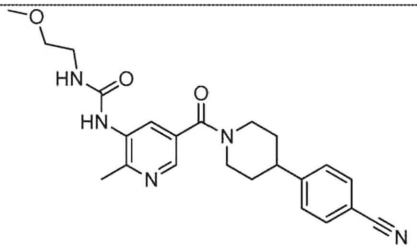
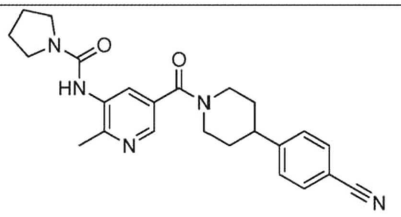
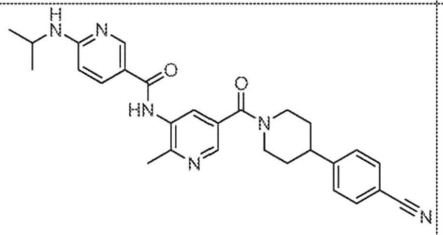
[2289]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
370	N-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸피리딘-3-일)-6-(디메틸아미노)니코틴아미드		346 and 348 [497 $(M+H)^+$]
371	6-(아제티딘-1-일)-N-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸피리딘-3-일)니코틴아미드		346 and 348 [509 $(M+H)^+$]
372	N-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸피리딘-3-일)-6-((2-메톡시에틸)아미노)니코틴아미드		346 and 348 [527 $(M+H)^+$]

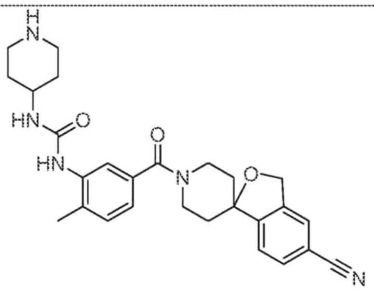
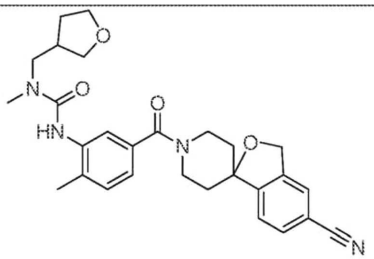
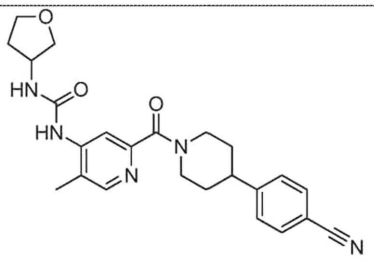
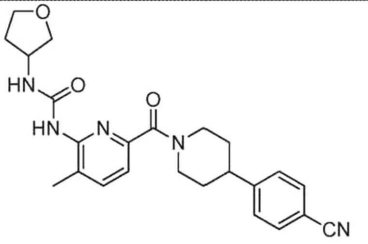
[2290]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
373	N-(5-(7-(4-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-2-메틸페닐)피롤리딘-1-카복사미드		347 and 64 [427 $(M+H)^+$]
374	1-(5-(7-(4-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-2-메틸페닐)-3-(2-메톡시에틸)우레아		347 and 64 [431 $(M+H)^+$]
375	1-(5-(7-(4-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-2-메틸페닐)-3-이소부틸우레아		347 and 64 [429 $(M+H)^+$]

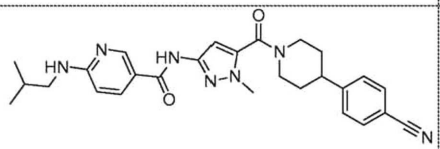
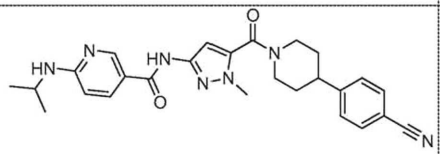
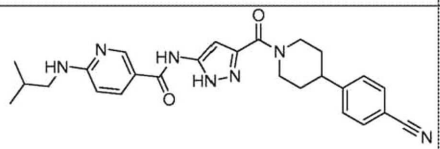
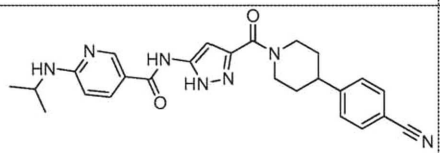
[2291]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [m/z (ES+)]
376	1-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸피리딘-3-일)-3-이소부틸우레아		348 and 64 [420 $(M+H)^+$]
377	1-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸피리딘-3-일)-3-(2-메톡시에틸)우레아		348 and 64 [422 $(M+H)^+$]
378	N-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복사미드		348 and 64 [418 $(M+H)^+$]
379	N-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸피리딘-3-일)-6-(이소프로필아미노)니코틴아미드		348 [483 $(M+H)^+$]

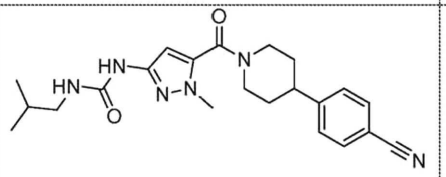
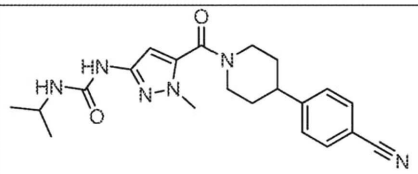
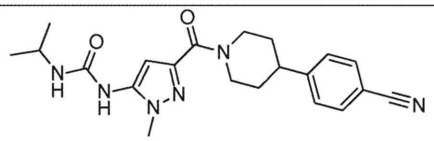
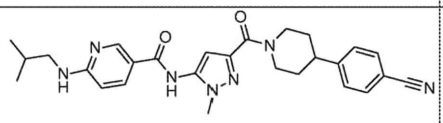
[2292]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
380	1-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸페닐)-3-(피페리딘-4-일)우레아		348 and 64 [474 $(M+H)^+$]
381	3-(5-(5-시아노-3H-스피로[이소벤조퓨란-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)-2-메틸페닐)-1-메틸-1-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)우레아		348 and 64 [489 $(M+H)^+$]
382	1-(2-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-5-메틸피리딘-4-일)-3-(테트라하이드로퓨란-3-일)우레아		349 and 64 [434 $(M+H)^+$]
383	1-(6-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-3-메틸피리딘-2-일)-3-(테트라하이드로퓨란-3-일)우레아		321 and 64 [434 $(M+H)^+$]

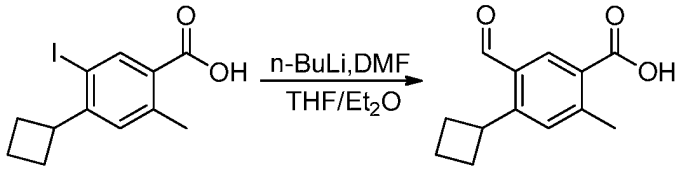
[2293]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [*m/z* (ES+)]
384	N-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-6-(이소부틸아미노)니코틴아미드		351 and 43 [486 $(M+H)^+$]
385	N-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-6-(이소프로필아미노)니코틴아미드		351 and 43 [472 $(M+H)^+$]
386	N-(3-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-1H-피라졸-5-일)-6-(이소부틸아미노)니코틴아미드		351 and 43 [472 $(M+H)^+$]
387	N-(3-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-1H-피라졸-5-일)-6-(이소프로필아미노)니코틴아미드		351 and 43 [458 $(M+H)^+$]

[2294]

화합물 번호	화합물명	화합물 구조	화합물 번호에 대한 유사한 제조방법 [m/z (ES+)]
388	1-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-3-이소부틸우레아		351 and 64 [409 (M+H)$^+$]
389	1-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-3-이소프로필우레아		351 and 64 [395 (M+H)$^+$]
390	1-(3-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-3-이소프로필우레아		351 and 64 [395 (M+H)$^+$]
391	N-(3-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-6-(이소부틸아미노)니코틴아미드		351 and 43 [486 (M+H)$^+$]

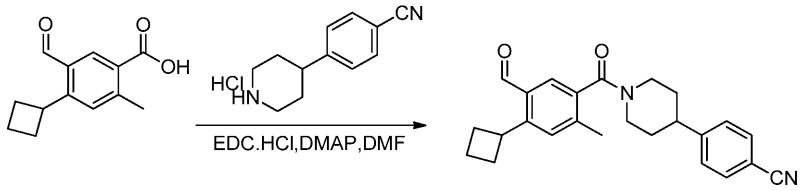
[2295]



[2296]

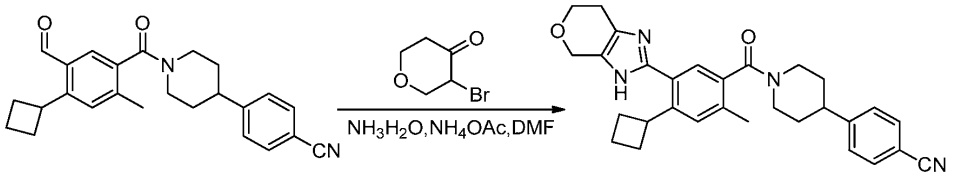
[2297] **화합물 392.1. 4-시클로부틸-5-포르밀-2-메틸벤조산.** 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된, 세개구 둥근-바닥 플라스크 내에, 테트라히드로퓨란 및 Et_2O(50/50 mL) 혼합 용매 내 4-시클로부틸-5-요오드-2-메틸벤조산(화합물 **230.1**, 5.00 g, 12.7 mmol, 1.00 equiv, 80%) 용액을 두었다. 여기에 뒤이어서 부틸리튬(15 mL, 2.50 equiv, 95%)을 -78℃에서 교반하면서 적가하였다. 이것에 N,N-디메틸포름아미드(2.50 g, 32.5 mmol, 2.00 equiv)를 첨가하였다. 생성 용액을 1시간 동안 -78℃에서 교반하였고 이어서 50 mL의 NH_4Cl(aq.)을 천천히 첨가하여 조심스럽게 퀀칭하였다. pH를 염화 수소(6 M)로 1-2로 조절하였다. 생성 용액을 100 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고, 이어서 4×50 mL의 브라인으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨로 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)와 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하

여 정제하여 1.62 g(41%)의 4-시클로부틸-5-포르밀-2-메틸벤조산을 백색 고체로 수득하였다.



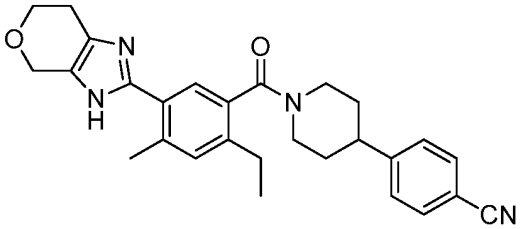
[2298]

[2299] **화합물 392.2. 4-(1-(4-시클로부틸-5-포르밀-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 둥근-바닥 플라스크 내에, N,N-디메틸포름아미드(8 mL) 내 4-시클로부틸-5-포르밀-2-메틸벤조산(화합물 392.1, 490 mg, 1.57 mmol, 1.00 equiv, 70%) 용액을 두었다. 화합물 1.5(500 mg, 1.57 mmol, 1.00 equiv), EDC·HCl(860 mg, 4.26 mmol, 2.00 equiv, 95%) 및 4-디메틸아미노피리딘(550 mg, 4.28 mmol, 2.00 equiv, 95%)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성 용액을 하룻밤 동안 상온에서 교반하고, 이어서 30 mL의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 생성 혼합물을 4×30 mL의 브라인으로 세척하고, 이어서 무수 황산나트륨로 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)와 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 560 mg(74%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.



[2300]

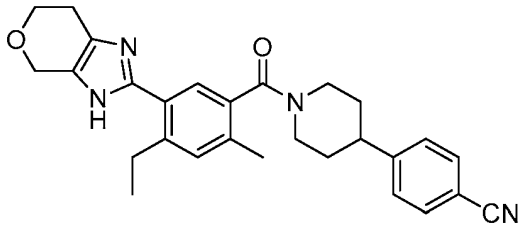
[2301] **화합물 392. 4-(1-(4-시클로부틸-5-포르밀-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 둥근-바닥 플라스크 내에, N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 내 4-[1-[(4-시클로부틸-5-포르밀-2-메틸페닐)카보닐]피페리딘-4-일]벤조니트릴(392.2, 300 mg, 0.74 mmol, 1.00 equiv, 95%) 용액을 두었다. 3-브로모디히드로-2H-피란-4(3H)-온(화합물 **1.10.1**, 210 mg, 1.17 mmol, 1.00 equiv), 암모니아(82 mg, 0.59 mmol, 3.00 equiv, 25% aq.), 및 NH_4OAc(270 mg, 2.81 mmol, 4.50 equiv, 80%)를 첨가하고 생성 혼합물을 하룻밤 동안 130℃에서 질소 하에서 교반하였다. 상온으로 냉각한 뒤, 혼합물을 50 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고, 4×50 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨로 건조하고, 및 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트와 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 조 생성물(~80 mg)은 아래의 조건으로 Prep-HPLC로 더 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; mobile phase, water with 0.05% TFA and CH_3CN (26% CH_3CN up to 41% in 7 min, up to 100% in 3 min, down to 26% in 2 min); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 순수한 화합물을 함유하는 일부를 결합하고 동결건조하여 24.6 mg(7%)의 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다. m/z (ES+) 481 $(M+H)^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.67 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.47 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.33 (br s, 1H), 7.26 & 7.15 (2 singlets, 아미드 회전이성체, Ar-H, 1H), ~4.9 (1H 물 피크로 부분적으로 흐려짐), 4.68 (s, 2H), 4.06-3.88 (m, 3H), 3.73-3.58 (m, 1H), 3.33-3.18 (m, 1H), 3.07-2.92 (m, 2H), 2.83-2.73 (m, 2H), 2.44 & 2.34 (2 singlets, 아미드 회전이성체, Ar-CH_3, 3H), 2.25-1.91 (m, 6H), 1.91-1.50 (m, 4H). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.13-6.93 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.31-2.83 (m, 5H), 2.41 (m, 1H), 2.37-1.61 (m, 11H), 1.44 (m, 1H).



[2302]

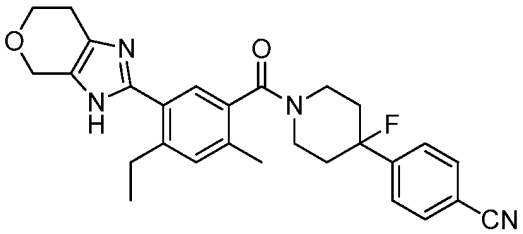
[2303] **화합물 393. 4-(1-(2-에틸-4-메틸-5-(3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-**

일)벤조니트릴. 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 1 및 2의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하고 다만 화합물 2.2 대신에 화합물 211.2를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 455 $(M+H)^+$.



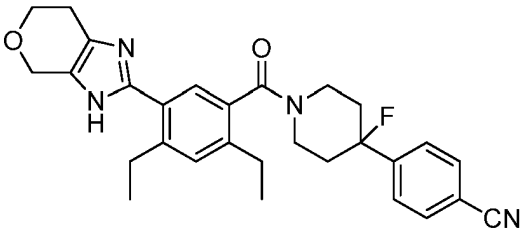
[2304]

[2305] 화합물 394. 4-(1-(4-에틸-2-메틸-5-(3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 393의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하고 다만 메틸 2-브로모-4-메틸벤조에이트 대신에 화합물 152.1를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 455 $(M+H)^+$.



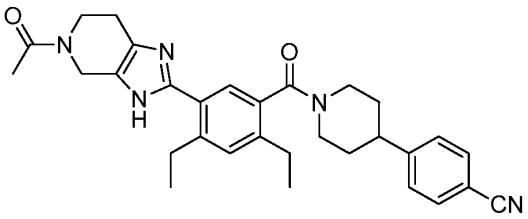
[2306]

[2307] 화합물 395. 4-(1-(4-에틸-2-메틸-5-(3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 394의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하고 다만 화합물 1.5 대신에 화합물 11.2 HCl 염을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 473 $(M+H)^+$.



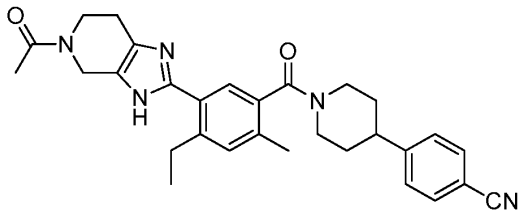
[2308]

[2309] 화합물 396. 4-(1-(2,4-디에틸-5-(3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸l-2-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 2.2 및 1.5 대신에 각각 화합물 204.3 및 11.2를 사용한 것을 제외하고는 화합물 1 및 2의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 487 $(M+H)^+$.



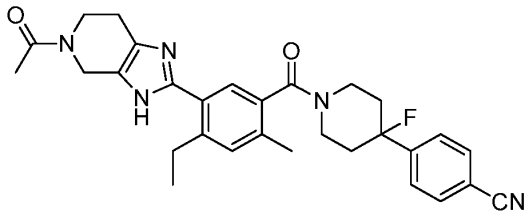
[2310]

[2311] 화합물 397. 4-(1-(5-(5-아세틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디에틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 2.2 대신에 화합물 204.3을 사용한 것을 제외하고는 화합물 1 및 2의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 510 $(M+H)^+$.



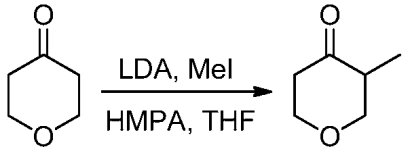
[2312]

[2313] **화합물 398. 4-(1-(5-(5-아세틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-4-에틸-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 1, 2 및 394의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 496 $(M+H)^+$.



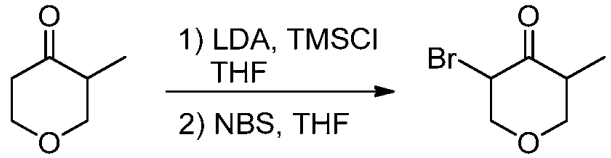
[2314]

[2315] **화합물 399. 4-(1-(5-(5-아세틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-4-에틸-2-메틸벤조일-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 1, 2 및 394의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하고, 다만 화합물 1.5 대신에 화합물 11.2 HCl 염을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 514 $(M+H)^+$.



[2316]

[2317] **화합물 400.1. 3-메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온.** 1-L 세개구 둥근-바닥 플라스크를 퍼지하고 질소의 불활성 분위기 및 테트라히드로퓨란(300 mL) 내 LDA(2 M THF, 132 mL, 1.20 equiv) 용액으로 유지시켰다. 혼합물을 -78℃로 냉각하고, 이어서 헥사메틸포스포르아미드(40 mL, 230 mmol, 1.05 equiv) 내 디히드로-2H-피란-4(3H)-온(22.0 g, 220 mmol, 1.00 equiv) 용액을 적가하여 첨가하고 뒤이어 메틸요오다이드(34 mL, 550 mmol, 2.5 equiv)를 -78℃에서 적가하였다. 생성 용액을 -78℃에서 5분 동안 교반하고, 이어서 25℃에서 5분 동안 교반하였다. 반응을 NH_4Cl(80 mL) 포화 수용액으로 조심스럽게 퀀칭하고 에테르(2×100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 PE/Et_2O(5:1)와 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 노란 오일로 수득하였다(6.00 g, 24%).

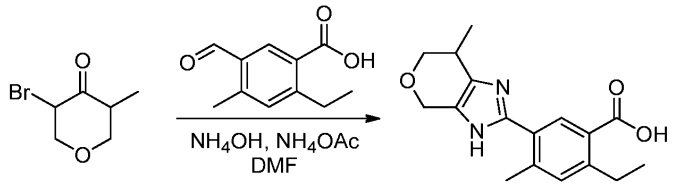


[2318]

[2319] **화합물 400.2. 3-브로모-5-메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온.** 250-mL 세개구 둥근-바닥 플라스크를 질소의 불활성 분위기로 퍼지하고 유지시켰다. LDA(THF 내 2.0 M)(6 mL, 12 mmol, 1.20 equiv) 및 테트라히드로퓨란(30 mL)을 첨가하였다. 용액을 -78℃로 냉각하고 이어서 TMSCl(7 mL, 55 mmol)을 적가하여 첨가하고 -78℃에서 5분 동안 교반하였다. 테트라히드로퓨란(20 mL) 내 3-메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온(화합물 400.1, 1.14 g, 9.99 mmol, 1.00 equiv) 용액을 적가하여 첨가하고 생성 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 트리에틸아민(15 mL) 및 $NaHCO_3$(100 mL) 혼합물로 조심스럽게 퀀칭하였다. 수용액을 에테르(2×50 mL)로 추출하였고, 합쳐진 유기물을 시트르산(3×100 mL) 수용액으로 세척, 건조(K_2CO_3), 여과 및 진공 하에서 농축하여 엔올 실일 에테르

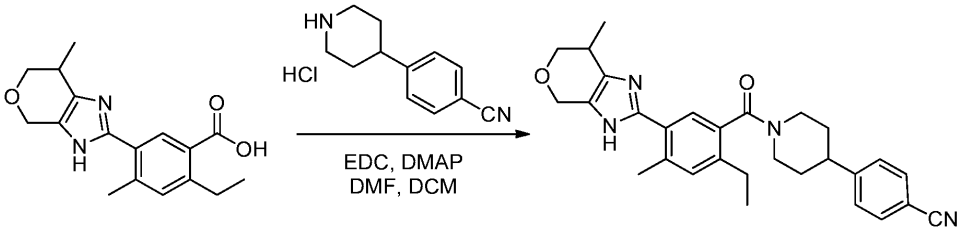
중간체를 무색 오일로 얻었다. 엔올 실일 에테르를 테트라히드로퓨란(20 mL)에 녹이고 시스템을 질소로 퍼지하였다. 혼합물을 0℃로 냉각하고, 이어서 N-브로모숙신이미드(1.95 g, 11.0 mmol, 1.10 equiv)를 일부씩 첨가하였다. 생성 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 $NaHCO_3$(30 mL) 포화 수용액으로 퀀칭하였다. 수용액을 에테르(2×30 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기물을 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 PE/Et_2O(5:1)와 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다(1.00 g, 52%).

[2320]



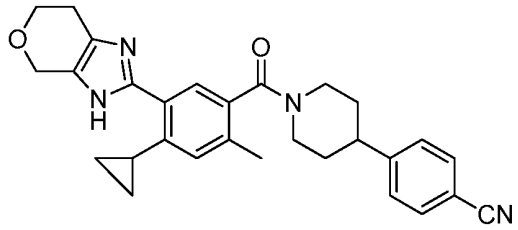
[2321] **화합물 400.3. 2-에틸-4-메틸-5-(7-메틸-3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-일)벤조산.** 둥근-바닥 플라스크 내에, N,N-디메틸포름아미드(5 mL) 내 3-브로모-5-메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온(화합물 **400.2**, 800 mg, 4.14 mmol, 1.6 equiv) 용액을 두었다. 암모늄 히드록시드(H_2O 내 25% NH_3)(530 mg, 7.8 mmol, 3.0 equiv), NH_4OAc(904 mg, 11.7 mmol, 4.50 equiv) 및 2-에틸-5-포르밀-4-메틸벤조산(화합물 **211.4**, 500 mg, 2.60 mmol, 1.00 equiv)을 플라스크에 첨가하였다. 생성 혼합물을 130℃에서 2시간 동안 교반하였고, 이어서 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 디클로로메탄/메탄올(70/1)와 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다(30.0 mg, 2%).

[2322]

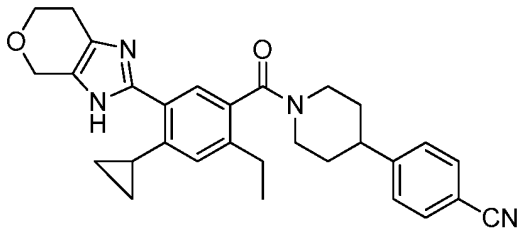


[2323] **화합물 400. 4-(1-(2-에틸-4-메틸-5-(7-메틸-3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 둥근-바닥 플라스크 내에, DMF/DCM(5/5 mL) 내 2-에틸-4-메틸-5-(7-메틸-3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-일)벤조산(화합물 **400.3**, 30 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv) 용액을 두었다. 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 히드로클로라이드(화합물 **1.5**, 50 mg, 0.22 mmol, 2.2 equiv), EDC(40 mg, 2.0 equiv) 및 4-디메틸아미노피리딘(28 mg, 2.0 equiv)을 첨가하였다. 생성 용액을 하룻밤 동안 25℃에서 교반하고, 이어서 물(10 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3×5 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(2:1)와 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 밝은 노란 고체로 수득하였다(3.2 mg, 7%). m/z (ES+) 469 $(M+H)^+$.

[2324]

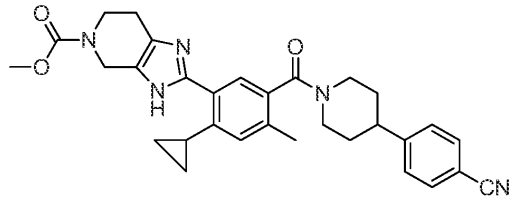


[2325] **화합물 401. 4-(1-(4-시클로프로필-2-메틸-5-(3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 **392**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하고 다만 화합물 **152.3** 대신에 화합물 **142.2**를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 467 $(M+H)^+$.



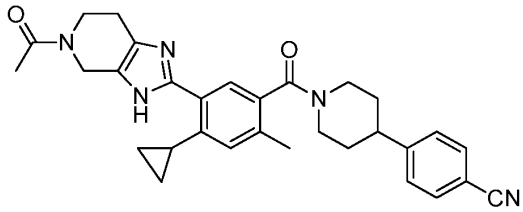
[2326]

[2327] **화합물 402. 4-(1-(4-시클로프로필-2-에틸-5-(3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 392의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하고 다만 화합물 230.1 대신에 화합물 226.5를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 481 $(M+H)^+$.



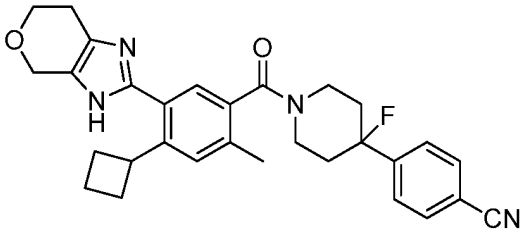
[2328]

[2329] **화합물 403. 메틸 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-시클로프로필-4-메틸페닐)-6,7-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-카복실레이트.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 1 및 2의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하고 다만 화합물 2.2 및 아세틱 안히드라이드 대신에 화합물 142.2 및 디메틸 디카르보네이트/DIEA를 각각 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 524 $(M+H)^+$.



[2330]

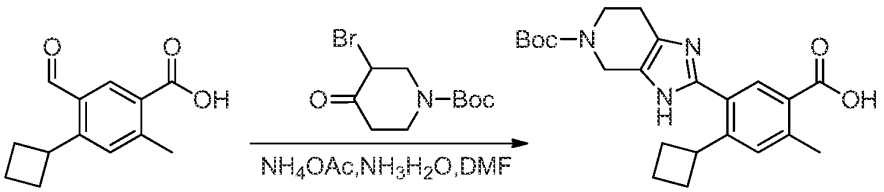
[2331] **화합물 404. 4-(1-(5-(5-아세틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-일)-4-시클로프로필-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 1 및 2의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하고 다만 화합물 2.2 대신에 화합물 142.2를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 508 $(M+H)^+$.



[2332]

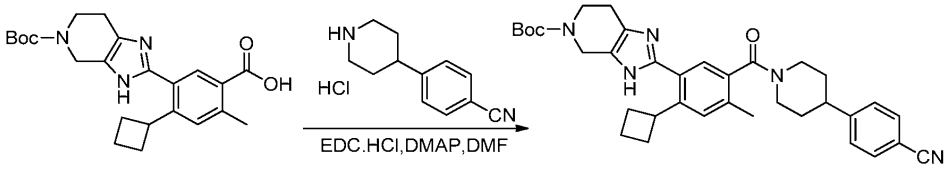
[2333] **화합물 405. 4-(1-(4-시클로부틸-2-메틸-5-(3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 1.5 대신에 화합물 11.2 HCl 염을 사용한 것을 제외하고, 화합물 392의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 499 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (m, 2H), 7.97 (m, 2H), 7.67-7.53 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.53 and 2.43 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.38-1.80 (m, 10H).

[2334]



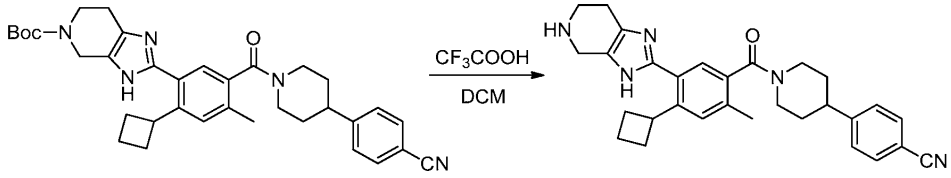
[2335] **화합물 406.1. 5-(5-(터트-부톡시카보닐)-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-4-시클로부틸-2-메틸벤조산.** N,N-디메틸포름아미드(15 mL) 내 4-시클로부틸-5-포르밀-2-메틸벤조산(화합물 **392.1**, 2.00 g, 9.16 mmol, 1.00 equiv) 용액에 터트-부틸 3-브로모-4-옥소피페리딘-1-카복실레이트(9.00 g, 16.2 mmol, 2.00 equiv), 암모늄 히드록시드(3.84 g, 27.4 mmol, 3.00 equiv, 25%), 및 NH_4OAc(3.18 g, 41.3 mmol, 4.50 equiv)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 하룻밤 동안 130℃에서 질소 하에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 뒤, 혼합물을 50 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고, 3×30 mL의 브라인으로 세척, 무수 황산나트륨로 건조, 및 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 디클로로메탄/메탄올(20:1)와 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 2.00 g(27%)의 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다.

[2336]



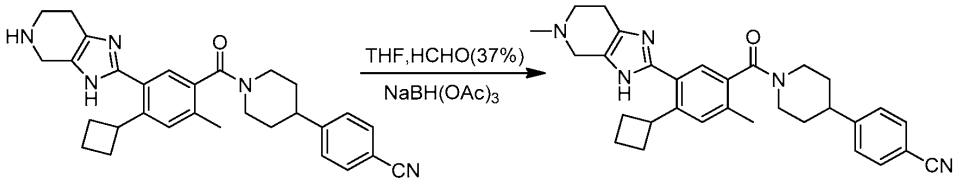
[2337] **화합물 406.2. 터트-부틸 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-시클로부틸-4-메틸페닐)-6,7-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-카복실레이트.** N,N-디메틸포름아미드(5 mL) 내 5-(5-(터트-부톡시카보닐)-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-4-시클로부틸-2-메틸벤조산(화합물 **406.1**, 1.00 g, 1.22 mmol, 1.00 equiv, 50%) 용액에 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 히드로클로라이드 염(화합물 **1.5**, 270 mg, 1.21 mmol, 1.00 equiv), EDC·HCl(460 mg, 2.40 mmol, 2.00 equiv), 및 4-디메틸아미노피리딘(296 mg, 2.42 mmol, 2.00 equiv)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 25℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 30 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고, 3×30 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨로 건조하고, 및 감압 하에서 농축하여 890 mg(63%)의 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다.

[2338]



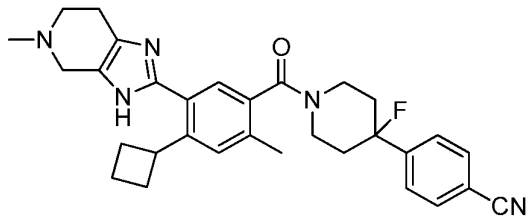
[2339] **화합물 406.3. 4-(1-(4-시클로부틸-2-메틸-5-(4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 디클로로메탄(3 mL) 및 트리플루오로아세트산(1.5 mL) 내 터트-부틸 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-시클로부틸-4-메틸페닐)-6,7-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-카복실레이트(**406.2**, 600 mg, 0.620 mmol, 1.00 equiv, 60%) 용액을 3시간 동안 25℃에서 교반하고, 이어서 5 mL의 염산(3 mol/L) 및 10 mL의 물로 희석하였다. 생성 혼합물을 3×20 mL의 에틸 아세테이트로 세척하고 이어서 pH를 소듐 히드록사이드(aq, 3 M)으로 ~9로 조절하였다. 생성 혼합물을 4×20 mL의 디클로로메탄으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 건조하고(Na_2SO_4) 및 감압 하에서 농축하여 140 mg(37%)의 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다.

[2340]

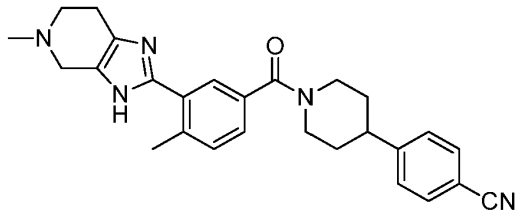


[2341] **화합물 406. 4-(1-(4-시클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조**

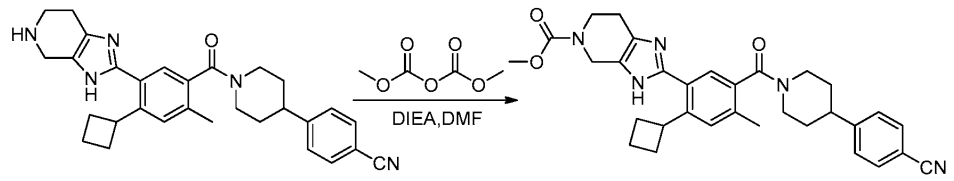
일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 테트라히드로퓨란(10 mL) 내 4-(1-(4-시클로부틸-2-메틸-5-(4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(406.3, 190 mg, 0.30 mmol, 1.00 equiv, 75%) 용액에 $NaBH(OAc)_3$(252 mg, 1.13 mmol, 3.00 equiv, 95%) 및 HCHO(37%)(2.2 mL, 2.00 equiv)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 2시간 동안 40℃에서 오일 배쓰 내에서 교반하고 이어서 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄으로 희석하였고 소듐 바이카보네이트 포화 수용액 및 브라인으로 세척하였다. 유기층을 건조(Na_2SO_4) 및 농축하였다. 조 생성물(~80 mg)은 아래의 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, Xbridge Prep C18, 5 um, 19*150 mm; mobile phase, water with 0.03% NH_3H_2O and CH_3CN (36% CH_3CN up to 48% in 8 min, up to 100% in 1 min, down to 36% in 1.5 min); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 순수한 화합물을 함유하는 일부를 결합하고 동결건조하여 23.4 mg(16%)의 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다. m/z (ES+) 494 $(M+H)^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.69 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.26 & 7.15 (2 singlets, 아미드 회전이성체, Ar-H, 1H), ~4.9 (1H 물 피크로 부분적으로 흐려짐), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.73-3.57 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.34-3.21 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 2H), 2.90-2.77 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.45 & 2.34 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.11-1.86 (m, 6H), 1.86-1.54 (m, 4H).

[2342] 

[2343] **화합물 407. 4-(1-(4-시클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 1.5 대신에 화합물 11.2 HCl 염을 사용한 것을 제외하고는 화합물 406의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 512 $(M+H)^+$.

[2344] 

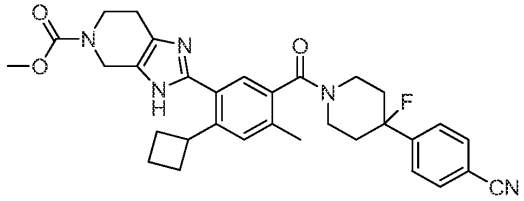
[2345] **화합물 408. 4-(1-(4-메틸-3-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 230.1 대신에 3-요오드-4-메틸벤조산을 사용한 것을 제외하고는 화합물 406의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 440 $(M+H)^+$.

[2346] 

[2347] **화합물 409. 4-(1-(4-시클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** N,N-디메틸포름아미드(5 mL) 내 4-(1-(4-시클로부틸-2-메틸-5-(4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(406.3, 180 mg, 0.300 mmol, 1.00 equiv, 80%) 용액에 디메틸 디카보네이트(176 mg, 1.31 mmol, 5.00 equiv) 및 DIEA(169 mg, 1.31 mmol, 5.00 equiv)를 첨가하였다. 생성 용액을 하룻밤 동안 25℃에서 교반하였고 이어서 20 mL의 메탄올로 퀀칭하였다. 생성 혼합물을 감압 하에서 농축하고 조 생성물은 아래의 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다(1#-Pre-HPLC-

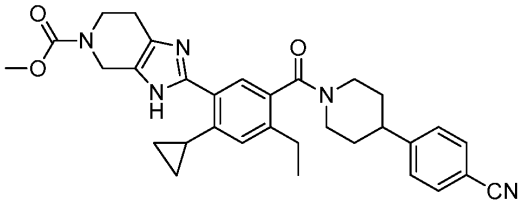
001(SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; mobile phase, water with 0.05% TFA and CH3CN (28% CH3CN up to 43% in 8 min, up to 100% in 3 min, down to 28% in 2 min); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 순수한 화합물을 함유하는 일부를 결합하고 동결건조하여 29.9 mg(19%)의 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다. m/z (ES+) 538 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.70 (m, 2H), 7.50-7.35 (m, 4H), 4.90 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.60 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.50 and 2.40 (2 singlets, 아미드 회전이성체, $ArCH_3$, 3H), 2.16-2.00 (m, 6H), 1.86-1.64 (m, 4H).

[2348]



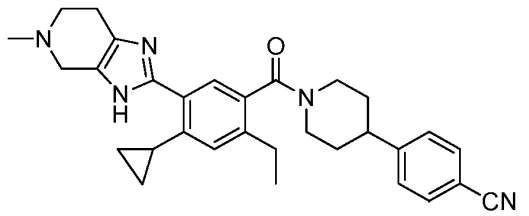
[2349] **화합물 410. 메틸 2-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-시클로부틸-4-메틸페닐)-6,7-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-카복시레이트.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 1.5 대신에 화합물 11.2를 사용한 것을 제외하고는 화합물 409의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 556 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.78 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.35-7.20 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.84 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.47 and 2.36 (2 singlets, 아미드 회전이성체. $ArCH_3$. 3M. 2.30-1.80 (m. 9M. 1.62 (m, 1H), 1.32 (m, 1H).

[2350]



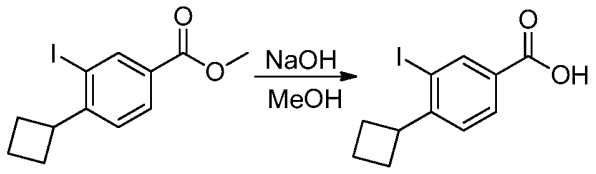
[2351] **화합물 411. 메틸 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-시클로페닐-4-에틸페닐)-6,7-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-카복시레이트.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 230.1 대신에 화합물 226.5를 사용한 것을 제외하고는 화합물 409의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 538 $(M+H)^+$.

[2352]



[2353] **화합물 412. 4-(1-(4-시아노페닐-2-에틸-5-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 230.1 대신에 화합물 226.5를 사용한 것을 제외하고는 화합물 406의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 494 $(M+H)^+$.

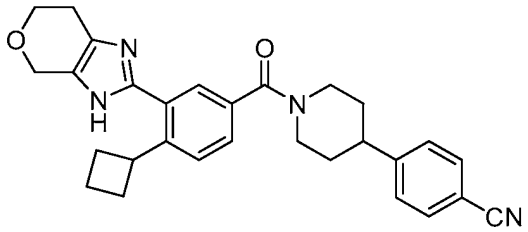
[2354]



[2355] **화합물 413.1. 4-시클로부틸-3-요오드벤조산.** 메탄올(~100 mL) 내 화합물 168.2(11.0 g, 34.8 mmol, 1.00 equiv) 및 소듐 히드록사이드(4.00 g, 100 mmol, 3.00 equiv) 용액을 50℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 주위

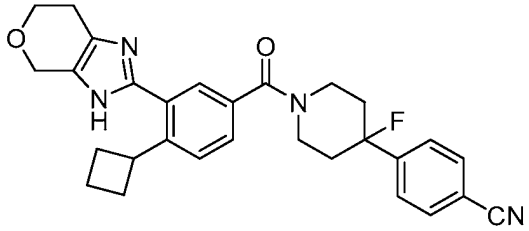
온도로 냉각한 뒤, 혼합물을 건조하여 농축하였다. 잔여물을 물(50 mL)에 동등하게 흡수시키고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 수상층의 pH를 6 M 염화 수소 수용액으로 3-4로 조절하였다. 생성 침전물을 여과로 모으고 건조하여 8.60 g(82%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[2356]



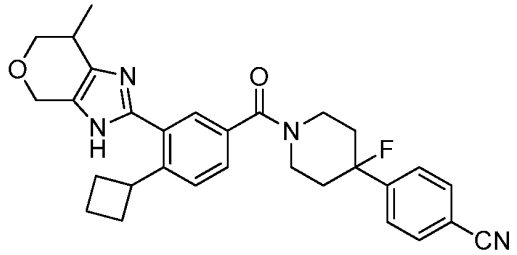
[2357] **화합물 413. 4-(1-(4-시클로부틸-3-(3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 230.1 대신에 화합물 413.1를 사용한 것을 제외하고는 화합물 392의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 477 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.76-7.65 (m, 5H), 7.48 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.18-1.95 (m, 6H), 1.85-1.77 (m, 4H).

[2358]



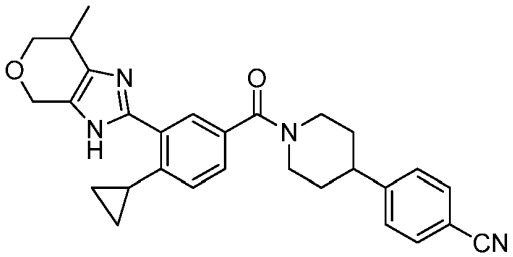
[2359] **화합물 414. 4-(1-(4-시클로부틸-3-(3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 1.5 대신에 화합물 11.2 HCl 염을 사용한 것을 제외하고는 화합물 413의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 485 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.82-7.77 (m, 3H), 7.68-7.65 (m, 4H), 4.80 (m, 3H), 4. 90 (m, 2H), 3.83-3.46 (m, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.18-1.83 (m, 10H).

[2360]

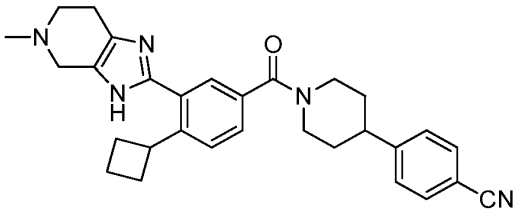


[2361] **화합물 415. 4-(1-(4-시클로부틸-3-(7-메틸-3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 디히드로-2H-피란-4(3H)-온 대신에 3-메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온을 사용한 것을 제외하고는 화합물 414의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 499 $(M+H)^+$.

[2362]

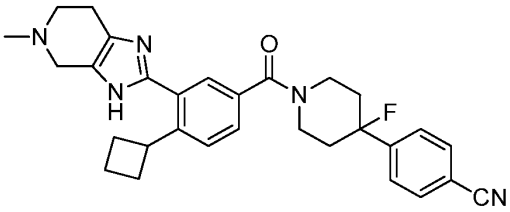


[2363] **화합물 416. 4-(1-(4-시클로프로필-3-(7-메틸-3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 브로모(시클로부틸)마그네슘 및 디히드로-2H-피란-4(3H)-온 대신에 브로모(시클로프로필)마그네슘 및 3-메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온을 각각 사용한 것을 제외하고는 화합물 413의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 467 $(M+H)^+$.



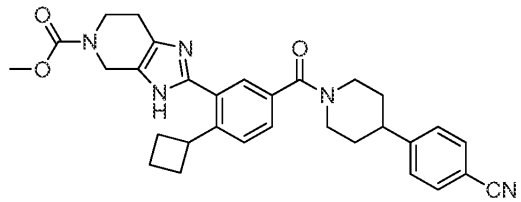
[2364]

[2365] **화합물 417. 4-(1-(4-시클로부틸-3-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 230.1 대신에 화합물 413.1을 사용한 것을 제외하고는 화합물 406의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 480 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.72-7.63 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.18-1.66 (m, 11H).



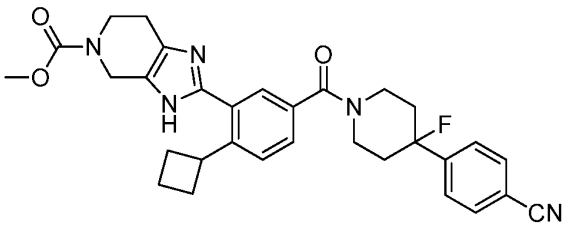
[2366]

[2367] **화합물 418. 4-(1-(4-시클로부틸-3-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 1.5 대신에 화합물 11.2 HCl 염을 사용한 것을 제외하고는 화합물 417의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 498 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (m, 2H), 7.74-7.59 (m, 5H), 4.73 (br s, 1H), 4.54 (br s, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.76 (br s, 2H), 3.61 (br s, 1H), 3.20 (br s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.39-1.96 (m, 10H), 1.79 (m, 1H).



[2368]

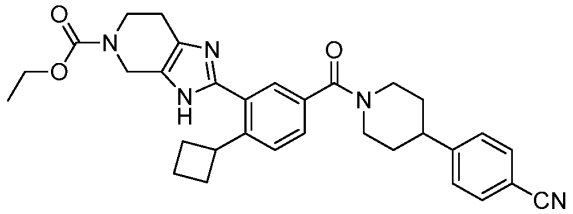
[2369] **화합물 419. 메틸 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-시클로부틸페닐)-6,7-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]피페리딘-5(4H)-카복시레이트.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 230.1 대신에 화합물 413.1을 사용한 것을 제외하고는 화합물 409의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 524 (M+H).



[2370]

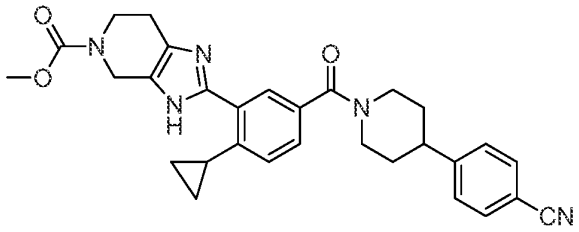
[2371] **화합물 420. 메틸 2-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-시클로부틸페닐)-6,7-디히드로-**

3H-이미다조[4,5-c]피페리딘-5(4H)-카복시레이트. 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 230.1 및 1.5 대신에 화합물 413.1 및 11.2를 각각 사용한 것을 제외하고는 화합물 409의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 542 (M+H).



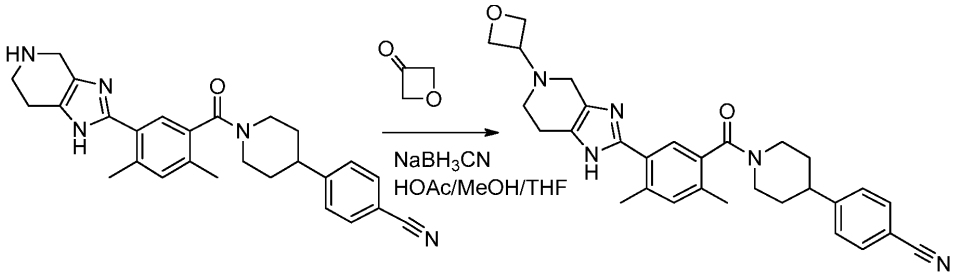
[2372]

[2373] **화합물 421. 에틸 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-시클로부틸페닐)-6,7-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]피페리딘-5(4H)-카복시레이트.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 230.1 및 디메틸 디카보네이트 대신에 화합물 413.1 및 디에틸 디카보네이트를 각각 사용한 것을 제외하고는 화합물 409의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 538 (M+H).



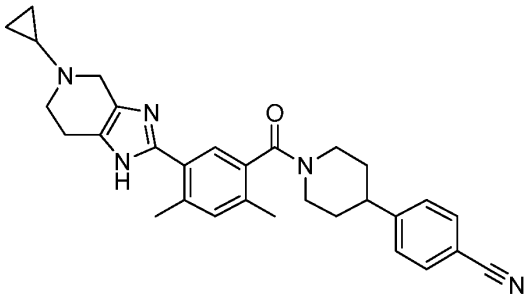
[2374]

[2375] **화합물 422. 메틸 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-시클로프로필페닐)-6,7-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]피페리딘-5(4H)-카복시레이트.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 브로모(시클로부틸)마그네슘 및 디에틸 디카보네이트 대신에 브로모(시클로프로필)마그네슘 및 디메틸 디에틸 디카보네이트를 각각 사용한 것을 제외하고는 화합물 421의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 510 (M+H).



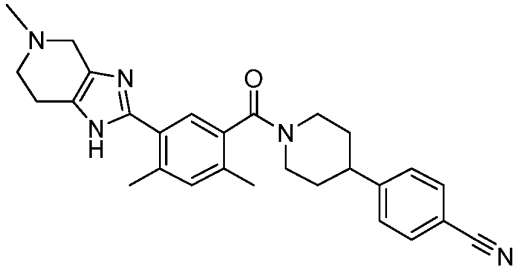
[2376]

[2377] **화합물 423. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-(옥세탄-3-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 4-(1-(2,4-디메틸-5-(4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 2.9, 62 mg), 옥세탄-3-온(18 μl), 소듐 시아노트리히드로보레이트(18 mg), 및 MeOH/THF(1:1 v/v) 내 아세트산(80 μl)의 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이어서 반응을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 소듐 바이카보네이트 용액 뒤이어 브라인으로 세척하였다. 유기층을 건조($MgSO_4$) 및 농축하였다. 잔여물은 분취용 TLC로 DCM 내 8% MeOH에서 정제하여 42 mg 백색 고체(60%)를 얻었다. m/z (ES+) 496 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.63 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.27 and 7.20 (2 singlet, 아미드 회전이성체, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.74 (m, 4H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.49 (d, 2H), 3.08 (t, 1H), 2.97-2.62 (m, 6H), 2.45 (d, 3H), 2.31 and 2.22 (2 singlets, 아미드 회전이성체, 3H), 2.11-1.40 (m, 4H).



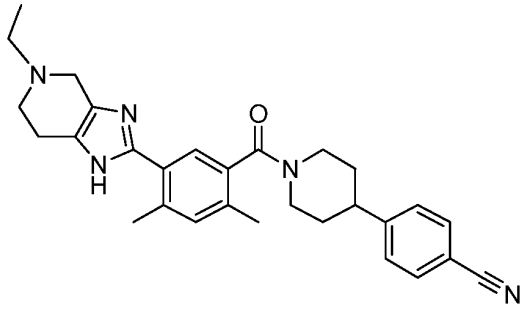
[2378]

[2379] **화합물 424. 4-(1-(5-(5-시클로프로필-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 423의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 480 $(M+H)^+$. □^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.58, 7.61 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.23 and 7.15 (2 singlet, 아미드 회전이성체, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.80-3.66 (m, 2H), 3.64-3.49 (m, 1H), 3.02 (m, 3H), 2.91-2.64 (m, 4H), 2.41 (d, 3H), 2.28 and 2.18 (2 singles, 아미드 회전이성체, 3H), 2.07-1.86 (m, 2H), 1.84-1.37 (m, 2H), 0.66-0.40 (m, 4H).



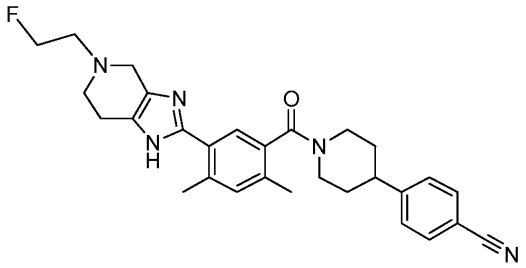
[2380]

[2381] **화합물 425. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 406.3 대신에 화합물 2.9를 사용한 것을 제외하고는 화합물 406의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 454 $(M+H)^+$.



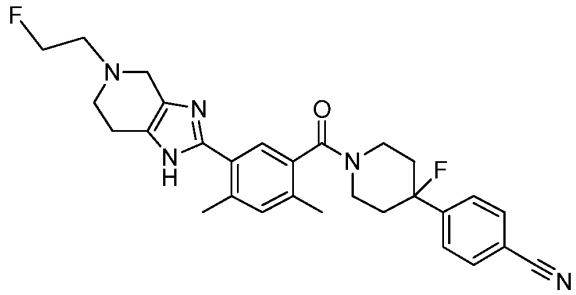
[2382]

[2383] **화합물 426. 4-(1-(5-(5-에틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 423의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 468 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.63 (d, 2H), 7.40-7.19 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.75-3.51 (m, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.95-2.77 (m, 6H), 2.71 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 and 2.21 (2 singlets, 아미드 회전이성체, 3H), 2.12-1.89 (m, 1H), 1.85-1.43 (m, 3H), 1.22 (m, 3H).



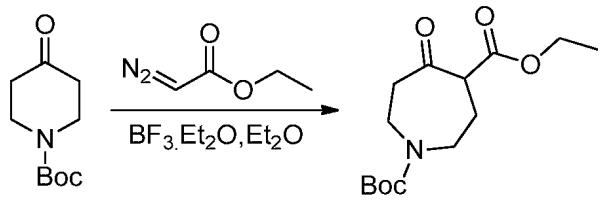
[2384]

[2385] **화합물 427. 4-(1-(5-(5-(2-플루오로에틸)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 4-(1-(2,4-디메틸-5-(4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 **2.9**, 88 mg), 1-브로모-2-플루오로에탄(150 μl), 포타슘 요오다이드(50 mg), 및 DMF(2 ml) 내 트리에틸 아민(140 μl)의 혼합물을 48시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 브라인으로 세척하였다. 유기층을 건조($MgSO_4$) 및 농축하였다. 잔여물을 prep. TLC로 DCM 내 8% MeOH에서 정제하여 51 mg의 백색 고체(52%)를 얻었다. m/z (ES+) 486 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 7.63 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.28 and 7.20 (2 singlets, 아미드 회전이성체, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.67 (dt, J_1=47.6 Hz, J_2=4.9 Hz, 2H), 3.71 (d, 2H), 3.62 (d, 1H), 3.03-2.71 (m, 8H), 2.43 (d, 3H), 2.29 and 2.19 (2 singlets, 아미드 회전이성체, 3H), 2.08-1.89 (m, 2H), 1.85-1.49 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 1H).



[2386]

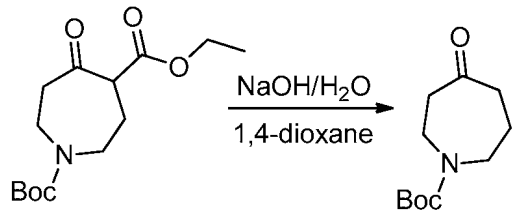
[2387] **화합물 428. 4-(4-플로로-1-(5-(5-(2-플로로에틸)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 **427**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하고 다만 화합물 **1.5** 대신에 화합물 **11.2 HCl 염**을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 504 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.70 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.28 and 7.21 (2 singlet, 아미드 회전이성체, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.92-4.77 (m, 1H), 4.66 (dt, J_1=47.7 Hz, J_2=4.8 Hz, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.58-3.35 (m, 2H), 3.33-3.11 (m, 1H), 2.95 (dt, 4H), 2.76 (d, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.28 and 2.20 (2 singlets, 아미드 회전이성체, 3H), 2.16-1.72 (m, 4H).



[2388]

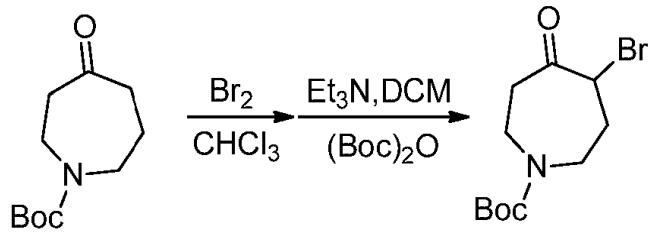
[2389] **화합물 429.1. 1-터트-부틸 4-에틸 5-옥소아제판-1,4-디카복시레이트.** 에테르(20 mL) -30℃ 내 터트-부틸 4-옥소피페리딘-1-카복시레이트(20.0 g, 100 mmol, 1.00 equiv) 용액에 에테르(20 mL) 내 $BF_3.Et_2O$(16.0 mL, 1.30 equiv) 용액을 적가하였다. 30분 동안 -30℃에서 교반한 뒤, 에테르(20 mL) 내 에틸 2-디아조아세테이트(16.0 g, 140 mmol, 1.30 equiv)를 반응에 -30℃에서 적가하였다. 생성 용액을 1시간 동안 -30℃에서 교반하고, 이어서 25℃로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응을 100 mL의 30% 탄산 칼슘 수용액으로 퀀칭하였다. 생성 혼합물을 2×250 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 합쳐진 유기층을 2×50 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨로 건조하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/10)와

실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 19.0 g(66%)의 표제 화합물을 밝은 노란 오일로 수득하였다.



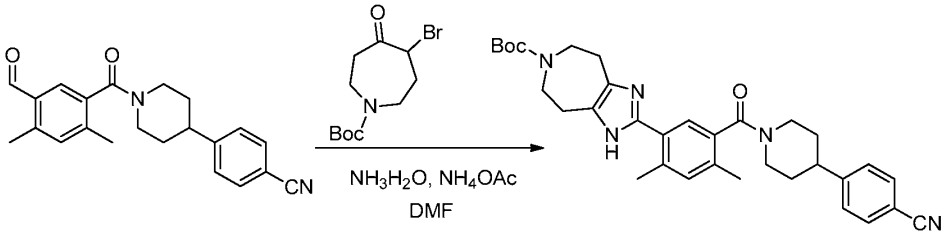
[2390]

[2391] **화합물 429.2. 터트-부틸 4-옥소아제판-1-카복시레이트.** 1,4-디옥산(190 mL) 내 1-터트-부틸 4-에틸 5-옥소아제판-1,4-디카복시레이트(**429.1**, 19.0 g, 66.6 mmol, 1.00 equiv) 용액에 물(100 mL) 내 소듐 히드록사이드(4.00 g, 100 mmol, 1.50 equiv)을 적가하였다. 생성 혼합물을 상온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이어서 pH를 염화수소(aq. 3 M)로 4-5로 조절하였고 생성 용액은 2×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 2×10 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨로 건조하고, 감압 하에서 농축하였다. 조 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)와 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 11.0 g(77%)의 표제 화합물을 노란 오일로 수득하였다.



[2392]

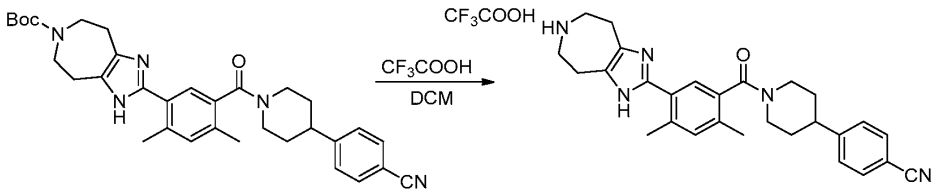
[2393] **화합물 429.3. 터트-부틸 4-브로모-5-옥소아제판-1-카복시레이트.** 클로로폼(220 mL) 0℃ 내 터트-부틸 4-옥소아제판-1-카복시레이트(**429.2**, 11.0 g, 51.6 mmol, 1.00 equiv) 용액에 클로로폼(110 mL) 내 Br_2(12.4 g, 77.6 mmol, 1.50 equiv) 용액을 적가하였다. 생성 혼합물을 상온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과하여 모으고 200 mL의 디클로로메탄에 흡수시켰다. Et_3N(12.2 g) 및 $(Boc)_2O$(8.70 g, 40.3 mmol, 1.00 equiv)를 혼합물에 0℃에서 첨가하였다. 생성 용액을 3시간 동안 상온에서 교반하고, 이어서 압력 하에서 농축하였다. 조 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)와 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 4.00 g(27%)의 표제 화합물을 노란 오일로 수득하였다.



[2394]

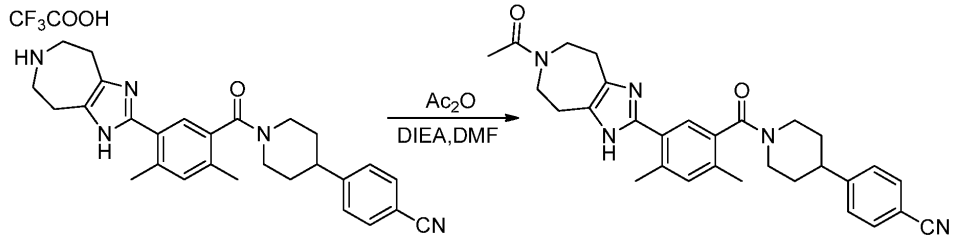
[2395] **화합물 429.4. 터트-부틸 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-4,5,7,8-테트라히드로이미다조[4,5-d]아제핀-6(1H)-카복시레이트.** N,N-디메틸포름아미드(5 mL) 내 터트-부틸 4-브로모-5-옥소아제판-1-카복시레이트(**429.3**, 844 mg, 2.89 mmol, 2.00 equiv) 용액에 화합물 **16.4**(500 mg, 1.44 mmol, 1.00 equiv), NH_4OH(606 mg, 4.33 mmol, 3.00 equiv, 25%), 및 NH_4OAc(500 mg, 6.49 mmol, 4.50 equiv)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 하룻밤 동안 130℃에서 질소 하에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 뒤, 30 mL의 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 생성 혼합물을 3×20 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨로 건조하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트와 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 343 mg(43%)의 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다.

[2396]



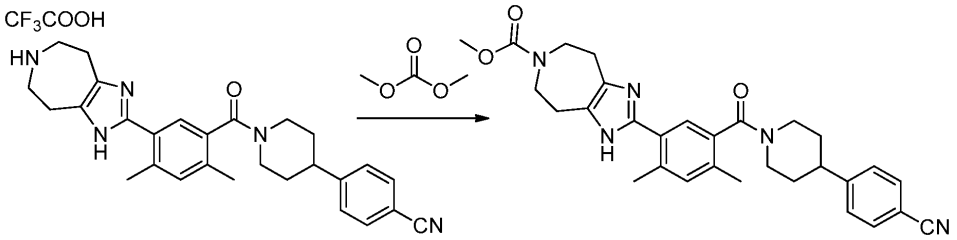
[2397] **화합물 429.5. 4-(1-(5-(1,4,5,6,7,8-헥사히드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 트리플루오로아세테이트.** DCM(3 mL) 내 화합물 **429.4**(550 mg, 0.990 mmol, 1.00 equiv) 용액에 트리플루오로아세트산(1.3 mL)을 첨가하였다. 25℃에서 4시간 동안 교반한 뒤, 혼합물을 감압 하에서 농축하고 건조하여 400 mg(71%)의 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다.

[2398]



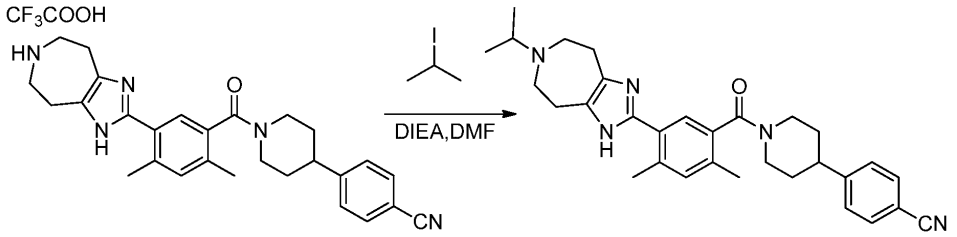
[2399] **화합물 429. 4-(1-(5-(6-아세틸-1,4,5,6,7,8-헥사히드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 **2.9** 대신에 화합물 **429.5**를 사용한 것을 제외하고는 화합물 **2**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 496 $(M+H)^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.65 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.44-7.32 (m, 4H), 4.90 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.00 (m, 6H), 2.40-2.31 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.00-1.60 (m, 5H).

[2400]



[2401] **화합물 430. 메틸 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-4,5,7,8-테트라히드로이미다조[4,5-d]아제핀-6(1H)-카복시레이트.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 **406.3** 대신에 화합물 **429.5**를 사용한 것을 제외하고는 화합물 **409**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 496 $(M+H)^+$.

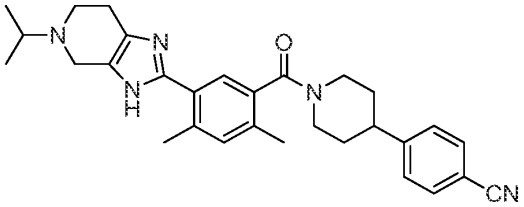
[2402]



[2403] **화합물 431. 4-(1-(5-(6-이소프로필-1,4,5,6,7,8-헥사히드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** N,N-디메틸포름아미드(5 mL) 내 4-(1-(5-(1,4,5,6,7,8-헥사히드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 트리플루오로아세테이트(**429.5**, 80.0 mg, 0.140 mmol, 1.00 equiv) 용액에 2-요오드프로판(270 mg, 1.59 mmol, 9.00 equiv) 및 DIEA(205 mg, 1.59 mmol, 9.00 equiv)를 첨가하였다. 생성 용액을 하룻밤 동안 80℃에서 오일 배쓰 내에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 뒤, 혼합물을 50 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고, 3×20 mL의 브라인으로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 및 농

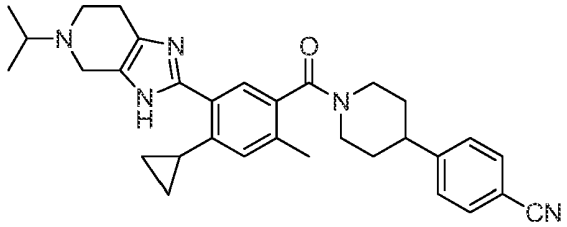
축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)와 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 생성물(50 mg)은 아래의 조건으로 Prep-HPLC로 더 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, Xbridge Prep C18, 5 um, 19*150 mm; mobile phase, water with 0.03% NH_3H_2O and CH_3CN (38.0% CH_3CN up to 51.0% in 8 min, up to 100.0% in 2 min, down to 38.0% in 1 min); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 순수한 화합물을 함유하는 일부를 결합하고 동결건조하여 15.0 mg(21%)의 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다. m/z (ES+) 496 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.33-7.23 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.99 (m, 6H), 2.80 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.40 and 2.29 (2 singlets, 아미드 회전이성체, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.70 (m, 3H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 6H).

[2404]



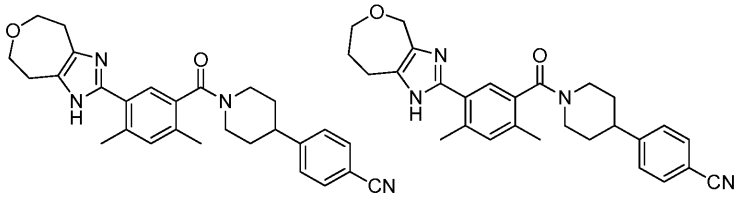
[2405] **화합물 432. 4-(1-(5-(5-에틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 429.5 대신에 화합물 2.9를 사용한 것을 제외하고는 화합물 431의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 482 $(M+H)^+$.

[2406]

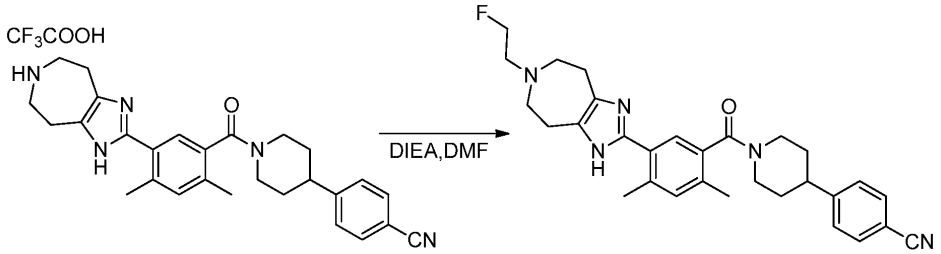


[2407] **화합물 433. 4-(1-(4-시클로프로필-5-(5-이소프로필-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 152.3 및 터트-부틸 4-에틸 5-옥소아제판-1,4-디카복시레이트(429.2) 대신에 화합물 142.2 및 터트-부틸 3-브로모-4-옥소피페리딘-1-카복시레이트를 각각 사용한 것을 제외하고는 화합물 431의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 508 $(M+H)^+$.

[2408]

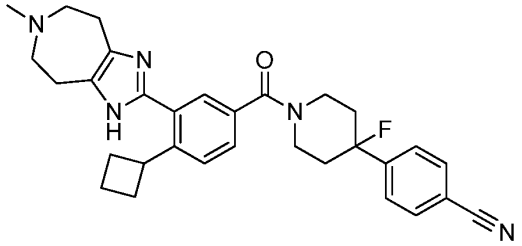


[2409] **화합물 434 및 435. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(4,5,7,8-테트라히드로-1H-옥세피노[4,5-d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 및 4-(1-(2,4-디메틸-5-(4,6,7,8-테트라히드로-1H-옥세피노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 터트-부틸 4-옥소아제판-1-카복시레이트(429.2) 대신에 옥세판-4-온을 사용한 것을 제외하고는 화합물 429의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 434: m/z (ES+) 455 $(M+H)^+$. 435: m/z (ES+) 455 $(M+H)^+$.



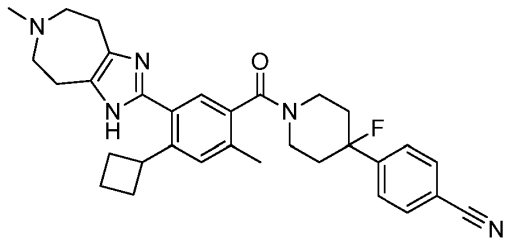
[2410]

[2411] **화합물 436. 4-(1-(5-(6-(2-플루오로에틸)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 2.9 대신에 화합물 429.5를 사용한 것을 제외하고는 화합물 427의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 500 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.64 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.60 (dt, J_1=47.7 Hz, J_2=4.8 Hz, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.00 (m, 8H), 2.80 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.35 and 2.24 (2 singlets, 아미드 회전이성체, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.70 (m, 3H).



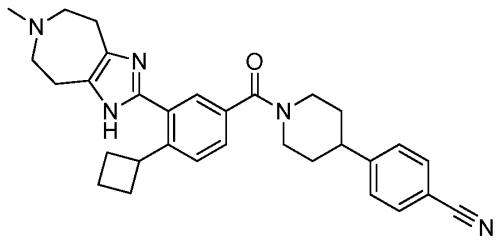
[2412]

[2413] **화합물 437. 4-(1-(4-시클로부틸-3-(6-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사히드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 터트-부틸 3-브로모-4-옥소피페리딘-1-카복시레이트 대신에 화합물 429.3을 사용한 것을 제외하고는 화합물 418의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 512 $(M+H)^+$.



[2414]

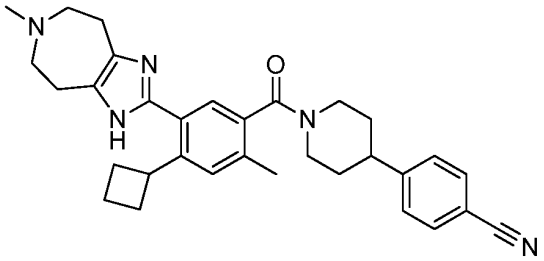
[2415] **화합물 438. 4-(1-(4-시클로부틸-2-메틸-5-(6-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사히드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 터트-부틸 3-브로모-4-옥소피페리딘-1-카복시레이트 대신에 화합물 429.3을 사용한 것을 제외하고는 화합물 407의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 526 $(M+H)^+$.



[2416]

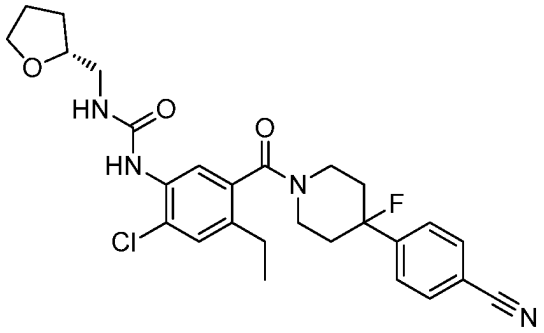
[2417] **화합물 439. 4-(1-(4-시클로부틸-3-(6-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사히드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)벤조일)피페리**

딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 터트-부틸 3-브로모-4-옥소피페리딘-1-카복시레이트 대신에 화합물 429.3을 사용한 것을 제외하고는 화합물 417의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 494 $(M+H)^+$.



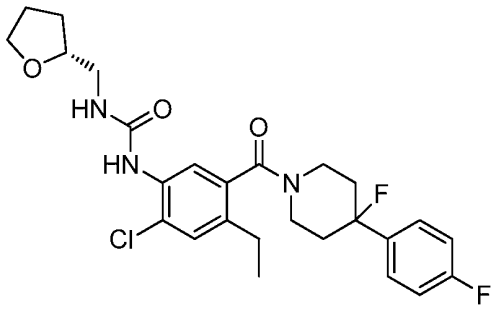
[2418]

[2419] **화합물 440. 4-(1-(4-시클로부틸-2-메틸-5-(6-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사히드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 터트-부틸 3-브로모-4-옥소피페리딘-1-카복시레이트 대신에 화합물 429.3을 사용한 것을 제외하고는 화합물 406의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 508 $(M+H)^+$.



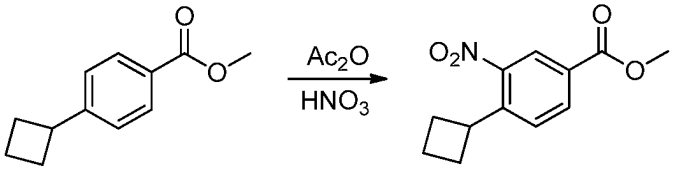
[2420]

[2421] **화합물 441. (R)-1-(2-클로로-5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-4-에틸페닐)-3-((테트라히드로퓨란-2-일)메틸)우레아.** 표제 화합물은 용이하게 입수가능한 시약 및 화합물 67의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하고 화합물 48.1 대신에 화합물 178.2를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 513 $(M+H)^+$.



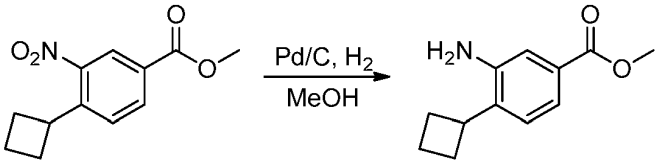
[2422]

[2423] **화합물 442. (R)-1-(2-클로로-4-에틸-5-(4-플루오로-4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-카보닐)페닐)-3-((테트라히드로퓨란-2-일)메틸)우레아.** 표제 화합물은 용이하게 입수가능한 시약 및 화합물 67의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하고 화합물 48.1 대신에 화합물 178.2를 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 506 $(M+H)^+$.



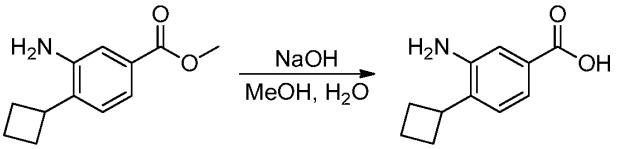
[2424]

[2425] **화합물 443.1. 메틸 4-시클로부틸-3-니트로벤조에이트.** 아세틱 안히드라이드(12 mL) 0℃ 내 메틸 4-시클로부틸벤조에이트(화합물 **168.1**, 3.80 g, 20.0 mmol, 1.00 equiv)에 발연 HNO_3(5 mL, 97%)를 적가하였다. 생성 혼합물을 30℃에서 오일 배쓰 내에서 교반하였다. 2시간 뒤, 30 mL의 물을 조심스럽게 첨가하고 혼합물을 2×30 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 $NaHCO_3$(주의: 기체 방출) 수용액으로 세척, 무수 황산나트륨로 건조, 및 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:25)와 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 3.00 g(64%)의 표제 화합물을 밝은 노란 오일로 수득하였다.



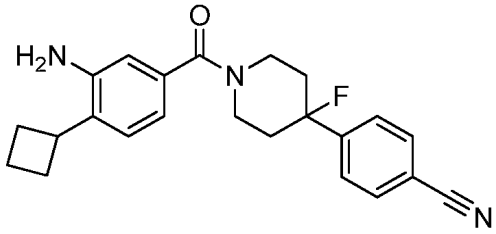
[2426]

[2427] **화합물 443.2. 메틸 3-아미노-4-시클로부틸벤조에이트.** 메탄올(30 mL) 내 메틸 4-시클로부틸-3-니트로벤조에이트(화합물 **443.1**, 2.50 g, 10.6 mmol, 1.00 equiv) 용액이 담겨있는 플라스크를 질소로 퍼지하였다. 탄소 상의 팔라듐(10%, 60% water, 1.2 g)을 첨가하고 플라스크를 조심스럽게 질소로 더 퍼지하였다. 이어서 분위기를 수소로 변경하고 혼합물을 하룻밤 동안 20℃에서 교반하였다. 질소로 시스템을 퍼지한 뒤, 이어서 고체를 여과로 제거하고 여과액을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)와 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 1.60 g(73%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.



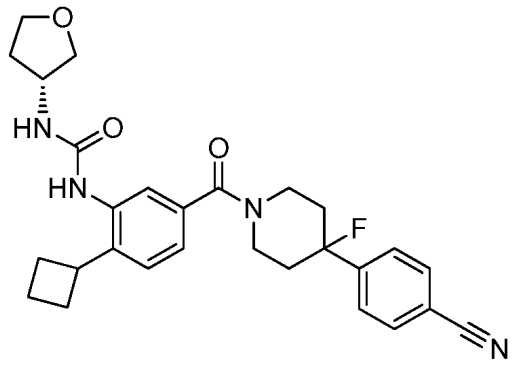
[2428]

[2429] **화합물 443.3. 3-아미노-4-시클로부틸벤조산.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 메탄올 및 H_2O의 용매 혼합물(20/10 mL) 내 메틸 3-아미노-4-시클로부틸벤조에이트(1.00 g, 4.87 mmol, 1.00 equiv) 및 소듐 히드록사이드(화합물 **443.2**, 800 mg, 20.0 mmol, 4.00 equiv) 용액을 두었다. 생성 용액을 8시간 동안 20℃에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 뒤, 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔여 수상층의 pH를 HCl(수용액, 1 M)로 ~4-5로 조절하였다. 이어서 생성 침전물을 여과로 모으고 건조하여 500 mg(54%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.



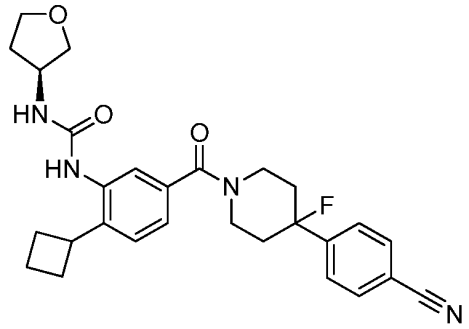
[2430]

[2431] **화합물 443.4. 4-(1-(3-아미노-4-시클로부틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 **42.2**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하고, 다만 화합물 **42.1** 대신에 화합물 **443.3**을 사용하여 제조하였다.



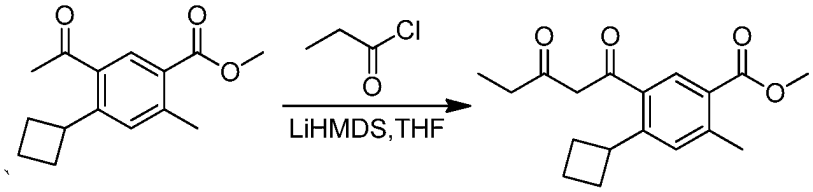
[2432]

[2433] **화합물 443. (R)-1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-시클로부틸페닐)-3-(테트라히드로퓨란-3-일)우레아.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 64의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하고, 화합물 42.2 및 (R)-(테트라히드로퓨란-2-일)메탄아민 대신에 화합물 443.4 및 (R)-테트라히드로퓨란-3-아민을 각각 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 491 $(M+H)^+$.



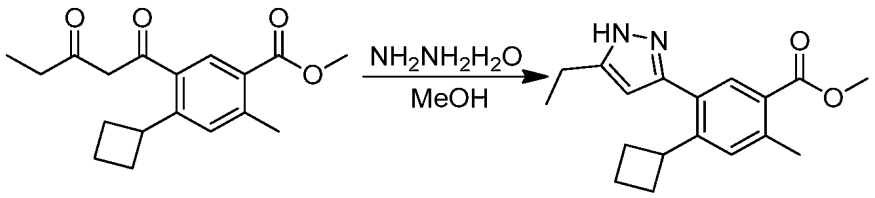
[2434]

[2435] **화합물 444. (S)-1-(5-(4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐)-2-시클로부틸페닐)-3-(테트라히드로퓨란-3-일)우레아.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 443의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하고, (R)-테트라히드로퓨란-3-아민 대신에 (S)-테트라히드로퓨란-3-아민을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 491 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.83-7.77 (m, 3H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=7.8 Hz, J=1.5 Hz, 1H), 4.80-4.62 (m, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 4.02-3.78 (m, 4H), 3.72-3.49 (m, 3H), ~3.3 (1H 메탄올 용매 피크로 부분적으로 흐려짐), 2.50-2.37 (m, 2H), 2.37-1.78 (m, 10H).



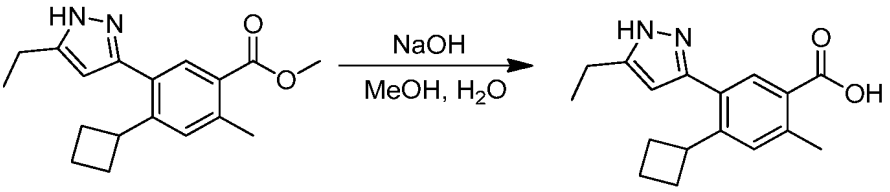
[2436]

[2437] **화합물 445.1. 메틸 4-시클로부틸-2-메틸-5-(3-옥소펜타노일)벤조에이트.** 0℃에서 테트라히드로퓨란(15 mL) 내 메틸 5-아세틸-4-시클로부틸-2-메틸벤조에이트(화합물 238.1, 500 mg, 2.03 mmol, 1.00 equiv) 용액에 테트라히드로퓨란(5 mL) 내 LiHMDS(680 mg, 4.06 mmol, 2.00 equiv) 용액을 적가하였다. 0℃에서 30분의 교반 뒤, 테트라히드로퓨란(5 mL) 내 프로파노일 클로라이드(280 mg, 3.03 mmol, 1.50 equiv) 용액을 적가하였다. 생성 혼합물을 3시간 동안 15℃에서 교반하고 이어서 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 40 mL의 에틸 아세테이트로 희석, 브라인(3×40 mL)으로 세척, 건조(Na_2SO_4), 및 감압 하에서 농축하였다. 이 생성 500 mg(조, crude)의 표제 화합물을 갈색 오일로 얻었다.



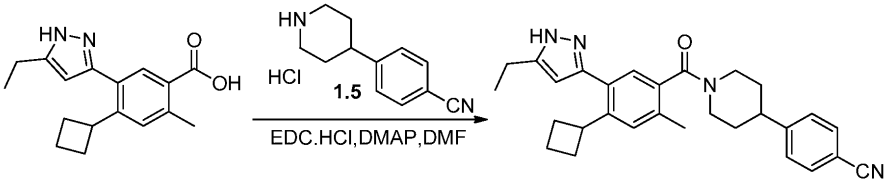
[2438]

[2439] **화합물 445.2. 메틸 4-시클로부틸-5-(5-에틸-1H-피라졸-3-일)-2-메틸벤조에이트.** 메탄올(15 mL) 내 메틸 4-시클로부틸-2-메틸-5-(3-옥소펜타노일)벤조에이트(화합물 **445.1**, 300 mg, 0.990 mmol, 1.00 equiv) 용액에 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$를 첨가하였다. 생성 용액을 1.5시간 동안 80℃에서 오일 배쓰 내에서 교반하고 이어서 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 100 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고, 이어서 3×100 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨로 건조하고 및 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)와 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 188 mg(64%)의 표제 화합물을 노란 오일로 수득하였다.



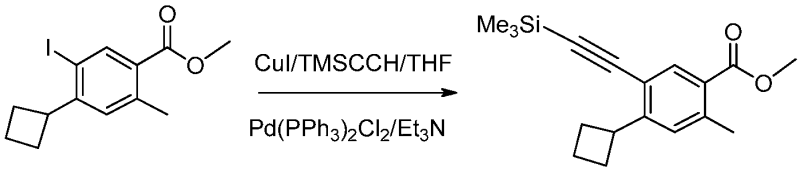
[2440]

[2441] **화합물 445.3. 4-시클로부틸-5-(5-에틸-1H-피라졸-3-일)-2-메틸벤조산.** 메탄올(6 mL) 내 메틸 4-시클로부틸-5-(5-에틸-1H-피라졸-3-일)-2-메틸벤조에이트(화합물 **445.2**, 188 mg, 0.630 mmol, 1.00 equiv) 용액에 소듐 히드록사이드 수용액(3 mL 물 내 76.0 mg, 1.90 mmol, 3.00 equiv)을 첨가하였다. 생성 용액을 2시간 동안 70℃에서 오일 배쓰 내에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 뒤, 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 20 mL의 H_2O로 희석하였다. 혼합물의 pH를 HCl 수용액(2 M)으로 ~4로 조절하였다. 이어서 혼합물을 3×20 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 3×20 mL의 브라인으로 세척, 건조(Na_2SO_4), 및 감압 하에서 농축하였다. 이 생성 0.180 g(조, crude)의 표제 화합물을 노란 오일로 수득하였다.



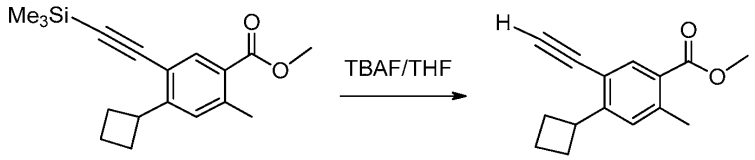
[2442]

[2443] **화합물 445. 4-(1-(4-시클로부틸-5-(5-에틸-1H-피라졸-3-일)-2-메틸벤조닐)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** N,N-디메틸포름아미드(5 mL) 내 4-시클로부틸-5-(5-에틸-1H-피라졸-3-일)-2-메틸벤조산(화합물 **445.3**, 130 mg, 0.460 mmol, 1.00 equiv) 용액에 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 히드로클로라이드(1.5, 102 mg, 0.460 mmol, 1.00 equiv), EDCI(176 mg, 0.920 mmol, 2.00 equiv), 및 4-디메틸아미노피리딘(112 mg, 0.920 mmol, 2.00 equiv)를 첨가하였다. 생성 용액을 2시간 동안 30℃에서 교반하고, 이어서 40 mL의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 혼합물을 3×40 mL의 브라인으로 세척, 건조(Na_2SO_4), 및 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물은 아래의 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; mobile phase, water with 0.05% TFA and CH_3CN (59.0% CH_3CN up to 73.0% in 6 min, up to 100.0% in 7 min, down to 59.0% in 1 min); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 순수한 화합물을 함유하는 일부를 결합하고 농축되어 150 mg(72%)의 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다. m/z (ES+) 453 $(M+H)^+$.



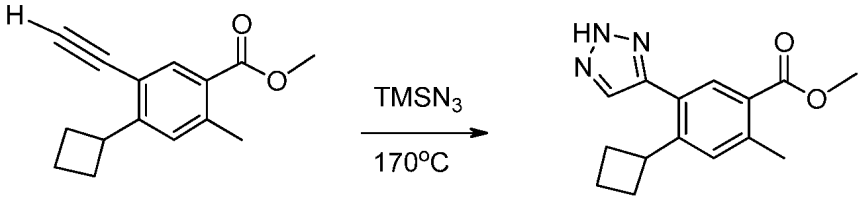
[2444]

[2445] **화합물 446.1 메틸 4-시클로부틸-2-메틸-5-((트리메틸실릴)에티닐)벤조에이트.** THF(8 ml) 및 트리에틸아민(2 ml) 내 메틸 4-시클로부틸-5-요오드-2-메틸벤조에이트(화합물 **152.3**, 1.32 g, 4 mmol), 트리메틸실릴아세틸렌(663 μl, 4.8 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(85 mg, 0.12 mmol) 및 카퍼 요오다이드(CuI, 46 mg, 0.24 mmol) 혼합물을 탈기하고 이어서 1.5시간 동안 질소 하에서 80℃로 가열하였다. 주위 온도로 냉각한 뒤, 반응을 셀라이트를 통해 여과하고 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트(EtOAc)에 녹이고, 브라인으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조 및 농축하였다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2; 헥산 내 3% EtOAc)로 정제하여 1.17 g(97%)의 표제 화합물을 액체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.01-3.75 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.54-2.31 (m, 2H), 2.27-2.12 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 1H), 0.28 (s, 9H).



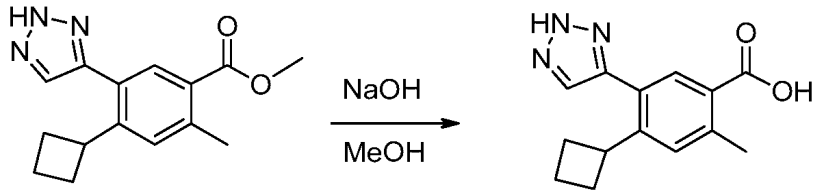
[2446]

[2447] **화합물 446.2. 메틸 4-시클로부틸-5-에티닐-2-메틸벤조에이트.** -20℃에서 THF(6 ml) 내 화합물 446.1(1.17 g, 3.9 mmol) 용액에 4.1 ml TBAF(THF 내 1.0 M)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 이 온도에서 교반하고 이어서 물(15 ml)로 희석하고 EtOAc로 두번 추출하였다. 합쳐진 유기상을 브라인으로 세척, 건조($MgSO_4$), 및 농축하였다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2; 헥산 내 2% EtOAc)로 정제하여 816 mg(91%)의 표제 화합물을 액체로 얻었다. m/z (ES-) 227 $(M-H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.02-3.80 (m, 4H), 3.25 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.29-2.13 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 1H).



[2448]

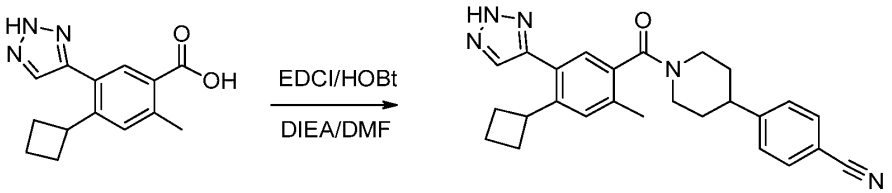
[2449] **화합물 446.3. 메틸 4-시클로부틸-2-메틸-5-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤조에이트.** 메틸 4-시클로부틸-5-에티닐-2-메틸벤조에이트(화합물 **446.2**, 180 mg, 0.69 mmol)를 밀봉된 튜브 안 $TMSN_3$(1 ml) 내에 녹였다. 반응을 24시간 동안 블라스트 쉴드 뒤에서 170℃로 가열하고 이어서 0℃로 냉각하였다. EtOAc(10 ml) 및 물(20 ml)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 유기상을 브라인으로 세척, 건조($MgSO_4$), 및 농축하였다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2; 헥산 내 0-30% EtOAc)로 정제하여 92 mg(49%)의 표제 화합물을 액체로 얻었다. m/z (ES+) (272) $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.90 (s, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.27-2.15 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H).



[2450]

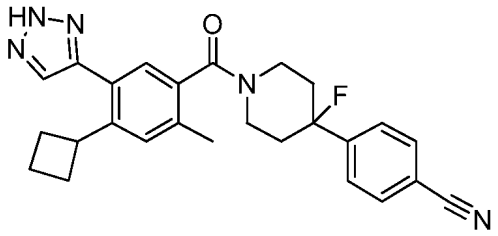
[2451] **화합물 446.4. 4-시클로부틸-2-메틸-5-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤조산.** 2N NaOH(1.5 ml) 및 메탄올(MeOH)(4 ml) 내 메틸 4-시클로부틸-2-메틸-5-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤조에이트(화합물 **446.3**, 92 mg, 0.34 M) 용액을 50℃에서 16시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각한 뒤, 메탄올을 감압 하에서 제거하였다. 잔여물을 2N HCl로 pH 3-4로 중화하고 EtOAc로 추출하였다. 이어서 유기상을 브라인으로 세척, 건조($MgSO_4$), 및 농축하여 추가

적인 정제 없이 83 mg의 백색 고체를 수득하였다. m/z (ES-) 256 $(M-H)^+$.



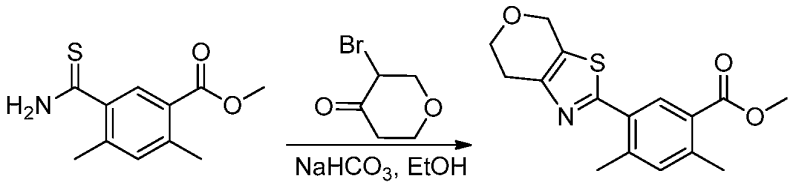
[2452]

[2453] **화합물 446. 4-(1-(4-시클로부틸-2-메틸-5-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** DMF(1 ml) 내 상기 산(화합물 **446.4**, 44 mg, 0.17 mmol), 화합물 1.5(42 mg, 0.19 M), EDCI(49 mg, 0.26 mmol), HOBt(33 mg, 0.19 mmol) 및 DIEA(120 □l, 0.68 mmol) 혼합물을 상온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이어서 반응을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, $MgSO_4$로 건조, 및 농축하였다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2; 디클로로메탄 내 8% 메탄올)로 정제하고 46 mg 폼의 표제 화합물을 수득하였다(70%). m/z (ES+) 426 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.20 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.66-7.49 (m, 2H), 7.44-7.21 (m, 4H), 5.01 (d, 1H), 3.83 (p, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.27-3.06 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.46 (2 singlets, 아미드 회전이성체, 3H), 2.27-1.89 (m, 3H), 1.86-1.43 (m, 7H).



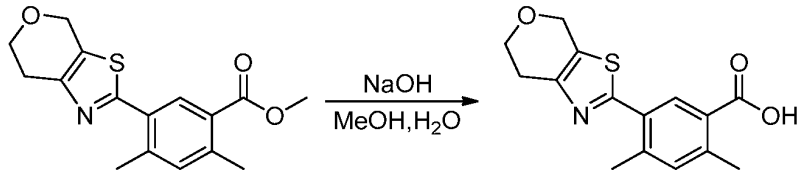
[2454]

[2455] **화합물 447. 4-(1-(4-시클로부틸-2-메틸-5-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 화합물 **446**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하고 화합물 **1.5** 대신에 화합물 **11.2 HCl 염**을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) (444) $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.00(s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.37 (m, 2H), 4.92 (d, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.45 (2 singlets, 아미드 회전이성체, 3H), 2.28-1.89 (m, 8H), 1.85 (m, 2H).



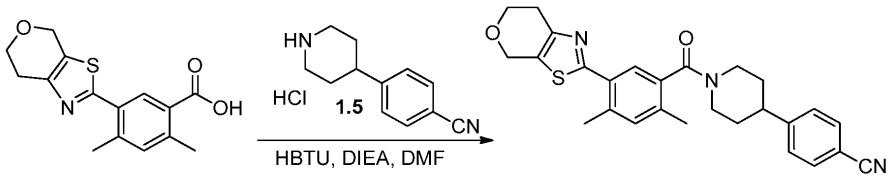
[2456]

[2457] **화합물 448.1. 메틸 5-(6,7-디히드로-4H-피라노[4,3-d]티아졸-2-일)-2,4-디메틸벤조에이트.** 에탄올(5 mL) 내 메틸 5-카바모티오일-2,4-디메틸벤조에이트(화합물 **130.1**, 500 mg, 2.24 mmol, 1.00 equiv) 용액에 소듐 바이카보네이트(396 mg, 4.71 mmol, 1.00 equiv) 및 3-브로모디히드로-2H-피란-4(3H)-온(화합물 **1.10.1**, 186 mg, 1.04 mmol, 1.00 equiv)를 첨가하였다. 생성 용액을 하룻밤 동안 80℃에서 질소 하에서 교반하였다. 상온으로 냉각한 뒤 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 10 mL의 물 및 에틸 아세테이트에 흡수시켰다. 수상을 2×20 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 합쳐진 유기층을 건조하고($MgSO_4$), 감압 하에서 농축하여 400 mg(56%)의 표제 화합물을 노란 고체로 수득하였다.



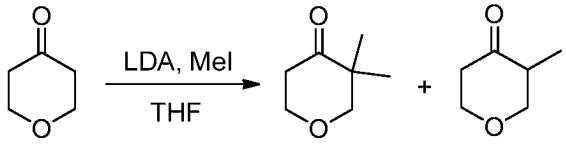
[2458]

[2459] **화합물 448.2. 5-(6,7-디히드로-4H-피라노[4,3-d]티아졸-2-일)-2,4-디메틸벤조산.** 메탄올(5 mL) 내 화합물 **448.1**(304 mg, 1.00 mmol) 및 소듐 히드록사이드(aqueous, 280 mg, 3 mL 물 내 7.00 mmol) 용액을 1시간 동안 56℃에서 오일 배쓰 내에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 뒤, 메탄올을 감압 하에서 제거하였다. 잔류 수상층의 pH를 염화 수소(aq., 2 M)로 3~4로 조절하였다. 생성 침전물을 여과로 모으고 오븐 내 감압 하에서 건조하여 230 mg(79%)의 표제 화합물을 노란 고체로 수득하였다.



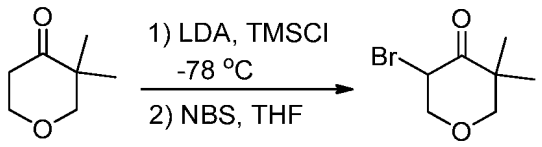
[2460]

[2461] **화합물 448. 4-(1-(5-(6,7-디히드로-4H-피라노[4,3-d]티아졸-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** N,N-디메틸포름아미드(3 mL), DIEA(140 mg, 1.08 mmol, 3.00 equiv), 및HBTU(197 mg, 0.52 mmol, 1.50 equiv) 내 화합물 448.2(100 mg, 0.35 mmol, 1.00 equiv) 용액을 0.5시간 동안 25℃에서 교반하였다. DIEA(1 mL) 내 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 히드로클로라이드(화합물 **1.5**, 92.2 mg, 0.41 mmol, 1.10 equiv) 용액을 적가하였다. 생성 용액을 0.5시간 동안 25℃에서 교반하고, 이어서 10 mL의 물로 퀀칭하였다. 수상을 2×20 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 합쳐진 유기층을 1×20 mL의 물, 1×20 mL의 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨로 건조하고 및 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)와 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 생성물은 아래의 조건으로 Prep-HPLC로 더 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; mobile phase, water with 0.05% TFA and CH_3CN (25% CH_3CN up to 80% in 7 min, up to 100% in 1 min, down to 25% in 1 min); Detector, Waters 2489 254&220 nm. 순수한 화합물을 함유하는 일부를 결합하고 동결건조하여 134.9 mg(85%)의 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다. m/z (ES+) 458 $(M+H)^+$.



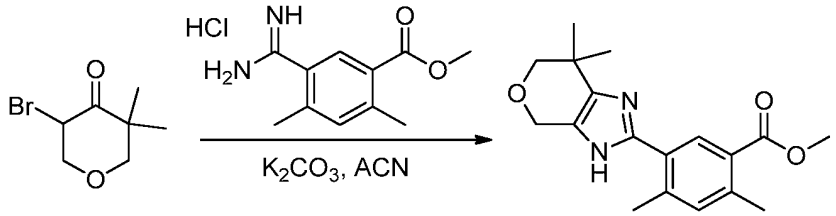
[2462]

[2463] **화합물 449.1 및 화합물 400.1. 3,3-디메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온(화합물 449.1) 및 3-메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온(화합물 400.1).** LDA(헵탄/THF/에틸벤젠 내 2.0 M)(28 mL, 55 mmol) 용액에 THF(50 mL) 내 디히드로-2H-피란-4(3H)-온(4.612 g, 46 mmol) 용액을 아르곤 하에서 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 5분 동안 교반하고, 이어서 THF(500 ml) 내 요오드메탄(14 mL, 225 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 0℃로 가열하도록 하고 2시간 동안 0℃에서 교반하였다. 반응을 상온으로 5분 동안 가열하도록 하고, 이어서 다시 0℃로 냉각하고 포화 염화 암모늄(30 mL)으로 퀀칭하고 혼합물을 에테르(2×50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 브라인(50 mL)으로 세척, 건조($MgSO_4$), 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 내 15% 에틸 아세테이트)로 정제하여 3,3-디메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온(화합물 **449.1**)을 오일로 수득하였고(694 mg, 13%) 3-메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온(화합물 **400.1**)을 오일로 수득하였다(860 mg, 16%).



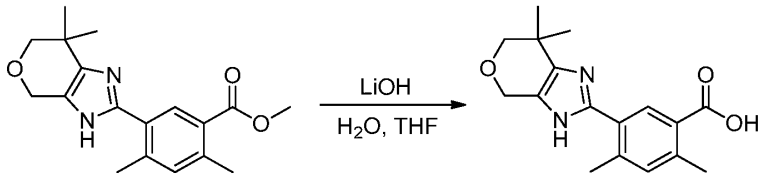
[2464]

[2465] **화합물 449.2. 5-브로모-3,3-디메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온.** 아르곤 하에서 THF(10 mL)로 희석된 리튬 디이소프로필아민(헵탄/THF/에틸벤젠 내 2.0 M)(2.5 ml, 5.1 mmol) 용액을 -78℃로 냉각하였다. 클로로트리메틸실란(2.5 mL, 19.5 mmol) 뒤이어 THF(5 mL) 및 트리에틸아민(8.0 mL, 57 mmol) 내 3,3-디메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온(화합물 **449.1**, 500 mg, 3.9 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 -78℃에서 5분 동안 교반하고 이어서 포화 $NaHCO_3$(20 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 에테르(30 mL)로 추출하였고 유기물을 1M 시트르산(50 mL)으로 세척, 건조(K_2CO_3), 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔여물을 THF(5 mL) 내에 녹이고 0℃로 냉각하였다. N-브로모숙신이미드(694 mg, 3.9 mmol)를 첨가하고 생성 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하고 이어서 포화 $NaHCO_3$(10 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 에테르(2×20 mL)로 추출하고 유기물을 브라인으로 세척, 건조($MgSO_4$), 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 내 8% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일로 수득하였다(150 mg, 18%).



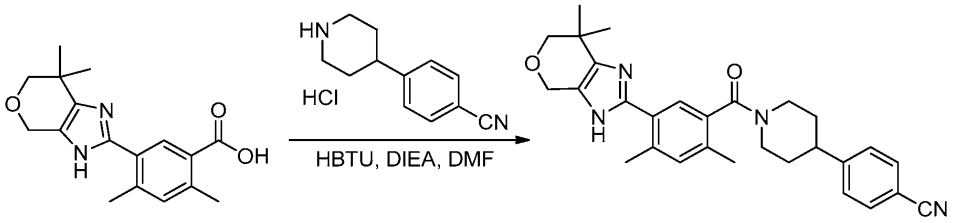
[2466]

[2467] **화합물 449.3. 메틸 5-(7,7-디메틸-3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)-2,4-디메틸벤조에이트.** 아세토니트릴(8 mL) 내 5-브로모-3,3-디메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온(화합물 **449.2**, 150 mg, 0.72 mmol), 메틸 5-카밤이미도일-2,4-디메틸벤조에이트 히드로클로라이드(화합물 **2.5**, 135 mg, 0.55 mmol), 및 포타슘 카보네이트(228 mg, 1.65 mmol) 혼합물을 100℃에서 48시간 동안 가열하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔여물을 에틸 아세테이트(10 mL) 내에 녹이고 브라인(20 mL)으로 세척, 건조($MgSO_4$), 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 내 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다(27 mg, 15%).



[2468]

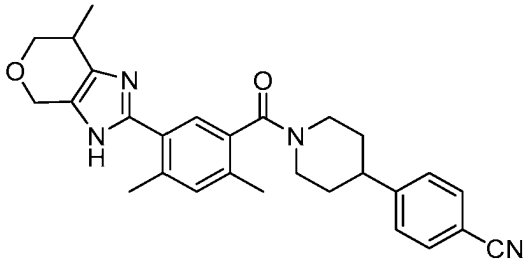
[2469] **화합물 449.4. 5-(7,7-디메틸-3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)-2,4-디메틸벤조산.** THF(3 mL) 내 메틸 5-(7,7-디메틸-3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)-2,4-디메틸벤조에이트(화합물 **449.3**, 27 mg, 0.086 mmol)에 2 M 리튬 히드록시드(430 μl, 0.86 mmol)를 첨가하고 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 가열하였다. 휘발성 용매를 진공에서 제거하고 생성 잔여물을 2M HCl로 pH=3으로 중화하고 진공에서 농축하여 백색 고체를 얻고 추가적인 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다. m/z (ES-) 299 $(M-H)^-$.



[2470]

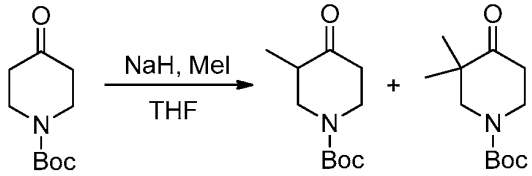
[2471] **화합물 449. 4-(1-(5-(7,7-디메틸-3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리**

딘-4-일)벤조니트릴. 조(crude) 5-(7,7-디메틸-3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)-2,4-디메틸벤조산(화합물 **449.4**, 0.086 mmol)을 DMF(1 mL) 내에 용해하였다. 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 히드로클로라이드(화합물 **1.5**, 19 mg, 0.086 mmol), 2-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(HBTU)(65 mg, 0.17 mmol) 및 DIEA(45 μl, 0.26 mmol)를 첨가하고 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석하고 브라인(10 mL)으로 세척, 건조($MgSO_4$), 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 고체 폼으로 수득하였다(15 mg, 30%). m/z (ES+) 469 $(M+H)^+$.



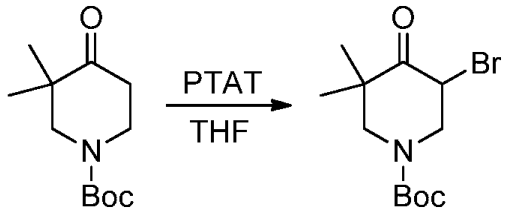
[2472]

[2473] **화합물 450. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(7-메틸-3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 3,3-디메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온(화합물 **449.1**) 대신에 3-메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온(화합물 **400.1**)을 사용한 것을 제외하고는 화합물 **449**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 455 $(M+H)^+$.



[2474]

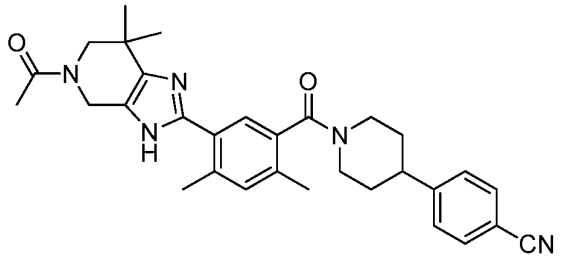
[2475] **화합물 451.1 및 화합물 451.2. 터트-부틸 3-메틸-4-옥소피페리딘-1-카보닐레이트 및 터트-부틸 3,3-디메틸-4-옥소피페리딘-1-카복시레이트.** 소듐 하이드라이드(미네랄 오일 내 60%)(1.27 g, 31.8 mmol.)을, 질소 분위기 하에서 THF(80 mL)내에 분산하였다. 터트-부틸 4-옥소피페리딘-1-카복시레이트(6.0 g, 30 mmol)를 상온에서 일부씩 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 1.5시간 동안 교반하고 이어서 메틸 요오다이드(3.8 mL, 6.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 하룻밤 동안 교반하고 이어서 0℃로 냉각하고 물(20 mL)로 조심스럽게 퀀칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하고, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(10:1 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 451.1을 깨끗한 오일로 수득하고(1.7 g, 27%) 화합물 451.2를 결정성 고체로 수득하였다(963 mg, 14%).



[2476]

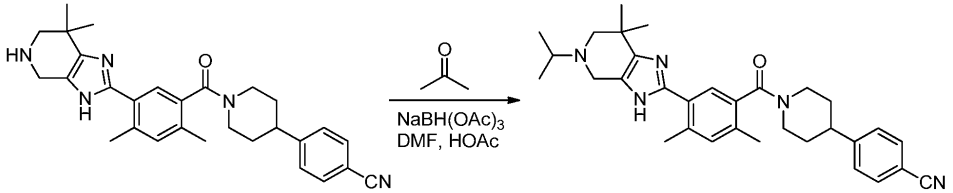
[2477] **화합물 451.3. 터트-부틸 5-브로모-3,3-디메틸-4-옥소피페리딘-1-카복시레이트.** 터트-부틸 3,3-디메틸-4-옥소피페리딘-1-카복시레이트(0.963 g, 4.24 mmol)를 THF(10 mL) 내에 용해하고 이어서 페닐트리메틸암모늄 트리브로마이드(PTAT)(1.59 g, 4.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하고 이어서 물(20 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 유기물은 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(10:1 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **451.3**을 백색 결정성 고체로 수득하였다(0.94 g, 73%).

[2478]



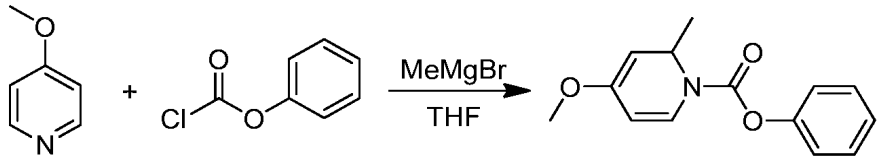
[2479] **화합물 451. 4-(4-(5-(5-아세틸-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)시클로헥실)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 터트-부틸 3-브로모-4-옥소피페리딘-1-카복시레이트 대신에 터트-부틸 5-브로모-3,3-디메틸-4-옥소피페리딘-1-카복시레이트(화합물 451.3)을 사용한 것을 제외하고는 화합물 2의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 510 $(M+H)^+$.

[2480]



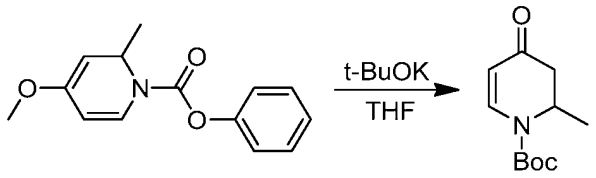
[2481] **화합물 452. 4-(1-(5-(5-이소프로필-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 4-(1-(5-(7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(0.12 g, 0.26 mmol)(화합물 451의 합성 제조에 있어서의 중간체), DMF(4 mL), 아세트산(69 μL, 1.21 mmol), 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.11 g, 0.52 mmol) 및 아세톤(0.50 mL, 6.8 mmol)을 섞고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 물(10 mL)로 조심스럽게 퀀칭하고 혼합물을 에틸 아세테이트(60 mL)로 추출하고 유기물을 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 분취용 TLC(DCM/10% MeOH)로 정제하고 뒤이어 두 번째 분취용 TLC(에틸 아세테이트/5% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 백색 분말로 얻었다(4.1 mg, 8.1%). m/z (ES+) 510 $(M+H)^+$.

[2482]



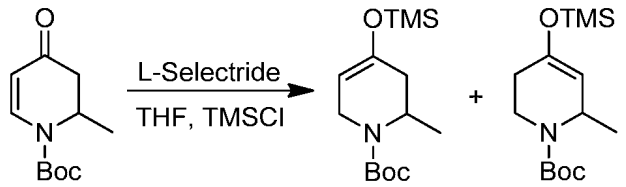
[2483] **화합물 454.1. 페닐 4-메톡시-2-메틸피리딘-1(2H)-카복시레이트.** 3-L 네개구 둥근-바닥 플라스크를 질소 분위기로 퍼지 및 유지하고 테트라히드로퓨란(1.2 L) 내 4-메톡시피리딘(30.0 g, 275 mmol, 1.00 equiv) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -40℃로 냉각하고 페닐 클로로포르메이트(45.0 g, 287 mmol, 1.05 equiv)를 적가하였다. 생성 용액을 1시간 동안 -40℃에서 교반하고, 이어서 온도를 -40℃로 유지시키면서 메틸마그네슘 브로마이드(3M, 110 mL, 1.20 equiv)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성 용액을 천천히 5-10℃로 가열하고 2시간 동안 교반하고, 이어서 얼음물(100 mL)로 조심스럽게 퀀칭하였다. 생성 혼합물을 에틸 아세테이트(2×1 L)로 추출하고 합쳐진 유기물을 브라인(1×300 mL)으로 세척, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하여 표제 화합물을 밝은 갈색 오일로 수득하였다(71.0 g, >이론양).

[2484]



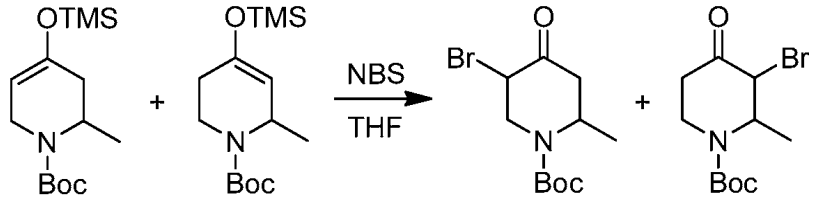
[2485] **화합물 454.2. 터트-부틸 2-메틸-4-옥소-3,4-디히드로피리딘-1(2H)-카복시레이트.** 3-L 네개구 둥근-바닥 플라스크를 질소 분위기로 퍼지 및 유지하고 테트라히드로퓨란(1.2 L) 내 페닐 4-메톡시-2-메틸피리딘-1(2H)-카복시레이트(454.1, 70.0 g, 285 mmol, 1.00 equiv) 용액을 첨가하였다. 용액을 -78℃로 냉각하고 이어서 포타슘 터트

-부톡사이드(128 g, 1.14 mol, 4.00 equiv)를 일부씩 첨가하였다. 생성 혼합물을 10-15℃에서 20시간 동안 교반하고 이어서 진공에서 농축하였다. 잔여물을 EtOAc(1.5 L) 내에 녹이고, 이어서 얼음물(200 mL)로 조심스럽게 퀀칭하였다. 층을 분리하고 수상을 추가적인 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 소듐 히드록사이드 수용액(1.5 M, 3×100 mL), 염산 수용액(1 M, 2×100 mL), 및 브라인(200 mL)으로 세척, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르, 1:200-1:20)을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 밝은 노란 오일로 얻었다(31.0 g, 51%).



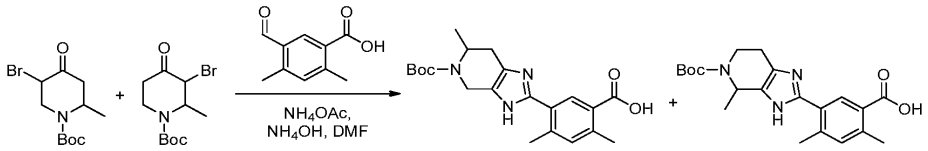
[2486]

[2487] **화합물 453.1 및 화합물 454.3. 터트-부틸 6-메틸-4-((트리메틸실릴)옥시)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복시레이트(453.1) 및 터트-부틸 2-메틸-4-((트리메틸실릴)옥시)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복시레이트(454.3).** 500-mL 세개구 둥근-바닥 플라스크를 질소 분위기로 퍼지 및 유지하고 테트라히드로퓨란(300 mL) 내 터트-부틸 2-메틸-4-옥소-3,4-디히드로피리딘-1(2H)-카복시레이트(화합물 **454.2**, 10.5 g, 49.5 mmol, 1.00 equiv)용액을 첨가하였다. 용액을 -78℃로 냉각하고 L-셀렉트라이드(THF 내 1 M, 60 mL, 1.20 equiv)를 적가하였다. 생성 용액을 2시간 동안 -78℃에서 교반하고 이어서 클로로트리메틸실란(6.96 g, 64.1 mmol, 1.30 equiv)을 교반과 함께 적가하였다. 생성 용액을 16시간 동안 10-15℃에서 교반하고 이어서 진공에서 농축하였다. 잔여물을 n-헥산(500 mL)으로 희석하고 고체를 여과 제거하였다. 여과액을 진공에서 농축하고 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:100-1:20)와 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물들의 혼합물을 밝은 노란 고체로 얻었다(10.0 g, 71%).



[2488]

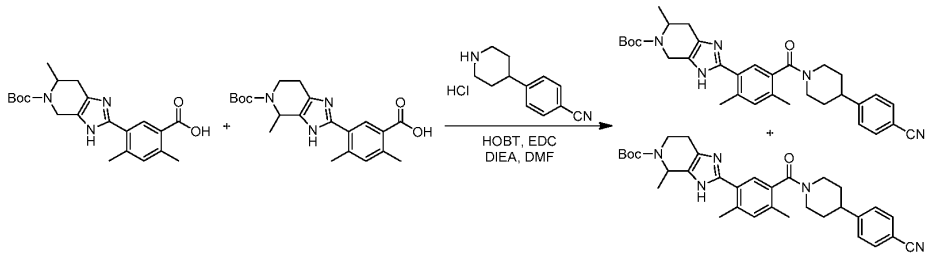
[2489] **화합물 453.2 및 화합물 454.4. 터트-부틸 5-브로모-2-메틸-4-옥소피페리딘-1-카복시레이트(453.2) 및 터트-부틸 3-브로모-2-메틸-4-옥소피페리딘-1-카복시레이트(454.4).** 둥근-바닥 플라스크 내에, 테트라히드로퓨란(250 mL) 내 터트-부틸 6-메틸-4-((트리메틸실릴)옥시)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복시레이트 및 터트-부틸 2-메틸-4-((트리메틸실릴)옥시)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복시레이트(화합물 **453.1** 및 화합물 **454.2**, 4.00 g, 12.5 mmol, 1.00 equiv, 89% 결합 순도) 혼합물 용액을 두었다. 혼합물을 0-5℃로 냉각하고 N-브로모숙신이미드(4.97 g, 27.9 mmol, 2.2 equiv)를 반응 혼합물에 분량대로 첨가하였다. 생성 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 진공에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:100-1:10)와 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물들의 혼합물을 노란 오일로 얻었다(2.50 g, 69%).



[2490]

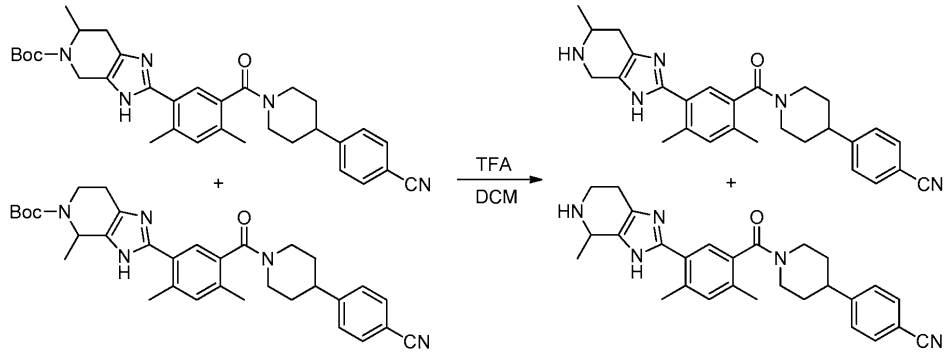
[2491] **화합물 453.3 및 화합물 454.5. 5-(5-(터트-부톡시카보닐)-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조산(453.3) 및 5-(5-(터트-부톡시카보닐)-4-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조산(454.5).** 50-mL 밀봉된 튜브 내에, N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 내 터트-부틸 5-브로모-2-메틸-4-옥소피페리딘-1-카복시레이트 및 터트-부틸 3-브로모-2-메틸-4-옥소피페리딘-1-카복시레이트(화합물 **453.2** 및 화합물 **454.4**, 1.60 g, 5.48 mmol, 1.00 equiv) 혼합물 용액을 두었다. 5-포르밀-2,4-디메틸벤조산(화합물 **16.3**, 978 mg, 5.49 mmol, 1.00 equiv), 암모늄 아세테이트(1.90 g, 24.7 mmol, 4.50 equiv), 및 암모늄 히드록사이드(2.88 g, 16.4 mmol, 3.00 equiv, 20%)를 첨가하고 생성 혼합물을 2시간 동안

130℃에서 교반하였다. 혼합물을 10-15℃로 냉각하고 이어서 얼음물(50 mL)로 퀀칭하였다. 생성 용액을 에틸 아세테이트(2×50 mL)로 추출하고 유기물을 결합하였다. 수상의 pH를 염화 수소(2 M)로 6으로 조절하고 에틸 아세테이트(2×150 mL)로 추출하고 모든 유기 추출물은 결합, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:4-2:1)와 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물들의 혼합물을 밝은 노란 오일로 얻었다(480 mg, 23%).



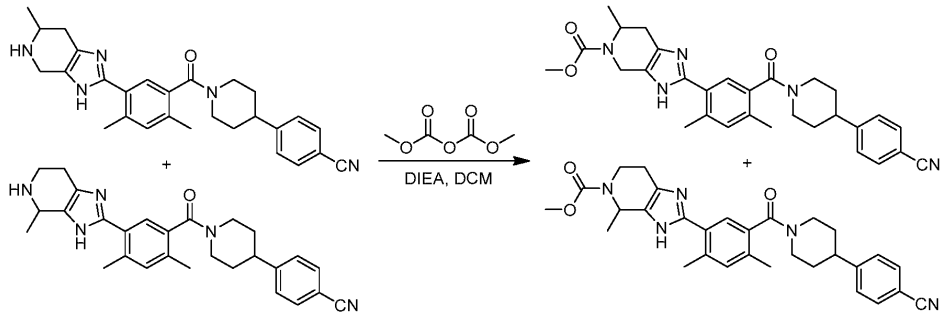
[2492]

[2493] **화합물 453.4 및 화합물 454.6. 터트-부틸 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-6-메틸-6,7-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-카복시레이트(화합물 453.4) 및 터트-부틸 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-4-메틸-6,7-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-카복시레이트(화합물 454.6).** 둥근-바닥 플라스크 내에, N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 내 5-(5-(터트-부톡시카보닐)-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조산 및 5-(5-(터트-부톡시카보닐)-4-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조산(화합물 **453.3** 및 화합물 **454.5**, 480 mg, 1.25 mmol, 1.00 equiv) 혼합물 용액을 두었다. DIEA(643 mg, 4.98 mmol, 4.00 equiv), EDC(476 mg, 2.48 mmol, 2.00 equiv), 및 1-히드록시벤조트리졸(337 mg, 2.50 mmol, 2.00 equiv)을 첨가하고 생성 용액을 25℃에서 20분 동안 교반하였다. 이어서 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 히드로클로라이드(화합물 **1.5**, 276 mg, 1.24 mmol, 1.00 equiv)를 0℃에서 분량대로 첨가하였다. 생성 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 얼음물(40 mL)로 퀀칭하였다. 생성 고체를 여과로 모으고, 이어서 에틸 아세테이트(100 mL)에 녹였다. 생성 유기물을 브라인(2×30 mL)으로 세척, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하여 표제 화합물들의 혼합물을 밝은 노란 오일로 얻었다(440 mg, 64%).



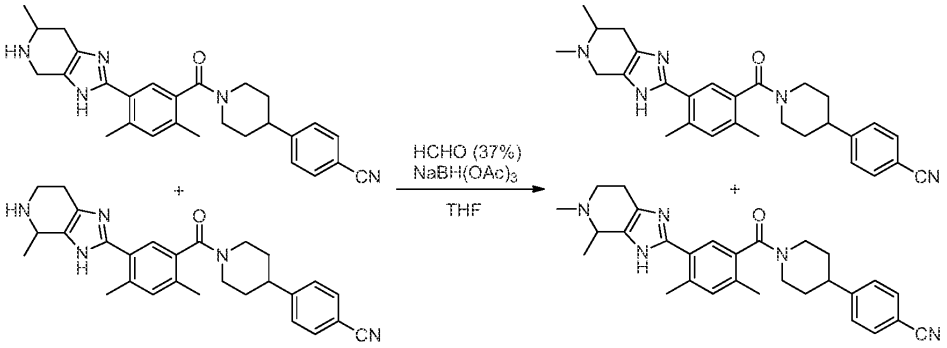
[2494]

[2495] **화합물 453.5 및 화합물 454.7. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 2,2,2-트리플루오로아세테이트(화합물 453.5) 및 4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 2,2,2-트리플루오로아세테이트(화합물 454.7).** 둥근-바닥 플라스크 내에, 디클로로메탄(10 mL) 및 트리플루오로아세트산(3 mL) 내 터트-부틸 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-6-메틸-6,7-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-카복시레이트 및 터트-부틸 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-4-메틸-6,7-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-카복시레이트(화합물 **453.4** 및 화합물 **454.6**, 440 mg, 0.790 mmol, 1.00 equiv) 혼합물 용액을 두었다. 생성 용액을 25℃에서 20시간 동안 교반하고, 이어서 진공에서 농축하여 표제 화합물들의 혼합물을 노란 오일로 수득하였다(450 mg, 99%).



[2496]

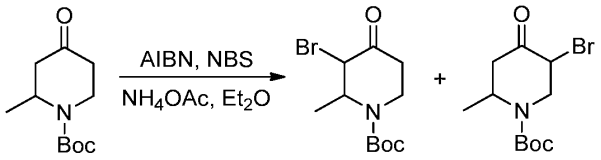
[2497] **화합물 453 및 454. 메틸 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-6-메틸-6,7-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-카복시레이트(화합물 453) 및 메틸 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-4-메틸-6,7-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-카복시레이트(화합물 454).** 8-mL 밀봉된 튜브 내에, 디클로로메탄(6 mL) 내 4-(1-(2,4-디메틸-5-(6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 2,2,2-트리플루오로아세테이트 및 4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 2,2,2-트리플루오로아세테이트(화합물 **453.5** 및 화합물 **454.7**, 100 mg, 0.176 mmol, 1.00 equiv) 혼합물을 두었다. DIEA(114 mg, 0.880 mmol, 5.00 equiv)를 첨가하고 혼합물을 0℃로 냉각하였다. 디메틸 디카보네이트(29.6 mg, 0.220 mmol, 1.25 equiv)를 0℃에서 교반과 함께 적가하여 첨가하고, 이어서 생성 용액을 2.5시간 동안 0-5℃에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공에서 농축하고 잔여물을 prep-HPLC로 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, Xbridge Prep C18, 5 um, 19*150 mm; mobile phase, water with 0.03% NH_3H_2O and CH_3CN (39.0% CH_3CN up to 52.0% in 7 min, up to 100.0% in 1 min, down to 39.0% in 1 min); Detector, Waters 2489 254 & 220 nm. 표제 화합물을 prep-HPLC로부터 이성질체의 혼합물로 얻었다(30 mg). 이성질체 혼합물을 chiral-prep-HPLC로 정제하였다(2#-Gilson Gx 281(HPLC-09)): Column, Chiralpak IA, 2*25 cm, 5 um; mobile phase, Hex (0.1% DEA) and ethanol (0.2% TEA) (hold 50.0% ethanol (0.2% TEA) in 10 min); Detector, UV 220/254 nm. 순수한, 분리된 생성물을 함유하는 chiral-prep-HPLC 일부를 적당히 결합하고 동결건조하여 메틸 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-6-메틸-6,7-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-카복시레이트(화합물 **453**)를 백색 고체로 얻었고(14.2 mg, 13%) 메틸 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-4-메틸-6,7-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-카복시레이트(화합물 **454**)를 백색 고체로 얻었다(11.8 mg, 10%). 화합물 **453**: m/z (ES+) 512 $(M+H)^+$. 화합물 **454**: m/z (ES+) 512 $(M+H)^+$.



[2498]

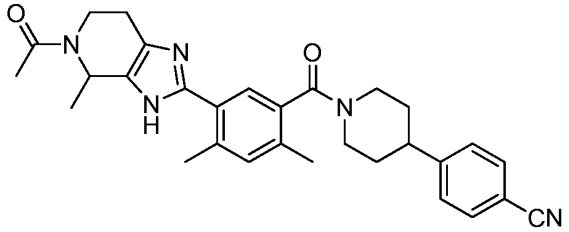
[2499] **화합물 455 & 456. 4-(1-(5-(5,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 455) 및 4-(1-(5-(4,5-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 456).** 10-mL 밀봉된 튜브 내에, 테트라히드로퓨란(5 mL) 내 4-(1-(2,4-디메틸-5-(6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 트리플루오로아세테이트 및 4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 트리플루오로아세테이트(화합물 **453.5** 및 화합물 **454.7**,(100 mg, 0.22 mmol, 1.00 equiv) 혼합물 용액을 두었다. 포름알데히드(1 mL, 37 wt %) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(162 mg, 0.760 mmol, 3.5 equiv)를 혼합물에 첨가하고 2.5시간 동안 40℃에서 교반하였

다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔여물을 아래의 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, Xbridge Prep C18, 5 um, 19*150 mm; mobile phase, water with 0.03% NH_3H_2O and CH_3CN (32% CH_3CN up to 42% in 8 min, up to 100% in 2 min, down to 32% in 1 min); Detector, Waters 2489 254 nm & 220 nm. 표제 화합물을 prep-HPLC로부터 이성질체의 혼합물로 얻었다(50 mg). 이성질체 혼합물을 아래의 조건으로 chiral-prep-HPLC로 정제하였다(2#-Gilson Gx 281(HPLC-09)): Column, Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 um; mobile phase, Hex(0.2% TEA) and ethanol(0.2% TEA) (hold 50.0% ethanol(0.2% TEA) in 27 min); Detector, UV 220/254 nm. 순수한, 분리된 생성물을 함유하는 chiral-prep-HPLC 일부를 적당히 결합하고 동결건조하여 4-(1-(5-(5,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 **455**)을 백색 고체로 얻었고(13.5 mg, 13%) 4-(1-(5-(4,5-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 **456**)을 백색 고체로 얻었다(6.8 mg, 7%). 화합물 **455**: m/z (ES+) 468 $(M+H)^+$. 화합물 **456**: m/z (ES+) 468 $(M+H)^+$.



[2500]

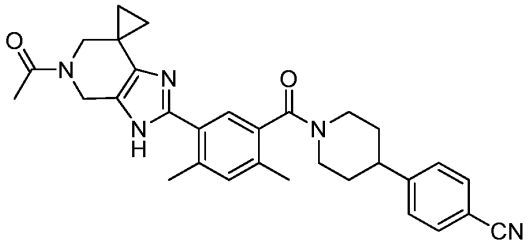
[2501] **화합물 457.1 및 화합물 457.2. 터트-부틸 3-브로모-2-메틸-4-옥소피페리딘-1-카복시레이트(화합물 457.1) 및 터트-부틸 5-브로모-2-메틸-4-옥소피페리딘-1-카복시레이트(화합물 457.2).** 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된, 1-L 네개구 둥근-바닥 플라스크 내에, 에테르(700 mL) 내 터트-부틸 2-메틸-4-옥소피페리딘-1-카복시레이트(5.00 g, 23.4 mmol, 1.00 equiv) 용액을 두었다. 암모늄 아세테이트(904 mg, 11.7 mmol, 0.50 equiv) 및 아조비스이소부티로니트릴(AIBN)(192 mg, 1.17 mmol, 0.05 equiv)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각하고, 이어서 N-브로모숙신이미드(4.15 g, 23.5 mmol, 1.00 equiv)를 분량대로 첨가하였다. 생성 혼합물을 4시간 동안 25℃에서 교반하고, 이어서 진공에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:100-1:10)와 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물들의 혼합물을 밝은 노란 오일로 얻었다(4.10 g, 60%).



[2502]

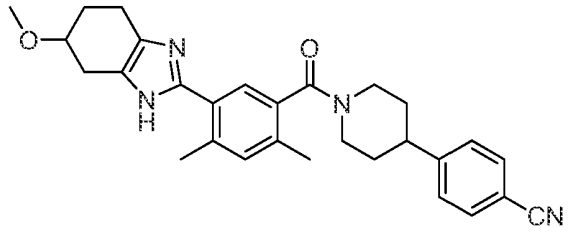
[2503] **화합물 457. 4-(1-(5-(5-아세틸-4-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴**

[2504] 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 3-브로모-5-메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온(화합물 **400.2**) 대신에 터트-부틸 3-브로모-2-메틸-4-옥소피페리딘-1-카복시레이트(화합물 **457.1**) 및 터트-부틸 5-브로모-2-메틸-4-옥소피페리딘-1-카복시레이트(화합물 **457.2**)의 혼합물을 사용한 것을 제외하고는 화합물 400 및 화합물 2의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 생성물은 약 10%의 다른 메틸 구조이성질체 4-(1-(5-(5-아세틸-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴을 함유하였다. m/z (ES+) 496 $(M+H)^+$.



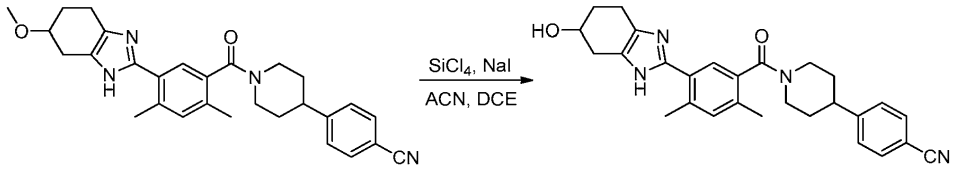
[2505]

[2506] **화합물 458. 4-(1-(5-(5'-아세틸-3',4',5',6'-테트라히드로스피로[시클로프로판-1,7'-이미다조[4,5-c]피리딘]-2'-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 3,3-디메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온(화합물 449.1) 대신에 터트-부틸 8-옥소-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-카복시레이트(Remen, L. et al. Bioorg. and Med. Chem. Lett., 2009, 32, 351-357)를 사용한 것을 제외하고는 화합물 449 및 화합물 2의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 508 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.71 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.37-7.20 (m, 2H), 4.77 and 4.71 (2 singlets, 아세틸 아미드 회전이성체, CH_2, 2H), 3.77 and 3.72 ((2 singlets, 아세틸 아미드 회전이성체, CH_2, 2H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 1H), 2.99 (t, J=11.6 Hz, 2H), 2.48-2.27 (m, 6H), 2.24 and 2.21 (2 singlets, 아세틸 아미드 회전이성체, 아세틸 CH_3, 3H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.92-1.52 (m, 3H), 1.18-0.96 (m, 4H).



[2507]

[2508] **화합물 459. 4-(1-(5-(6-메톡시-4,5,6,7-테트라히드로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 3,3-디메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온(화합물 449.1) 대신에 4-메톡시시클로헥산온(Kaiho, T. et al. J. Med. Chem., 1989, 32, 351-357)을 사용한 것을 제외하고는 화합물 449의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 469 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.69 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.37-7.21 (m, 2H), one proton estimated under methanol (1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.73-3.57 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.27-3.19 (m, 1H), 3.05-2.91 (m, 3H), 2.79-2.58 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.40 and 2.29 (2 singlets, 아미드 회전이성체, 3H), 2.17-1.92 (m, 3H), 1.92-1.67 (m, 3H).

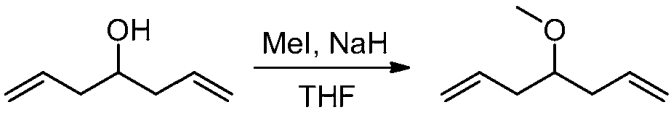


[2509]

[2510] **화합물 460. 4-(1-(5-(6-히드록시-4,5,6,7-테트라히드로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 아세토니트릴 및 디클로로메탄의 용매 혼합물(10/10 mL) 내 4-(1-(5-(6-메톡시-4,5,6,7-테트라히드로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴(화합물 459, 80 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv) 용액을 두었다. 테트라클로로실란(32 mg, 0.19 mmol, 1.1 equiv) 및 소듐 요오다이드(28 mg, 0.19 mmol, 1.1 equiv)를 반응에 첨가하고 생성 혼합물을 하룻밤 동안 20℃에서 교반하였다. 반응을 소듐 바이카보네이트 수용액(10 mL)으로 퀀칭하였고 수상을 에틸 아세테이트(3×10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하고 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트와 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 노란 고체로 얻었다(7.1 mg, 9%). m/z (ES+) 455

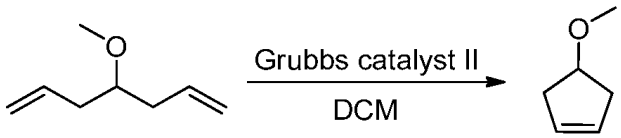
$(M+H)^+$.

[2511]



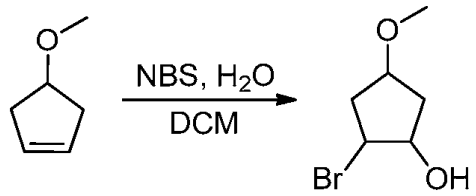
[2512] **화합물 461.1. 4-메톡시헵타-1,6-디엔.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 테트라히드로퓨란(30 mL) 내 헵타-1,6-디엔-4-올(2.00 g, 17.8 mmol, 1.00 equiv) 및 요오드메탄(5.00 g, 35.2 mmol, 2.00 equiv) 용액을 두었다. 용액을 0℃로 냉각하고 소듐 하이드라이드(1.00 g, 25.0 mmol, 1.50 equiv, 미네랄 오일 내 60%)을 반응에 분량대로 첨가하였다. 생성 혼합물을 하룻밤 동안 상온에서 교반하고, 이어서 물(5 mL)로 조심스럽게 퀀칭하고 에테르(30 mL)로 희석하였다. 유기물을 브라인(2×20 mL)으로 세척, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로 얻었다(2.00 g, 84%).

[2513]



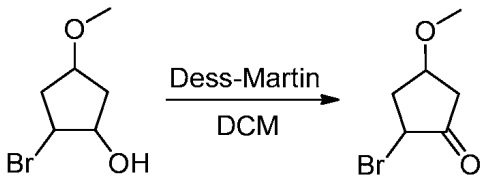
[2514] **화합물 461.2. 4-메톡시시클로펜트-1-엔.** 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된, 둥근-바닥 플라스크 내에, 디클로로메탄(25 mL) 내 4-메톡시헵타-1,6-디엔(화합물 **461.1**, 200 mg, 1.43 mmol, 1.00 equiv, 90%) 용액을 두었다. Grubbs II 촉매(55 mg, 0.06 mmol, 0.04 equiv)를 첨가하고 생성 용액을 하룻밤 동안 상온에서 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로 얻었다(100 mg, 57%).

[2515]

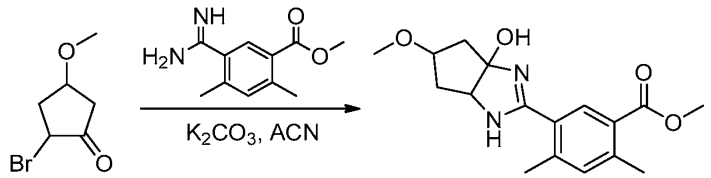


[2516] **화합물 461.3. 2-브로모-4-메톡시시클로펜탄올.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 디클로로메탄(100 mL) 내 4-메톡시시클로펜트-1-엔(화합물 **461.2**, 1.00 g, 8.66 mmol, 1.00 equiv, 85%) 용액 및 물(20 mL) 내 N-브로모숙신이미드(2.00 g, 11.3 mmol, 1.00 equiv) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반하고 이어서 생성 혼합물을 물(20 mL)로 세척, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로 얻었다(1.00 g, 36%).

[2517]

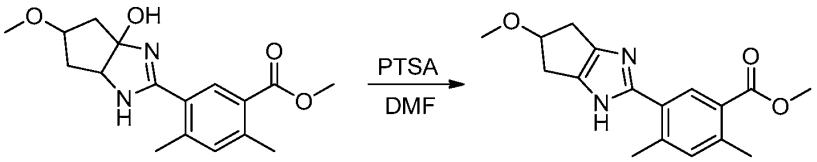


[2518] **화합물 461.4. 2-브로모-4-메톡시시클로펜탄온.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 디클로로메탄(100 mL) 내 2-브로모-4-메톡시시클로펜탄올(화합물 **461.3**, 1.00 g, 3.08 mmol, 1.00 equiv, 60%) 용액을 두었다. 데스-마틴 퍼아이오디난(2.00 g, 4.72 mmol, 1.10 equiv)을 분량대로 첨가하고 혼합물을 하룻밤 동안 상온에서 교반하였다. 이어서 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 $Na_2S_2O_4$(4 g)로 퀀칭하였다. 수상을 디클로로메탄(100 mL)으로 추출하고 합쳐진 유기물을 브라인(30 mL)으로 세척, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하여 표제 화합물을 갈색 오일로 얻었다(800 mg, 81%).



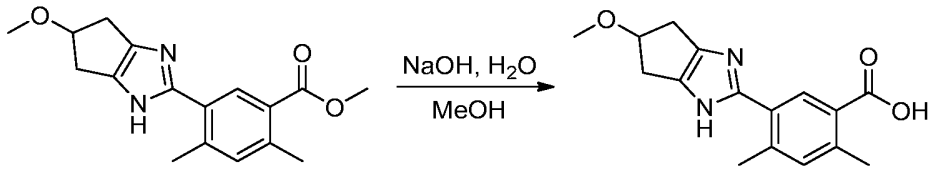
[2519]

[2520] **화합물 461.5. 메틸 5-(3a-히드록시-5-메톡시-1,3a,4,5,6,6a-헥사히드로시클로펜타[d]이미다졸-2-일)-2,4-디메틸벤조에이트.** 둥근-바닥 플라스크 내에, ACN(15 mL) 내 2-브로모-4-메톡시시클로펜탄온(화합물 **461.4**, 600 mg, 1.86 mmol, 60%) 용액을 두었다. 메틸 5-카밤이미도일-2,4-디메틸벤조에이트 히드로클로라이드(화합물 **2.5**, 320 mg) 및 포타슘 카보네이트(430 mg, 3.11 mmol)을 첨가하고 혼합물을 하룻밤 동안 80℃에서 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔여물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고 이어서 브라인(2×20 mL)으로 세척, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 디클로로메탄/메탄올(10:1)과 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일로 얻었다(200 mg, 27%).



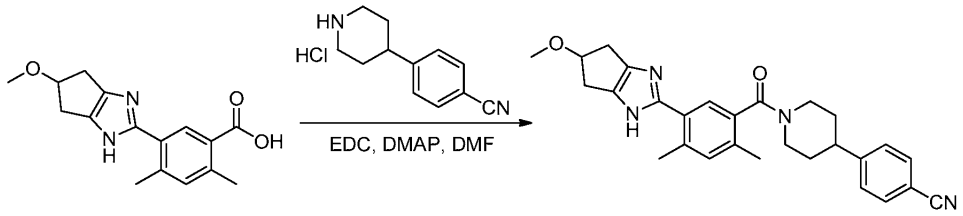
[2521]

[2522] **화합물 461.6. 메틸 5-(5-메톡시-1,4,5,6-테트라히드로시클로펜타[d]이미다졸-2-일)-2,4-디메틸벤조에이트.** 둥근-바닥 플라스크 내에, N,N-디메틸포름아미드(mL) 내 메틸 5-(3a-히드록시-5-메톡시-1,3a,4,5,6,6a-헥사히드로시클로펜타[d]이미다졸-2-일)-2,4-디메틸벤조에이트(화합물 **461.5**, 200 mg, 0.38 mmol, 1.00 equiv, 60%) 용액을 두었다. p-톨루엔술폰산(20 mg, 0.12 mmol, 0.18 equiv)을 첨가하고 생성 용액을 하룻밤 동안 80℃에서 교반하고, 이어서 진공에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 디클로로메탄/메탄올(10:1)과 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일로 얻었다(100 mg, 66%).



[2523]

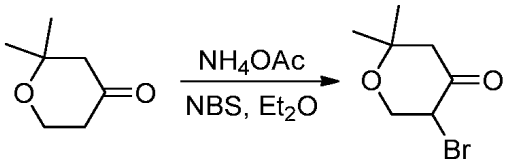
[2524] **화합물 461.7. 5-(5-메톡시-1,4,5,6-테트라히드로시클로펜타[d]이미다졸-2-일)-2,4-디메틸벤조산.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 메탄올(3 mL) 내 메틸 5-(5-메톡시-1,4,5,6-테트라히드로시클로펜타[d]이미다졸-2-일)-2,4-디메틸벤조에이트(화합물 **461.6**, 100 mg, 0.270 mmol, 1.00 equiv, 80%) 용액을 두었다. 물(3 mL) 내소듐 히드록사이드(67.0 mg, 1.68 mmol, 5.00 equiv) 용액을 첨가하고 생성 혼합물을 하룻밤 동안 70℃에서 교반하고, 이어서 진공에서 농축하였다. 잔여물을 물(3 mL)로 희석하고 용액의 pH를 염화 수소 수용액(12 M)으로 2-3으로 조절하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3×10 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기물을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 갈색 고체로 얻었다(80 mg, 84%).



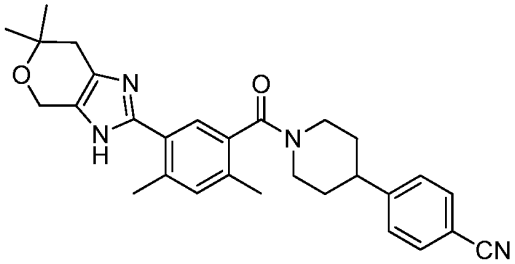
[2525]

[2526] **화합물 461. 4-(1-(5-(5-메톡시-1,4,5,6-테트라히드로시클로펜타[d]이미다졸-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 둥근-바닥 플라스크 내에, N,N-디메틸포름아미드(4 mL) 내 5-(5-메톡시-1,4,5,6-테트라히드로시클로펜타[d]이미다졸-2-일)-2,4-디메틸벤조산(화합물 **461.7**, 60 mg, 0.17 mmol, 1.00 equiv, 80%) 용액을 두었다. 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 히드로클로라이드(화합물 **1.5**, 46 mg, 0.20 mmol, 1.00 equiv), 4-디메틸아미노피리딘(52 mg, 0.43 mmol, 2.00 equiv), 및 EDC·HCl(80 mg, 0.42 mmol, 2.00 equiv)을 첨가하고 혼합물

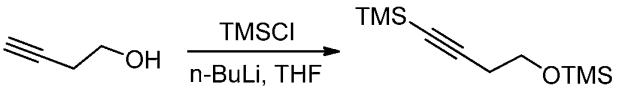
을 하룻밤 동안 상온에서 교반하였다. 생성 용액을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하고 브라인(3×10 mL)으로 세척, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔여물(40 mg)을 아래의 조건으로 분취용-TLC로 정제하였다 (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 um; mobile phase, water with 0.05% TFA and CH_3CN (15.0% CH_3CN up to 55.0% in 7 min, up to 100.0% in 1 min, down to 15.0% in 1 min); Detector, Waters 2489 254 & 220 nm. 순수한 생성물을 함유하는 일부를 결합하고 동결건조하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(8.9 mg, 11%). m/z (ES+) 455 $(M+H)^+$.

[2527]


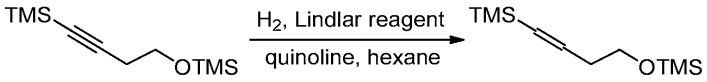
[2528] **화합물 462.1. 5-브로모-2,2-디메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 에테르(20 mL) 내 2,2-디메틸옥산-4-온(1.00 g, 7.80 mmol, 1.00 equiv) 용액을 두었다. N-브로모숙신이미드(1.50 g, 25.5 mmol, 3.26 equiv)를 분량대로 첨가하고, 뒤이어 암모늄 아세테이트(60.0 mg, 0.78 mmol, 0.10 equiv)를 추가하여 첨가하였다. 생성 혼합물을 하룻밤 동안 25℃에서 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하였다. 생성 혼합물을 브라인(2×40 mL)으로 세척, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:30)와 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 노란 오일로 얻었다(508 mg, 31%).

[2529]


[2530] **화합물 462. 4-(1-(5-(6,6-디메틸-3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 2-브로모-4-메톡시시클로펜탄온(화합물 461.4) 대신에 5-브로모-2,2-디메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온(화합물 462.1)을 사용한 것을 제외하고는 화합물 461의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 469 $(M+H)^+$.

[2531]


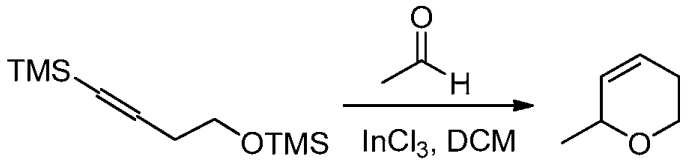
[2532] **화합물 463.1. 트리메틸((4-(트리메틸실릴)부트-3-인-1-일)옥시)실란.** 1-L 세개구 둥근-바닥 플라스크 내에, 테트라히드로퓨란(300 mL) 내 부트-3-인-1-올(20.0 g, 285 mmol, 1.00 equiv) 용액을 두고 혼합물을 질소로 퍼지하였다. 혼합물을 -78℃로 냉각하고, 이어서 n-부틸리튬(2.5 M in THF)(270 mL, 2.40 equiv)을 적가하여 첨가하고 뒤이어 클로로트리메틸실란(67.9 g, 625 mmol, 2.20 equiv)을 추가로 첨가하였다. 이어서 생성 혼합물을 1시간 동안 25℃에서 교반하고, 이어서 소듐 바이카보네이트 수용액(250 mL)으로 조심스럽게 퀜칭하였다. 수상을 에테르(3×100 mL)로 추출하고 합쳐진 유기물은 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에테르/석유 에테르(1:10-1:1)와 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 얻었다(10.0 g, 16%).

[2533]


[2534] **화합물 463.2. 트리메틸((4-(트리메틸실릴)부트-3-엔-1-일)옥시)실란.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 헥산(30 mL) 내 화합물 463.1, 2.00 g, 7.46 mmol, 1.00 equiv, 80%) 용액을 두었다. 시스템을 질소로 퍼지하였다. 퀴놀린

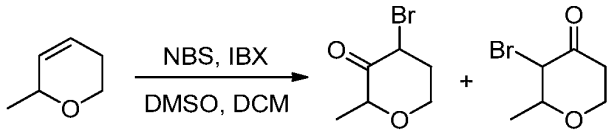
(0.1 mL, 0.10 equiv) 및 Lindlar 시약(Pb로 피독)(0.2 g, 0.10 equiv, 5%)을 혼합물에 첨가하였다. 생성 혼합물을 수소의 압력 분위기 하에서 하룻밤 동안 상온에서 수소화하였다. 반응의 완결 후, 시스템을 수소로 퍼지하고 고체를 여과로 제거하였다. 여과액을 진공에서 농축하고 잔여물을 용리액으로 헥산/에테르(20:1)와 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 얻었다(1.50 g, 74%).

[2535]



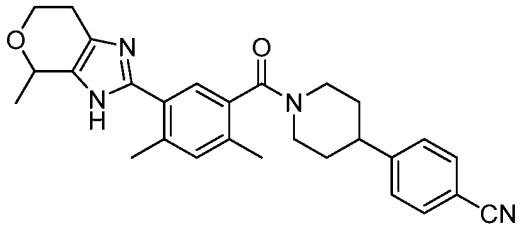
[2536] **화합물 463.3. 6-메틸-3,6-디히드로-2H-피란.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 디클로로메탄(15 mL) 내 트리메틸((4-(트리메틸실릴)부트-3-엔-1-일)옥시)실란(화합물 **463.2**, 1.50 g, 6.93 mmol, 1.00 equiv), 아세트알데히드(900 mg, 20.4 mmol, 3.00 equiv), 및 인듐(III) 클로라이드(1.50 g, 1.00 equiv) 혼합물을 두었다. 생성 혼합물을 하룻밤 동안 25℃에서 교반하고, 이어서 DCM(50 mL)으로 희석하였다. 유기물을 브라인(3×20 mL)으로 세척, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하여 표제 화합물을 갈색 오일로 얻었다(0.600 g, 88%).

[2537]



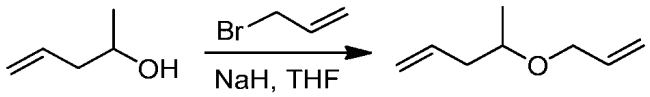
[2538] **화합물 463.4 및 화합물 463.5. 4-브로모-2-메틸디히드로-2H-피란-3(4H)-온(화합물 463.4) 및 3-브로모-2-메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온(화합물 463.5).** 둥근-바닥 플라스크 내에, DMSO(12 mL) 내 o-요오독시벤조산(IBX)(3.42 g, 6.11 mmol, 2.00 equiv) 용액을 두었다. 혼합물을 30분 동안 25℃에서 교반하고 이어서 디클로로메탄(30 mL) 내 6-메틸-3,6-디히드로-2H-피란(화합물 **463.3**, 600 mg, 4.28 mmol, 1.00 equiv, 70%) 용액을 적가하였다. 혼합물을 0-5℃로 냉각하고, 이어서 N-브로모숙신이미드(1.20 g, 6.74 mmol, 1.10 equiv)를 일부씩 첨가하였다. 생성 혼합물을 하룻밤 동안 25℃에서 교반하고, 이어서 고체를 여과로 제거하였다. 여과액을 디클로로메탄(50 mL)으로 희석하고 브라인(3×20 mL)으로 세척하였다. 혼합물을 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)와 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물들의 혼합물을 갈색 오일로 얻었다(600 mg, 73%).

[2539]



[2540] **화합물 463. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 2-브로모-4-메톡시시클로펜탄온(화합물 **461.4**) 대신에 4-브로모-2-메틸디히드로-2H-피란-3(4H)-온(화합물 **463.4**) 및 3-브로모-2-메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온(화합물 **463.5**)의 혼합물을 사용한 것을 제외하고는 화합물 **461**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 455 $(M+H)^+$.

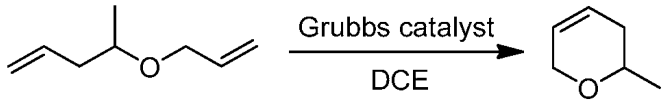
[2541]



[2542] **화합물 464.1. 4-(아릴옥시)펜트-1-엔.** 500-mL 네개구 둥근-바닥 플라스크를 질소의 불활성 분위기로 퍼지 및 유지하고, 이어서 N,N-디메틸포름아미드(100 mL) 내 소듐 하이드라이드(14.0 g, 350 mmol, 2.01 equiv, 60%) 현탁액을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각하고, 이어서 N,N-디메틸포름아미드(100 mL) 내 펜트-4-엔-2-올(15.0

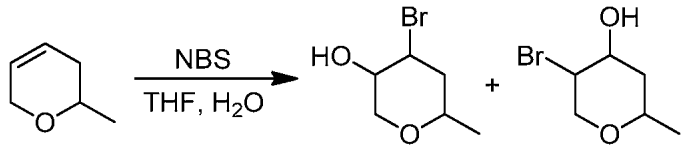
g, 174 mmol, 1.00 equiv) 용액을 적가하여 첨가하고 혼합물을 20분 동안 0℃에서 교반하였다. 혼합물을 -20℃로 냉각하고 N,N-디메틸포름아미드(100 mL) 내 3-브로모프로프-1-엔(20.9 g, 172 mmol, 0.99 equiv) 용액을 첨가하였다. 생성 혼합물을 상온으로 가열하도록 하고 하룻밤 동안 교반하고, 이어서 H_2O(500 mL)로 조심스럽게 퀀칭하였다. 수상을 에틸 아세테이트(4×100 mL)로 추출하였고 합쳐진 유기물을 브라인(2×200 mL)으로 세척, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하여 표제 화합물을 노란 오일로 얻었다(13.3 g, 61%).

[2543]



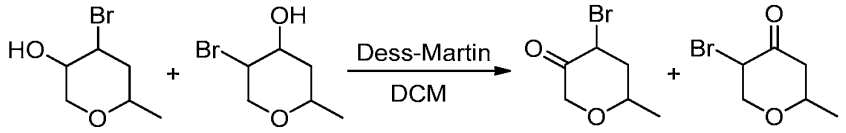
[2544] **화합물 464.2. 2-메틸-3,6-디히드로-2H-피란.** 500-mL 세개구 둥근-바닥 플라스크를 질소의 불활성 분위기로 퍼지 및 유지하고, 이어서 DCE(200 mL) 내 4-(아릴옥시)펜트-1-엔(화합물 **464.1**, 3.00 g, 23.8 mmol, 1.00 equiv) 용액을 첨가하였다. Grubbs 촉매를 첨가하고(810 mg, 0.950 mmol, 0.04 equiv) 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 20℃에서 진공에서 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로 얻었다(2.00 g, 86%).

[2545]



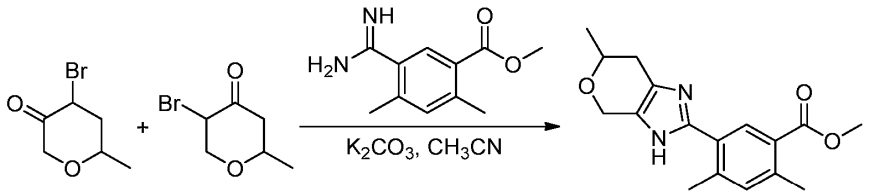
[2546] **화합물 464.3 및 464.4. 4-브로모-6-메틸테트라히드로-2H-피란-3-올 및 5-브로모-2-메틸테트라히드로-2H-피란-4-올.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 테트라히드로퓨란 및 H_2O 혼합물(20/20 mL) 내 2-메틸-3,6-디히드로-2H-피란(혼합물 464.2, 2.00 g, 20.4 mmol, 1.00 equiv) 용액을 두었다. N-브로모숙신이미드(3.60 g, 20.3 mmol, 1.00 equiv)를 첨가하고 생성 혼합물을 상온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄(2×20 mL)으로 추출하였고 합쳐진 유기물을 브라인(2×20 mL)으로 세척, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하여 표제 화합물들의 혼합물을 노란 오일로 얻었다(1.10 g, crude).

[2547]



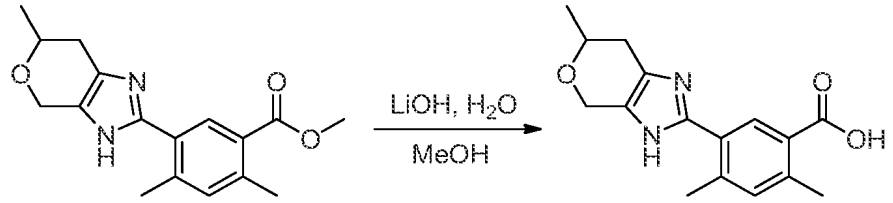
[2548] **화합물 464.5 및 464.6. 4-브로모-6-메틸디히드로-2H-피란-3(4H)-온 및 5-브로모-2-메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 디클로로메탄(30 mL) 내 4-브로모-6-메틸테트라히드로-2H-피란-3-올(화합물 **464.3**) 및 5-브로모-2-메틸테트라히드로-2H-피란-4-올(화합물 **464.4**) 혼합물 용액으로 두었다. 데스-마틴 퍼아이오디난(2.90 g, 6.84 mmol, 1.21 equiv)을 첨가하고 생성 용액을 하룻밤 동안 상온에서 교반하고, 이어서 물(20 mL)로 퀀칭하였다. 수상을 디클로로메탄(2×20 mL)으로 추출하였고 합쳐진 유기물을 브라인(2×50 mL)으로 세척, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하여 표제 화합물들의 혼합물을 노란 오일로 얻었다(0.7 g).

[2549]



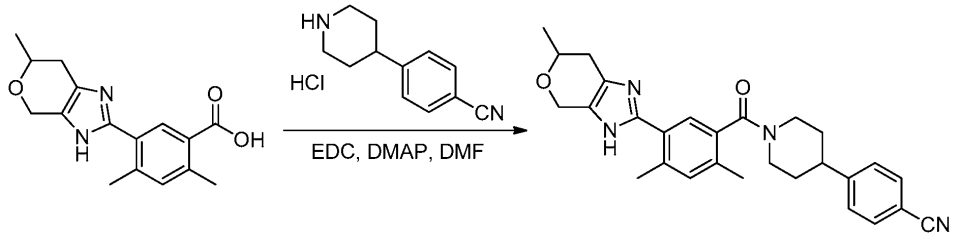
[2550] **화합물 464.7. 메틸 2,4-디메틸-5-(6-메틸-3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조에이트.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 아세토니트릴(20 mL) 내 4-브로모-6-메틸디히드로-2H-피란-3(4H)-온(화합물 **464.5**) 및 5-브로모-2-메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온(화합물 **464.6**)(700 mg, 3.63 mmol) 혼합물 용액으로 두었다. 메틸 5-카밤이미도일-2,4-디메틸벤조에이트 히드로클로라이드(화합물 **2.5**, 750 mg) 및 포타슘 카보네이트(1.00 g, 7.25 mmol)을 첨가하고 혼합물을 하룻밤 동안 75℃에서 질소 하에서 교반하였다. 혼합물을 냉각하고 고체를 여과로

제거하였다. 여과액을 진공에서 농축하고 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)와 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 노란 고체로 얻었다(100 mg, 9%).



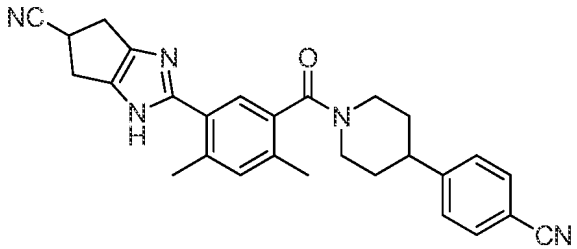
[2551]

[2552] **화합물 464.8. 2,4-디메틸-5-(6-메틸-3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조산.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 메탄올(10 mL) 내 메틸 2,4-디메틸-5-(6-메틸-3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조에이트(화합물 **464.7**, 100 mg, 0.330 mmol, 1.00 equiv) 용액을 두었다. 물(10 mL) 내 리튬 히드록사이드(76 mg, 3.17 mmol, 10.0 equiv) 용액을 첨가하고 생성 용액을 4시간 동안 상온에서 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 이어서 HCl 수용액을 pH가 5-6이 될 때까지 첨가하였다. 혼합물을 HCl 수용액으로 pH 5-6으로 조절하고 이어서 생성 혼합물을 진공에서 농축하였다. MeOH(5 mL)를 잔여물에 첨가하고 고체를 여과로 제거하였다. 여과액을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 노란 고체로 얻었다(60 mg, 63%).



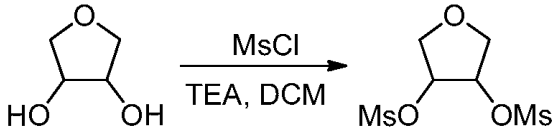
[2553]

[2554] **화합물 464. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(6-메틸-3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 둥근-바닥 플라스크 내에, N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 내 2,4-디메틸-5-[6-메틸-3H,4H,6H,7H-피라노[3,4-d]이미다졸-2-일]벤조산(50 mg, 0.17 mmol, 1.00 equiv) 용액을 두었다. EDC·HCl(67 mg, 0.35 mmol, 2.00 equiv), 4-디메틸아미노피리딘(64 mg, 0.52 mmol, 3.00 equiv), 및 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 히드로클로라이드(화합물 **1.5**, 39 mg, 0.18 mmol, 1.00 equiv)를 첨가하고 용액을 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응을 물(20 mL)로 퀀칭하고 수상을 에틸 아세테이트(2×20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)와 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 조 생성물(20 mg)을 아래의 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, Xbridge Prep Phenyl, 5 um, 19*150 mm; mobile phase, water with 0.03% NH_3H_2O and CH_3CN (30% CH_3CN up to 60% in 9 min, up to 100% in 1 min, down to 30% in 1 min); Detector, Waters 2489 254 nm & 220 nm. 순수한 화합물을 함유하는 일부를 결합하고 농축되어 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(8.0 mg, 10%). m/z (ES+) 455 $(M+H)^+$.



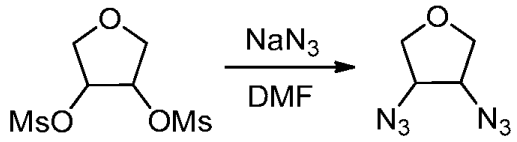
[2555]

[2556] **화합물 465. 2-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-1,4,5,6-테트라히드로시클로펜타[d]이미다졸-5-카보니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 4-메톡시시클로펜트-1-엔(화합물 **461.2**) 대신에 시클로펜트-3-엔카보니트릴(Johnson, C. R. et al. J. Org. Chem., 1969, 34, 860-864)을 사용한 것을 제외하고는 화합물 **461**의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 450 $(M+H)^+$.



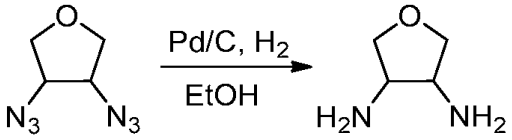
[2557]

[2558] **화합물 466.1. 테트라히드로퓨란-3,4-디일 디메탄술포네이트.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 디클로로메탄(8 mL) 내 테트라히드로퓨란-3,4-디올(500 mg, 4.80 mmol, 1.00 equiv) 및 트리에틸아민(1.45 g, 14.3 mmol, 3.00 equiv) 용액을 두었다. 혼합물을 0-5℃로 냉각하고 디클로로메탄(2 mL) 내 메탄술포닐 클로라이드(1.40 g, 12.2 mmol, 2.50 equiv) 용액을 적가하였다. 용액을 상온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 디클로로메탄(100 mL)으로 희석하였다. 용액을 NH_4Cl 수용액(2×30 mL) 이어서 브라인(30 mL)으로 세척, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하여 표제 화합물을 갈색 고체로 얻었다(1.00 g, 72%).



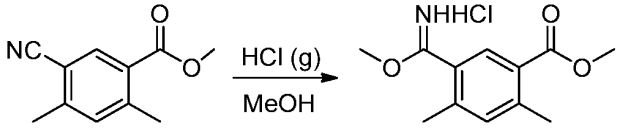
[2559]

[2560] **화합물 466.2. 3,4-디아지도테트라히드로퓨란.** 둥근-바닥 플라스크 내에, N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 내 테트라히드로퓨란-3,4-디일 디메탄술포네이트(화합물 **466.1**, 2.00 g, 7.30 mmol, 1.00 equiv, 95%) 및 소듐 아지드(4.00 g, 61.5 mmol, 8.00 equiv) 혼합물을 두었다. 생성 혼합물을 하룻밤 동안 100℃에서 블라스트 쉴드 뒤에서 교반하고, 이어서 냉각하고 에테르(100 mL)로 희석하였다. 혼합물을 브라인(5×20 mL)으로 세척, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로 얻었다(1.00 g, 80%).



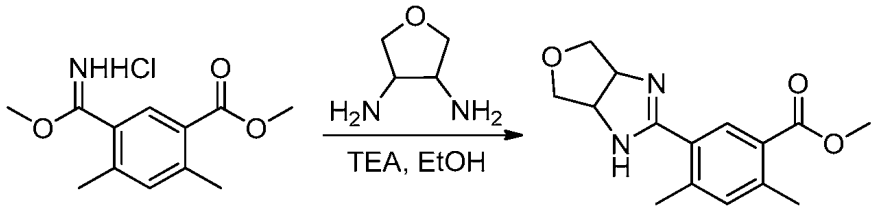
[2561]

[2562] **화합물 466.3. 테트라히드로퓨란-3,4-디아민.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 에탄올(10 mL) 내 3,4-디아지도테트라히드로퓨란(화합물 **466.2**, 900 mg, 5.26 mmol, 1.00 equiv, 90%) 용액을 두었다. 시스템을 질소로 퍼지하고 탄소 상의 팔라듐(10 wt % Pd)(900 mg)을 첨가하였다. 시스템을 질소로 더 퍼지한 뒤, 분위기를 수소로 변경하고 생성 현탁액을 하룻밤 동안 상온에서 수소 분위기 하에서 교반하였다. 시스템을 질소로 퍼지한 뒤, 고체를 여과로 제거하고 여과액을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로 얻었다(600 mg, 98%).



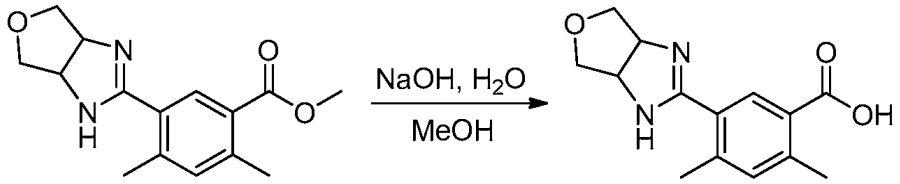
[2563]

[2564] **화합물 466.4. 메틸 5-(이미노(메톡시)메틸)-2,4-디메틸벤조에이트 히드로클로라이드.** 50-mL 세개구 둥근-바닥 플라스크 내에, 메탄올(20 mL) 내 메틸 5-시아노-2,4-디메틸벤조에이트(화합물 **2.3**, 900 mg, 4.28 mmol, 1.00 equiv, 90%) 용액을 두었다. 염화 수소 기체를 용액에 0.5시간 동안 기포로 통과시켜 도입하였다. 이어서 반응 혼합물을 30-mL 밀봉된 튜브로 옮기고 하룻밤 동안 상온에서 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하고 잔여물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하고 물(10 mL)로 추출하였다. 수상을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(200 mg, 15%).



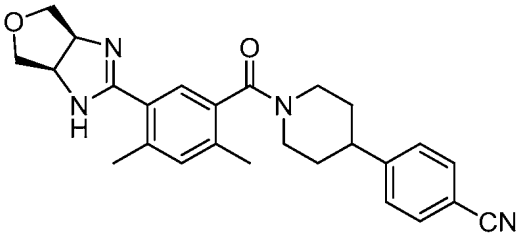
[2565]

[2566] **화합물 466.5. 메틸 2,4-디메틸-5-(3a,4,6,6a-테트라히드로-1H-퓨로[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조에이트.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 에탄올(6 mL) 내 테트라히드로퓨란-3,4-디아민(화합물 **466.3**, 140 mg, 1.17 mmol, 1.00 equiv, 85%) 용액을 두었다. 메틸 5-(이미노(메톡시)메틸)-2,4-디메틸벤조에이트 히드로클로라이드(화합물 **466.4**, 300 mg, 0.930 mmol, 1.00 equiv) 및 트리에틸아민(140 mg, 1.38 mmol, 1.00 equiv)을 첨가하고 생성 용액을 하룻밤 동안 80℃에서 교반하고, 이어서 진공에서 농축하였다. 잔여물을 용리액으로 디클로로메탄/메탄올(10:1)과 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일로 얻었다(120 mg, 34%).



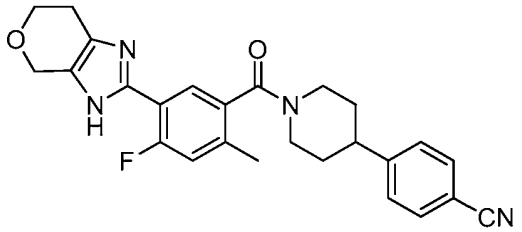
[2567]

[2568] **화합물 466.5. 2,4-디메틸-5-(3a,4,6,6a-테트라히드로-1H-퓨로[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조산.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 메탄올/H_2O(3/3 mL) 내 메틸 2,4-디메틸-5-(3a,4,6,6a-테트라히드로-1H-퓨로[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조에이트(화합물 **466.5**, 100 mg, 0.330 mmol, 1.00 equiv, 90%) 및 소듐 히드록사이드(73 mg, 1.82 mmol, 5.00 equiv) 용액을 두었다. 생성 용액을 하룻밤 동안 70℃에서 교반하고, 이어서 진공에서 농축하였다. 잔여물을 H_2O(5 mL)로 희석하고 용액의 pH를 염화 수소(12 N)로 2-3으로 조절하였고, 이어서 에틸 아세테이트(3×10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 노란 고체로 얻었다(80.0 mg, 84%).



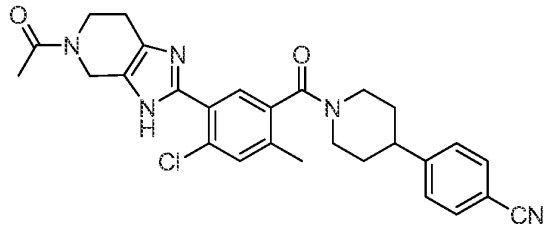
[2569]

[2570] **화합물 466. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(3a,4,6,6a-테트라히드로-1H-퓨로[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 둥근-바닥 플라스크 내에, N,N-디메틸포름아미드(4 mL) 내 2,4-디메틸-5-(3a,4,6,6a-테트라히드로-1H-퓨로[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조산(화합물 **466.5**, 80.0 mg, 0.250 mmol, 1.00 equiv, 80%) 용액을 두었다. 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 히드로클로라이드(화합물 **1.5**, 82.0 mg, 0.350 mmol, 1.20 equiv), 4-디메틸아미노피리딘(76.0 mg, 0.620 mmol, 2.00 equiv), 및 EDC·HCl(116 mg, 0.610 mmol, 2.00 equiv)을 첨가하고 생성 용액을 하룻밤 동안 상온에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하고 브라인(3×15 mL)으로 세척, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하였다. 조 생성물(50 mg)을 아래의 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Column, Xbridge Prep C18, 5 um, 19*150 mm; mobile phase, water with 0.05% TFA and CH_3CN (15% CH_3CN up to 50% in 9 min, up to 100% in 1 min, down to 15% in 1 min); Detector, Waters 2489 254 nm & 220 nm. 순수한 생성물을 함유하는 일부를 결합하고 동결건조하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(13 mg, 12%). m/z (ES+) 429 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.70 (d, 2H), 7.53-7.36 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 4.17 (d, J=10.8 Hz, 2H), 3.77 (d, J=10.5 Hz, 2H), 3.60-3.44 (m, 1H), ~3.3 (m, 물로 부분적으로 겹쳐짐, 1H), 3.10-2.92 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.45 and 2.35 (2 singlets, 아미드 회전이성체, Ar-CH_3, 3H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.92-1.52 (m, 3H).



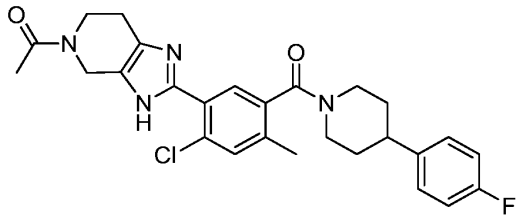
[2571]

[2572] **화합물 467. 4-(1-(4-플루오로-2-메틸-5-(3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 2,4 디메틸벤조산 대신에 4-플루오로-2-메틸벤조산을 사용한 것을 제외하고는 화합물 1 및 화합물 2의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 445 $(M+H)^+$.



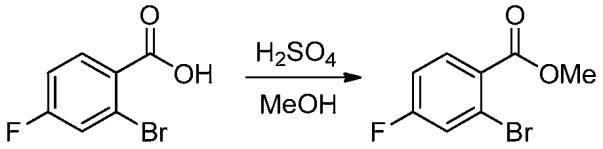
[2573]

[2574] **화합물 468. 4-(1-(5-(5-아세틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-4-클로로-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 2,4 디메틸벤조산 대신에 4-클로로-2-메틸벤조산을 사용한 것을 제외하고는 화합물 2의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 502 $(M+H)^+$.



[2575]

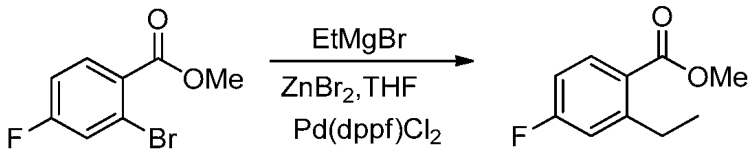
[2576] **화합물 469. 1-(2-(2-클로로-5-(4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-카보닐)-4-메틸페닐)-6,7-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-일)에탄온.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 화합물 2 및 화합물 468의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 495 $(M+H)^+$.



[2577]

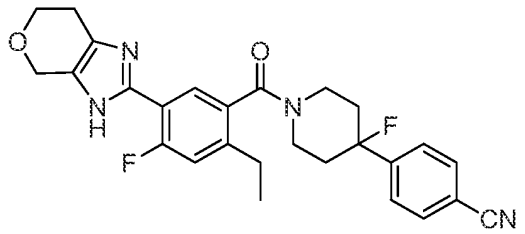
[2578] **화합물 470.1. 메틸 2-브로모-4-플루오로벤조에이트.** 둥근-바닥 플라스크 내에, 술폰산(20 mL) 및 메탄올(20 mL) 혼합물 용매 내 2-브로모-4-플루오로벤조산(21.8 g, 99.5 mmol, 1.00 equiv) 용액을 두었다. 생성 용액을 5시간 동안 85℃에서 교반하였고, 이어서 냉각 및 냉각하고 진공에서 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하고 브라인(200 mL) 이어서 $NaHCO_3$ 수용액(100 mL. 주의: 기체 방출)으로 세척하고 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공에서 농축하여 표제 화합물을 밝은 노란 오일로 얻었다(22.0 g, 95%).

[2579]



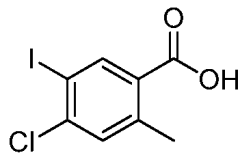
[2580] **화합물 470.1. 메틸 2-에틸-4-플루오로벤조에이트.** 표제 화합물(무색 오일, 14.5 g, 93%)은 화합물 48.1의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하고 메틸 2-브로모-4-메틸벤조에이트 대신에 메틸 2-브로모-4-플루오로벤조에이트(화합물 470.1, 20.0 g)을 사용하여 제조하였다.

[2581]



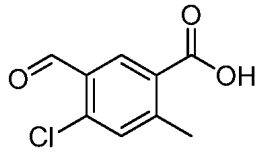
[2582] **화합물 470. 4-(1-(2-에틸-4-플루오로-5-(3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 2,4-디메틸벤조산 대신에 메틸 2-에틸-4-플루오로벤조에이트(화합물 470.1)을 사용하고, 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 히드로클로라이드(화합물 1.5) 대신에 4-(4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴 히드로클로라이드(화합물 11.2)를 사용한 것을 제외하고는 화합물 1 및 화합물 2의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 477 $(M+H)^+$.

[2583]



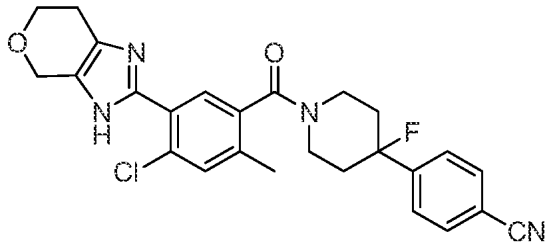
[2584] **화합물 471.1. 4-클로로-5-요오도-2-메틸벤조산.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 2,4-디메틸벤조산 대신에 4-클로로-2-메틸벤조산을 사용한 것을 제외하고는 화합물 2.1의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[2585]



[2586] **화합물 471.2. 4-클로로-5-포르밀-2-메틸벤조산.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 4-시클로부틸-5-요오도-2-메틸벤조산(화합물 392.1) 대신에 4-클로로-5-요오도-2-메틸벤조산(화합물 471.1)을 사용한 것을 제외하고는 화합물 392.2의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

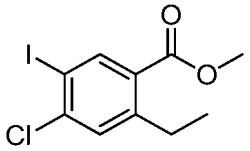
[2587]



[2588] **화합물 471. 4-(1-(4-클로로-2-메틸-5-(3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 2-에틸-5-포르밀-4-메틸벤조산(화합물 211.4) 대신에 4-클로로-5-포르밀-2-메틸벤조산(화합물 471.2)을 사용하고, 3-브로모-5-메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온

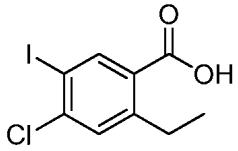
(화합물 400.2) 대신에 3-브로모디히드로-2H-피란-4(3H)-온을 사용하고, 및 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 히드로클로라이드(화합물 1.5) 대신에 4-(4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴 히드로클로라이드(화합물 11.2)을 사용한 것을 제외하고는 화합물 400의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 479 $(M+H)^+$.

[2589]



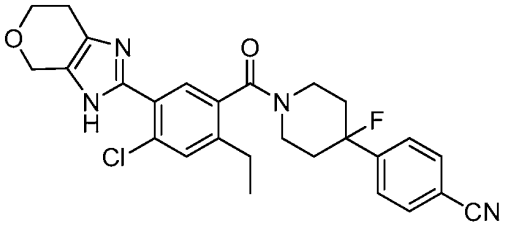
[2590] **화합물 472.1. 메틸 4-클로로-2-에틸-5-요오도벤조에이트.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 메틸 2-에틸-4-메틸벤조에이트(화합물 48.1) 대신에 메틸 4-클로로-2-에틸벤조에이트(화합물 178.2)을 사용한 것을 제외하고는 화합물 211.2의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[2591]



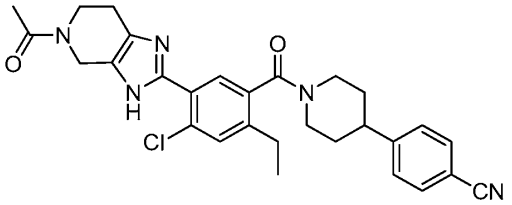
[2592] **화합물 472.2. 4-클로로-2-에틸-5-요오도벤조산.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 2-에틸-5-요오도-4-메틸벤조에이트(화합물 211.2) 대신에 메틸 4-클로로-2-에틸-5-요오도벤조에이트(화합물 472.1)을 사용한 것을 제외하고는 화합물 211.3의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[2593]



[2594] **화합물 472. 4-(1-(4-클로로-2-에틸-5-(3,4,6,7-테트라히드로피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 2-에틸-5-포르밀-4-메틸벤조산(211.4) 대신에 4-클로로-2-에틸-5-요오도벤조산(화합물 472.2)을 사용하고, 3-브로모-5-메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온(화합물 400.2) 대신에 3-브로모디히드로-2H-피란-4(3H)-온을 사용하고, 및 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 히드로클로라이드(화합물 1.5) 대신에 4-(4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴 히드로클로라이드(화합물 11.2)를 사용한 것을 제외하고는 화합물 400의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 493 $(M+H)^+$.

[2595]



[2596] **화합물 473. 4-(1-(5-(5-아세틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-4-클로로-2-에틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴.** 표제 화합물은 표준 화학적 조작 및 메틸 5-요오도-2,4-디메틸벤조에이트(화합물 2.2) 대신에 메틸 4-클로로-2-에틸-5-요오도벤조에이트(화합물 472.1)를 사용한 것을 제외하고는 화합물 2의 제조에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. m/z (ES+) 516 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.73-7.54 (m, 4H), 7.53-7.42 (m, 2H), 4.75 and 4.70 (2 singlets, 아세틸 아미드 회전이성체, CH_2, 2H), 4.02-3.88 (m,

2H), 3.68-3.52 (m, 1H), 3.32-3.20 (m, 1H), 3.07-2.88 (m, 3H), 2.88-2.58 (m, 3H), 2.25 and 2.22 (2 singlets, 아세틸 아미드 회전이성체, 아세틸 CH_3, 3H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.93-1.53 (m, 3H), 1.39-1.22 (m, 3H).

[2597] 추가적인 실시예 화합물들은 표 1에서 찾을 수 있다.

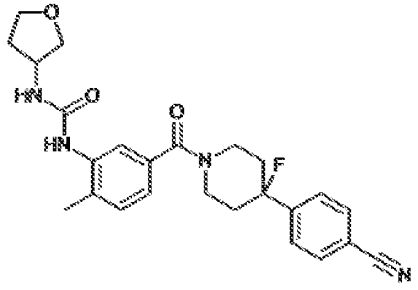
[2598] <u>실시예 1 - 본 발명의 화합물에 의한 FASN 억제</u>

[2599] **FASN 생화학 활성의 측정:** FASN 효소를 SKBr3 세포로부터 분리하였다. SKBr3은 FASN 발현의 높은 수준을 갖는 인간 유방암 세포주이다. FASN은 이러한 세포주에서 약 25%의 사이토졸 단백질을 포함하는 것으로 추정된다. SKBr3 세포는 다운스 균질화기 내에서 균질화된 다음 4℃에서 15분 동안 원심분리하여 미립자 물질을 제거하였다. 그 다음 상청액을 단백질 함량에 대하여 분석하고, 적절한 농도로 희석시킨 후, FASN 활성을 측정하는데 사용하였다. FASN의 존재는 웨스턴 블럿 분석으로 확인하였다. SKBr3 세포로부터의 FASN의 분리에 대한 유사한 방법이 Teresa, P. et al. (*Clin. Cancer Res.* 2009; 15(24), 7608-7615)에 개시되어 있다.

[2600] SKBr3 세포 추출물의 FASN 활성은 NADPH 산화, 또는 지방산 합상효소 반응 중 방출되는 티올-함유 코엔자임 A (CoA)의 양 중 어느 하나를 측정함으로써 측정하였다. 염료 CPM (7-디에틸아미노-3-(4'-말레이미딜-페닐)-4-메틸쿠마린)은 CoA의 설프히드릴기와의 반응시 형광 방출을 증가시키는 티올 반응성기를 함유한다. 하기 표 1에 나타낸 생화학적 활성은 Chung C. C. et al. (*Assay and Drug Development Technologies*, 2008, 6(3), 361-374)에 개시된 과정을 통해 CoA 방출의 형광 측정을 사용하여 측정하였다.

[2601] <u>실시예 2 - 항바이러스 활성</u>

[2602] 하기 화학식 (I-Z)의 항바이러스 활성을 HCV1b 레플리콘 시스템을 사용하여 평가하였다:



[2603] (I-Z)

[2604] 레플리콘은 안정한 루시퍼라제 (Luc) 수용체 및 3개의 세포 배양-적응 돌연변이를 갖는 HCV 레플리콘을 보유하는 Huh7 인간 간암 세포주인, ET (luc-ubi-neo/ET) 세포주를 사용하여 구성하였다 (Pietschmann, et al (2002) *J. Virol.* 76:4008-4021). HCV 레플리콘 항바이러스 평가 분석은 6개의 하프-로그(half-log) 농도의 화합물의 효과를 조사하였다. 인간 인터페론 알파-2b는 양성 대조군 화합물로서 각각의 실시에 포함시켰다. ET 세포주의 아-융합성(sub-confluent) 배양물을 세포 수(세포독성) 또는 항바이러스 활성의 분석을 위한 96-웰 플레이트에 접종하고 다음 날 약물을 적절한 웰에 첨가하였다. 세포가 여전히 아-융합성인 72 시간 이후까지 세포를 처리하였다. EC_{50} (각각 50% 및 90%까지 레플리콘을 억제하는 농도), IC_{50} (50%까지 세포 생존력을 감소시키는 농도) 및 SI (선택도 지수: IC_{50}/EC_{50}) 값을 측정하였다. HCV RNA 레플리콘 수준은 HCV RNA 레플리콘-유도 Luc 활성 또는 TaqMan RT-PCR에 의한 HCV RNA 중 어느 하나로서 평가하였다. 2가지 방법이 세포 수(세포독성)를 추정하기 위해 사용되었다. Luc 분석 시스템을 사용하는 경우, 비색(colorimetric) CytoTox-1 세포 증식 분석 (Promega)이 세포 수를 추정하기 위해 사용되었으며, TaqMan RT-PCR을 통해 측정된 리보좀 RNA (rRNA) 수준은 RNA-기초의 분석에서 세포 수의 지표로서 사용되었다. 상기 결과의 요약을 하기 표 2에 나타내었다.

[2605] [표 2]

[2606]

방법	레플리콘(Replicon) EC50 (μM)	세포 IC50 (μM)	선택도 지수 (Selectivity Index)
루시퍼라제 활성	0.017	>32	>1882
TaqMan RT-PCR	0.105	>100	>952

[2607] <u>실시예 3 - FASN 억제의 HCV 억제에 대한 상관관계</u>

[2608] 본 발명의 15개의 화합물(숫자는 표 1의 화합물과 관련 있음)의 항바이러스 활성을 HCV 레플리콘 시스템을 사용하여 측정하였다. 레플리콘 세포주 1b (HCV 1b/Luc-Neo 레플리콘 (통합된(integrated) 반딧불 유전자를 갖는 1b Con1))를 G418 셀렉션(selection)에 의한 Huh7을 사용하여 개시된 방법(Lohmann *et al.* (1999) *Science* 285(5424):110-113, Lohmann *et al.* (2001) *J. Virol.* 75(3):1437-1449 및 Qi *et al.* (2009) *Antiviral Res.* 81(2):166-173)에 따라 확립하였다. 레플리콘을 합성 유전자 단편을 사용하여 조립하였다. GT1b 세포주는 PV-EKT를 갖고 3개의 적응 돌연변이 E1202G(NS3), T1280I(NS3), K1846T(NS4B)를 보유하며 골격은 Con1이다. 배양 배지는 하기와 같았다:

[2609] a) 10% FBS, G418 (250㎍/㎖), 스트렙토마이신 (100㎍/㎖)/페니실린 (100 U/ml), L-글루타메이트 (100×), NEAA (100×)으로 보충한 DMEM

[2610] b) 하기와 같이 제조된 배지:

[2611] i) 500 ml DMEM 배지 (Gibco, Cat#11960-077)

[2612] ii) 57 ml 우태아 혈청 (Gibco, Cat#16140-071)

[2613] iii) 5.7 ml 페니실린-스트렙토마이신 (Gibco, Cat#15140-122)

[2614] iv) 5.7 ml MEM 비필수 아미노산 (Gibco, Cat#111140-050)

[2615] v) 5.7 ml L-글루타메이트 (Gibco, Cat#125030-081)

[2616] vi) 574.1 ml 배지 + 2.87 ml 50 mg/ml G418 [최종 0.25 mg/ml] (Gibco, Cat#10131-027)

[2617] 화합물을 DMSO에 용해시켜 10 mM 스톡을 제공하거나 또는 스톡 DMSO 용액을 사용하였다. 화합물을 희석시켜 384-웰 플레이트 (Echo qualified 384-well PP (Labcyte Cat#P-05525)) 내 분석을 위한 10-포인트(point) 하프로그 (3.16-fold)의 일련의 희석액과 DMSO를 2번 반복으로(in duplicate) 생성시켰다. 이러한 실험을 각각 다른 3일에 3회 반복하였다.

[2618] 융합성(confluency)이 90%-100%에 도달하였을 때 세포를 수집하였다. 세포 농도를 8×10^4 세포/ml로 조정하고, 2,000 세포/웰의 최종 세포 밀도에 도달하도록 384-웰 백색 분석 마이크로플레이트 (조직-배양 처리된 - Greiner Cat#781080)에 첨가하였다. 플레이트는 5% CO_2 및 37℃에서 72 시간 동안 인큐베이션시켰다.

[2619] 72 시간의 인큐베이션 후, Bright-Glo 루시퍼라제 시약 (Promega, cat#E2650) 및 Cell Titer Flo (Promega, cat#G6080/1/2)를 준비하고 상온과 평형을 이루면서 암실에 보관하였다. 처리된 세포를 마찬가지로 상온과 평형을 이루게 하였다. 10 ㎕의 Cell Titer Flo를 화합물 처리된 세포의 각각의 웰에 첨가하고 마이크로티터 플레이트에서 대략 0.5 시간 동안 인큐베이션시켰다. 세포 생존력을 Envision 판독기 (Perkin Elmer로부터 입수가능함)를 사용하여 측정하여 세포독성을 평가하였다. 30 ㎕의 반딧불 루시퍼라제 기질을 각각의 웰에 첨가하고 화학 발광을 HCV 복제 정도의 지표로서 측정하였다.

[2620] 항-레플리콘 활성(% 억제율)을 하기 방정식을 사용하여 계산하였다:

[2621]
$$억제율\ (\%) = \left(1 - \frac{화합물 - 대조구}{DMSO - 대조구}\right) \times 100$$

[2622] 세포독성을 하기 방정식을 사용하여 계산하였다:

[2623]
$$세포독성\ (\%) = \left(1 - \frac{화합물\ -\ 바탕값(background)}{DMSO\ -\ 바탕값(background)}\right) \times 100$$

[2624] 하기 표 3 및 도 1에 도시된 바와 같이 FASN 억제의 효능과 항바이러스 활성 간에 상관관계가 있는 것으로 측정되었다. 유의적인 세포독성을 야기한 화합물이 아무 것도 없는 것으로 나타났다.

[2625] [표 3]

[2626]

분자	생화학적 IC50 (μM)	항바이러스적 EC50 (μM)
1	0.230	0.425
2	0.065	0.192
12	0.370	1.003
14	0.263	0.260
20	0.022	0.011
27	0.107	0.153
43	0.110	0.154
55	0.035	0.034
58	0.025	0.078
67	0.090	0.270
68	0.100	0.301
70	0.037	0.099
73	0.040	0.117
152	0.052	0.072
343	0.600	0.624

[2627] <u>실시예 4 - FASN 억제제는 직접-작용하는 항바이러스제에 대한 내성을 부여하는 HCV 변이에 대한 활성을 보유한다</u>

[2628] C형 간염을 치료함에 있어서의 주요 난제 중의 하나가 직접-작용하는 항바이러스제에 대한 반응으로 내성이 급속하게 발생한다는 점이다. 내성은 전형적으로 바이러스가 필수적인 바이러스 기능은 지지하나 항바이러스제가 바인딩하는 것을 막는 점성 변이(point mutant)를 발생시키는 경우 초래한다. 3개의 FASN 억제제 (화합물 55, 20, 및 70)를 대표적인 항바이러스제에 대한 내성을 부여하는 HCV의 변이를 억제하는 능력에 대하여 테스트하였다. PVIRES-루시퍼라제 Ubi-Neo 유전자를 함유하고 1 적응 돌연변이 (S2204I)를 보유하는 Con1 골격에 기초한 GT1b 작제물(construct) 내로 각각의 이들 변이를 도입하였다 (Lohmann *et al.* (1999) *Science* 285(5424):110-113, Lohmann *et al.* (2001) *J. Virol.* 75(3):1437-1449 및 Qi *et al.* (2009) *Antiviral Res.* 81(2):166-173). 항바이러스 활성을 실시예 3에 개시된 방법으로 측정하였다.

[2629] 조사된 돌연변이를 하기 표 4에 나타내었다.

[2630] [표 4] 조사된 돌연변이

돌연변이	참조문헌
NS3 A156T	Susser *et al* J. Clin. Virol.**52**(4), 321-327 (2011) 및 이의 참조문헌
NS3 R155K	Susser *et al* J. Clin. Virol.**52**(4), 321-327 (2011) 및 이의 참조문헌
NS4B H94R	Rai *et al.* Antiviral Res. **90**, 93-101 (2011)
NS5AY393H	Fridell *et a.l* Antimicrob. Agents Chemother. **54**(9), 3641-3650 (2010)
NS5B M423I	(비-뉴클레오티드 사이트) Troke *et al.* Antimicrob. Agents Chemother. **56**(3), 1331-1341 (2012)
NS5B S282T	(뉴클레오티드 사이트) Dutartre *et al.* Antimicrob. Agents Chemother.**50**(12), 4161-4169 (2006)

[2631]

[2632] 공지의 NS4B 알로스테릭 억제제 (화합물 A), 공지의 NS5A 억제제 (화합물 B), 공지의 비-뉴클레오시드(non-nucleoside) NS5B 억제제 (화합물 C), 공지의 NS3/NS4A 프로테아제 억제제 (화합물 D) 및 공지의 뉴클레오시드 NS5B 억제제 (화합물 E)를 내성 돌연변이의 성능을 확인하기 위하여 본 발명의 FASN 억제제와 병행하여 테스트하였다.

[2633] GT1b 야생형 레플리콘 대비 EC_{50}의 상대적인 시프트(relative shift)과 함께, 패널의 변이에 대한 다양한 화합물의 항바이러스 EC_{50}을 하기에 나타내었다. 표준 분석 편차는 ±3-4 배율(fold)이다. 이러한 범위 밖의 EC_{50} 시프트는 내성을 의미하고 볼드체로 표시된다. 3개의 FASN 억제제가 패널의 변이 전체에 걸쳐 활성을 보유한 반면, 직접-작용하는 항바이러스제는 이들 각각의 바인딩 사이트의 돌연변이에 대한 내성을 나타낸다.

[2634] [표 5] 항바이러스 EC_{50}

화합물	EC_{50} (nM)						
	1b 야생형	NS3 A156T	NS3 R155K	NS4B H94R	NS5A Y93H	NS5B M423I	NS5B S282T
55	49.63	143.00	156.10	67.31	109.40	19.22	73.30
20	16.71	44.06	25.46	17.02	32.00	19.70	25.60
70	39.18	49.97	43.91	36.00	108.90	58.69	56.90
화합물 A	261.00	232.20	209.60	2813.00	n.t.	126.60	n.t.
화합물 B	0.01	0.01	n.t.	n.t.	0.28	0.01	0.01
화합물 D	0.67	105.00	236.60	0.39	n.t.	1.54	n.t.
화합물 C	4.27	4.57	8.43	4.61	3.00	34.09	3.00
화합물 E	583.70	890.90	n.t.	n.t.	1069.0	159.30	15650.0

[2635]

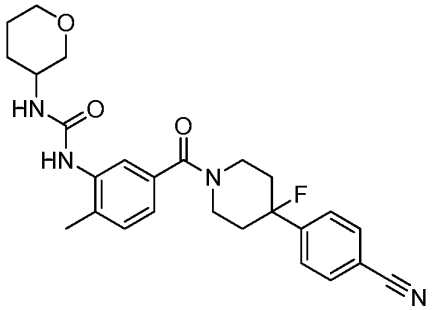
[2636] [표 6] 야생형 대비 EC50의 시프트의 배율

화합물	HCV 바인딩 사이트	야생형 대비 EC50의 시프트의 배율(fold)					
		NS3 A156T	NS3 R155K	NS4B H94R	NS5A Y93H	NS5B M423I	NS5B S282T
55		2.88	3.15	1.36	2.20	0.39	1.48
20		2.64	1.52	1.02	1.92	1.18	1.53
70		1.28	1.12	0.92	2.78	1.50	1.45
화합물 A	NS4B	0.89	0.80	**10.78**	n.t.	0.49	n.t.
화합물 B	NS5A	1.00	n.t.	n.t.	**35.13**	0.75	0.88
화합물 D	NS3/4A	**156.46**	**352.56**	0.58	n.t.	2.29	n.t.
화합물 C	NS5B (non-nuc)	1.07	1.98	1.08	0.70	**7.99**	0.70
화합물 E	NS5B (nuc)	1.53	n.t.	n.t.	1.83	0.27	**26.81**

[2637]

[2638] <u>실시예 5 - 조합 치료에 유용한 FASN 억제제</u>

[2639] 본 실시예는 HCV GT1b 레플리콘 세포주에 대한 화학식 (V-K)의 화합물과, IFN-α, 리바비린(Ribavirin), 화합물 B, C, D 및 E의 조합의 시험관내 항바이러스 활성 및 세포독성을 기술한다.



(V-K)

[2640]

[2641] **재료:**

[2642] **바이러스:** GT1b 레플리콘 플라스미드를 합성 유전자 단편을 사용하여 조립하였다. 레플리콘 게놈은 PVIRES-루시퍼라제 Ubi-Neo 유전자 부분을 포함하고 1 적응 돌연변이 (S22041)를 보유하며, 골격은 Con1이다. 레플리콘 GT1b 세포주를 하기 공개된 방법으로 확립하였다.

[2643] **배지 및 시약:** 하기 표 7에 본 실시예에서 사용된 배양 배지 시약에 관한 상세 사항을 나타내었다.

[2644] [표 7] 배양 배지 시약 목록

시약	판매원	카달로그 번호
디메틸 설폭시드 (DMSO)	시그마	Cat #34869-100ML
DMEM	인비트로겐	Cat #11960-044
우태아 혈청(FBS)	기브코	Cat #16140
Pen-Strep	인비트로겐	Cat #15140-122
MEM 비-필수 아미노산	인비트로겐	Cat #11140-050
L-글루타민	인비트로겐	Cat #25030-081
G418 (제네티신)	기브코	Cat #10131-027
트립신/EDTA	인비트로겐	Cat #25200-072
DPBS/Modified	하이클론	SH30028.01B
96-웰 세포 플레이트	그라이너	Cat #655090
Cell titer fluro	프로메가	Cat #G6082
Bright-Glo	프로메가	Cat #E264B

[2645]

[2646] **분석 기기:** 하기 분석 기기를 본 실시예의 분석을 수행하기 위하여 사용하였다:

[2647] · POD-810

[2648] · Topcount (PE)

[2649] · Envision (PE)

[2650] · Multidrop (Thermo)

[2651] **방법:**

[2652] **테스트하는 단일의 화합물에 대한 화합물 플레이트 제조:** 화합물을 건조 분말로 공급하고 DMSO 중에서 재구성하여 스톡 용액을 제조하였다. POD-810 시스템을 사용하여 96-웰 플레이트 내 분석을 위한 10-포인트 하프 로그 (3.16-fold)의 일련의 희석액을 제조하였다. 최고 테스트 농도를 표 8에 각각의 화합물에 대하여 나타내었다.

[2653] **분석 프로토콜 (단일 화합물):** 각각의 화합물을 10개 농도에 대한 3.16-배율 (하프 로그)의 일련의 희석액과 DMSO를 사용하여 2번 반복으로 분석하였다. HCV 레플리콘 GT1b 세포를 수집하고 8E+04 세포/ml의 세포 농도로 조정하였다. Multidrop을 사용하여 8,000 세포/웰의 최종 세포 밀도에 도달하도록 100 ㎕/웰로 96 분석 마이크로플레이트에 접종하였다. 플레이트를 5% CO_2 및 37℃에서 72 시간 동안 인큐베이션시켰다.

[2654] 72 시간의 인큐베이션 후에, 항바이러스 활성 및 세포독성을 측정하였다. Bright-Glo 루시퍼라제 시약 및 Cell Titer Flo를 준비하고 상온으로 평형을 이루면서 암실에 보관하였다. 세포 플레이트도 상온으로 평형을 이루게 하였다. Multidrop을 사용하여 20㎕ Cell Titer Flo를 화합물-처리된 세포 및 화합물이 없는 세포의 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 1 시간 동안 인큐베이션시키고, 세포 생존력을 세포독성 계산을 위하여 Envision 판독기 상에서 측정하였다. 50 마이크로리터의 반딧불 루시퍼라제 기질을 각각의 웰에 첨가하고, 2분 동안 인큐베이션시킨 후, 화학발광을 EC_{50} 계산을 위하여 측정하였다.

[2655] 항-레플리콘 활성(% 억제율)을 하기 방정식을 사용하여 계산하였다:

[2656] 억제율 (%) = [1-((화합물-바탕값)/(DMSO-바탕값))×100].

[2657] **2개-화합물 조합 조사를 위한 테스트 화합물 및 분석 셋업:** 단일 화합물 테스트에 사용된 화합물의 DMSO 스톡을 본 분석에서도 사용하였다. 조합 희석 매트릭스(combination dilution matrix)를 96-웰 분석 마이크로플레이트에서 POD-810으로 제조하였다. POD-810 시스템을 사용하여 매트릭스 포맷(matrix format)의 7-포인트, 2-배율의

일련의 희석액을 제조하였다. 각각의 화합물에 대한 테스트된 최대 농도를 하기에 나타내었다.

[2658] [표 8] 단일-작용제 및 조합 분석에서 테스트된 화합물의 예측된 활성 및 상한 농도

화합물	예측된 GTib EC50 (μM)	단일-작용제 시험에 대한 최고 농도 (μM)	조합 시험에 대한 최고 농도 (μM)
(V-K)	0.060	10.0	0.100
화합물 D	0.0014	0.032	0.0032
화합물 C	0.018	10.0	0.032
화합물 B	0.000009	0.001	0.000032
화합물 E	4.030	100.0	10.0
IFN	64.94 IU/ml	1000 IU/ml	10.0 IU/ml
리바비린	26.830	320.0	100.0

[2659]

[2660] 화학식 (V-K)의 화합물을 단독으로 테스트하고 표 9에 기재된 화합물과 조합하여 테스트하였다. 각각의 화합물을 또한 단일 작용제로서 단독으로 테스트하였다.

[2661] [표 9] 시험관내 평가를 위한 화합물의 조합

투약계획 (Regimen)	조합
1	(V-K) + 화합물 D
2	(V-K) + 화합물 C
3	(V-K) + 화합물 B
5	(V-K) + 화합물 E
6	(V-K) + IFN-α
7	(V-K) + RBV

[2662]

[2663] **분석 셋업 (2개-약물 조합):** 각각의 화합물을 매트릭스 포맷의 7개 농도에 대한 2-배율의 일련의 희석액과 각각의 약물 단독을 사용하여 분석하였다. HCV 레플리콘 GT1b 세포를 수집하고 8E+04 세포/ml의 세포 농도로 조정하였다. Multidrop을 사용하여 8,000 세포/웰의 최종 세포 밀도에 도달하도록 100 ㎕로 96 분석 마이크로플레이트에 접종하였다. 플레이트를 5% CO_2, 37℃에서 72 시간 동안 인큐베이션시켰다.

[2664] 72 시간의 인큐베이션 후에, 항바이러스 활성 및 세포독성을 측정하였다. Bright-Glo 루시퍼라제 시약 및 Cell Titer Flo를 준비하고 상온으로 평형을 이루면서 암실에 보관하였다. 세포 플레이트도 상온으로 평형을 이루게 하였다. Multidrop을 사용하여 20㎕ Cell Titer Flo를 화합물-처리된 세포 및 화합물이 없는 세포의 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 1 시간 동안 인큐베이션시키고, 세포 생존력을 세포독성 계산을 위하여 Envision 판독기 상에서 측정하였다. 그 다음, 액체를 플레이트로부터 제거하고, 50 ㎕ PBS 및 50 ㎕의 반딧불 루시퍼라제 기질 용액을 각각의 웰에 첨가한 후, 2분의 인큐베이션 기간 후, (HCV 복제 계산을 위하여) 화학발광을 측정하였다. 데이터를 MacSynergy™ II를 사용하여 분석하였다.

[2665] <u>분석 결과:</u>

[2666] **화합물의 활성 및 세포독성.** EC_{50} 및 CC_{50} 값을 하기 표 10에 요약하였다.

[2667] [표 10] 각각의 테스트 화합물의 EC_{50} 및 CC_{50}

화합물	GT1b		
	EC_{50} (μM)	예측된 EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
(V-K)	0.04	0.06	>10
화합물 D	0.0021	0.0014	>0.032
화합물 C	0.006	0.018	>10
화합물 B	0.000012	0.000009	>0.001
화합물 E	2.41	4.03	>100
IFN-α (IU/mL)	1.34	1	>1000
RBV	32.75	26.83	239

[2668]

[2669] 조합 효과. 화합물 쌍의 조합 효과를 MacSynergy™ II를 사용하여 계산하고 이들 결과를 하기 표 11에 요약하였다.

[2670] [표 11] 화합물 쌍의 조합 효과의 요약

화합물 1 (top conc)	화합물 2 (top conc)	MacSynergy ™ II			
		상승작용 플롯 (95%)			
		상승 작용	로그 부피	길항 작용	로그 부피
(V-K)	화합물 D	16.7	1.51	-13.03	-1.18
	화합물 C	2.93	0.27	-9.2	-0.83
	화합물 B	6.75	0.61	-7.11	-0.64
	화합물 E	1.08	0.1	-7.81	-0.73
	IFN-α	5.44	0.49	-24.88	-2.25
	RBV	1.64	0.15	-3.52	-0.32

[2671]

[2672] * 조합 중 어느 것도 세포독성을 야기하지 않음.

[2673] <u>결론</u>

[2674] 표 12에 요약된 화합물 쌍의 Z 인자는 분석 품질이 QC 표준(standard)보다 더욱 우수하다는 점을 나타낸다.

[2675] [표 12] 화합물 쌍의 Z 인자의 요약

약물 쌍 (Drug Pairs)	Z 인자 (factor)		
	플레이트-1	플레이트-2	플레이트-3
(V-K) + 화합물 D	0.68	0.86	0.83
(V-K) + 화합물 C	0.66	0.78	0.65
(V-K) + 화합물 B	0.70	0.83	0.84
(V-K) + 화합물 E	0.72	0.76	0.74
(V-K) + IFN-α	0.75	0.70	0.66
(V-K) + RBV	0.78	0.78	0.72

[2676]

[2677] 조합 매트릭스의 개별적인 화합물의 EC_{50} 값(표 13에 요약됨)은 표 10의 단일-화합물 억제에 대해 얻어진 EC_{50} 데이터와 일치한다.

[2678] [표 13] 화합물 조합의 단일 투여량의 EC_{50} 요약

화합물	GT1b	
	투여량 범위 분석의 EC_{50}(μM)	약물 조합시 단일 투여량의 EC_{50}(μM)
(V-K)	0.04	0.07
화합물 D	0.0021	0.0017
화합물 C	0.006	0.009
화합물 B	0.000012	0.000009
화합물 E	2.41	1.79
IFN-α(IU/mL)	1.34	3.43
RBV	32.75	31.63

[2679]

[2680] 화학식 (V-K)의 화합물은 다양한 메커니즘을 나타내는 작용제와 조합시 강화된 세포독성 없이 부가적인 항바이러스 활성을 갖는 것으로 입증되었다. 이들 결과를 하기 표 14에 요약하였다.

[2681] [표 14] 화학식 (V-K)의 화합물에 부가한 항바이러스 메커니즘의 요약. 용어 "직접-작용하는 항바이러스성"("DAA")은 숙주 단백질보다 바이러스 단백질을 바인딩하고 억제하는 화합물을 의미한다.

[2682]

분자	메커니즘	분류
IFN-α	세포 방어	숙주
RBV	다중 (Multiple)	숙주
화합물 D	HCV 프로테아제	DAA
화합물 B	NS5A 억제제	DAA
화합물 C	NS5B 억제제	DAA
화합물 E	NS5B 억제제	DAA

[2683] IFN-α 및 RBV는 C형 간염 감염을 치료하기 위한 현재의 보건기준(standard-of-care)을 나타내며, HCV 프로테아제 억제제 Telaprevir 및 Boceprivir가 최근 승인되었다. IFN-α 및 RBV와의 조합시 부가적인 항바이러스 활성 및 강화된 세포독성의 부재는 더 나아가 본 발명의 화합물이 세포 방어(IFN-α) 또는 구아니딘 뉴클레오티드 생합성 (RBV)과 같은 중요한 숙주 과정을 방해하지 않을 것임을 시사한다. 따라서, 화학식 (V-K)의 화합물과 같은 본 발명의 화합물은 현재의 보건기준을 갖는 조합 치료계획으로 투여되는 경우 치료적으로 유용할 것이다. 또한, 화합물 B, 화합물 C, 및 화합물 E의 사용시 관찰된 부가적인 항바이러스 활성은 화학식 (V-K)의 화합물과 같은 본 발명의 분자가 더욱 새로운 메커니즘을 표적하는 현재 개발 중인 작용제(예를 들어, NS5A 및 NS5B 억제제)와 생산적으로 조합될 수 있음을 시사한다.

[2684] <u>실시예 6 - 항-종양 활성 - 멀티플렉스(multiplexed) 세포독성 분석</u>

[2685] 세포를 RPMI1640, 10% FBS, 2 mM L-알라닐-L-글루타민, 1 mM Na 피루베이트 또는 특수 배지 중에서 5% CO_2의 습한 대기 하에서 37℃로 성장시켰다. 세포를 384-웰 플레이트에 시딩(seeding)하고, 5% CO_2의 습한 대기 하에서 37℃로 인큐베이션시켰다. 화합물을 세포 시딩 후 24시간째에 첨가하였다. 동시에, 제로 시간(time zero) 미처리 세포 플레이트를 생성시켰다.

[2686] 72 시간의 인큐베이션 기간 후, 세포를 고정시키고 형광 표지된 항체 및 핵 염료(nuclear dye)로 염색하여 핵, 아폽토시스 세포 및 유사분열 세포를 시각화하였다. 아폽토시스 세포를 항-활성 카스파제-3 항체를 사용하여 검출하였다. 유사분열 세포를 항 포스포-히스톤-3 항체를 사용하여 검출하였다.

[2687] 화합물을 하프-로그 (3.16-fold) 증가로 일련으로 희석시키고, 샘플 정보 편(chapter)에서 기술한 최고 테스트 농도로부터 0.1% DMSO의 최종 분석 농도로 10개 농도에 걸쳐 분석하였다. 자동화 형광 현미경 검사를 GE Healthcare IN Cell Analyzer 1000을 사용하여 수행하고, 4×대물렌즈(objective)로 이미지를 수집하였다.

[2688] 12 비트(bit) tiff 이미지를 InCell Analyzer 1000 3.2를 사용하여 얻고, Developer Toolbox 1.6 소프트웨어로 분석하였다. EC_{50} 및 IC_{50} 값을 비선형 회귀분석을 사용하여 계산하여, 데이터를 에스자형 4 포인트, 4 파라미터 원-사이트 투여량 반응 모델(sigmoidal 4 point, 4 parameter One-Site dose response model)로 피팅하였으며, 이는 y (fit)=A+[(B-A)/(1+((C/x) D))]이었다. 곡선-피팅의 EC_{50}/IC_{50} 계산 및 리포트 생성(report generation)을 커스텀 데이터 리덕션 엔진(custom data reduction engine) MathIQ 기초의 소프트웨어 (AIM)를 사용하여 수행하였다.

[2689] 멀티플렉스 세포독성 분석은 세포 이미지 기초의 분석 기술을 사용하며, 이때 세포는 고정하고 형광 표지된 항체 및 핵 염료로 염색하여 핵, 아폽토시스 세포 및 유사분열 세포를 시각화한다. 아폽토시스 세포를 항-활성 카스파제-3 항체를 사용하여 검출하였다. 유사분열 세포를 항 포스포-히스톤-3 항체를 사용하여 검출하였다.

[2690] 세포 증식은 결합된 핵 염료의 신호 세기로 측정한다. 세포 증식 분석 출력(output)은 상대적인 세포 개수(cell count)로서 언급된다. 세포 증식 종점(end point)을 결정하기 위하여, 세포 증식 데이터 출력을 하기 식을 사용하여 대조군의 백분율(percent of control, POC)로 변환한다:

[2691] POC = 상대적인 세포 개수(화합물 웰)/상대적인 세포 개수(비히클 웰)×100

[2692] 제로 타임 미처리 플레이트를 사용하여 72 시간 분석 기간의 배가 횟수(number of doublings)를 측정한다: 72 시간의 배가 횟수 = LN[세포 수 (72 시간 종점) * 세포 수 (제로 타임)]/LN(2). 각각의 바이오마커의 출력은 각각의 웰의 상대적인 세포 개수로 표준화된(normalized), 배율 증가(fold increase)를 비히클 바탕값으로 나눈 값이다.

[2693] 활성화된 카스파제-3 마커는 초기 내지 말기 단계의 아폽토시스 세포를 표지한다. 출력은 각각의 웰의 상대적인 세포 개수로 표준화된, 아폽토시스 세포의 배율 증가를 비히클 바탕값으로 나눈 값으로 나타낸다. 카스파제-3 신호의 5-배 유도를 야기하는 테스트 화합물의 용도는 유의적인 아폽토시스 유도를 의미낸다. 상대적인 세포 개수 IC_{95}보다 높은 농도를 갖는 웰은 카스파제3 유도 분석에서 배제한다.

[2694] 포스포-히스톤-3 마커는 유사분열 세포를 표지한다. 출력은 각각의 웰의 상대적인 세포 개수로 표준화된, 유사분열 세포의 배율 유도(fold induction)를 비히클 바탕값으로 나눈 값으로 나타낸다. 유사분열 세포 신호를 바탕값으로 나눈 배율 유도가 ~1인 경우, 세포 주기 상에 대한 "효과 없음"을 나타낸다. 포스포-히스톤-3 신호를 비히클 바탕값으로 나눈 값의 2배 이상의 증가는 유사분열 블록의 유의적인 테스트 화합물의 유도를 나타낸다.

[2695] 포스포-히스톤-3 신호의 2배 이상의 감소는 단지 세포독성 수준이 측정된 상대적인 세포 개수 IC_{95} 이하인 경우에만 G1/S 블록을 나타낼 수 있다. 포스포-히스톤-3 신호의 2배 이상의 감소가 상대적인 세포 개수 IC_{95} 보다 더욱 높은 농도에서 관찰되는 경우, 유사분열 세포 개수의 감소는 진정한 G1/S 상의 블록보다는 더욱 전반적인 세포독성 효과로 인한 것일 가능성이 크다. 상대적인 세포 개수 IC_{95} 보다 더욱 높은 농도를 갖는 웰은 포스포-히스톤-3 분석으로부터 배제된다.

[2696] 상대적인 세포 개수에 의해 측정된 세포 증식은 양성 반응에 대한 기준이었다.

[2697] 아폽토시스:

[2698] 활성화된 카스파제-3 신호의 > 5-배 증가는 아폽토시스 반응을 나타냄

[2699] 유사분열:

[2700] 포스포-히스톤-3의 > 2-배 증가는 유사분열 블록을 나타냄

[2701] 포스포-히스톤-3의 < 2-배 감소는 G1/S 블록을 나타냄

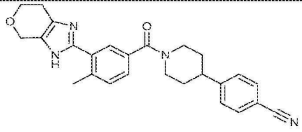
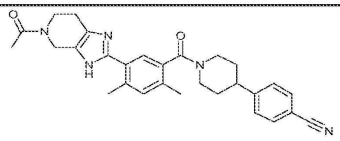
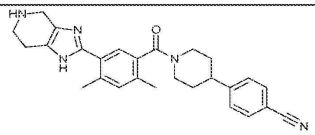
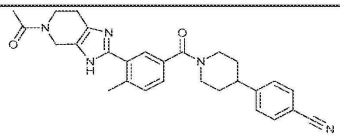
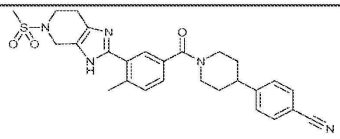
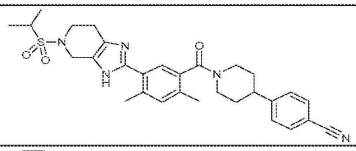
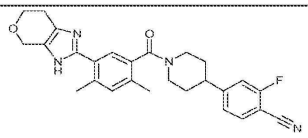
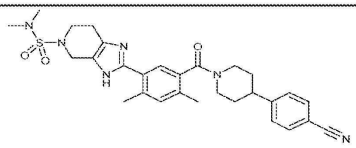
[2702] [표 15] 결과

화합물	생화학적 IC_{50}(μM)	G1/S 세포 주기 블록 (μM)	최대 G2/M 세포 주기 블록 (μM)	최대 세포사 유도 배율(fold)
205	0.220	0.160	1.36	2.39
95	0.030	0.012	0.94	2.45
142	0.140	0.031	1.28	2.34
153	0.060	0.014	1.17	2.55
427	0.080	0.019	1.00	2.39
42	0.070	0.013	1.09	2.20
48	0.170	0.027	1.27	2.20
156	0.030	0.031	1.28	2.59
182	0.150	0.030	1.54	2.07
183	0.170	0.031	1.00	2.40

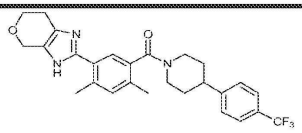
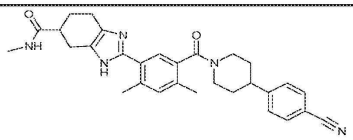
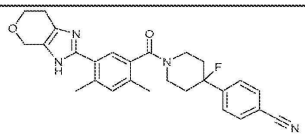
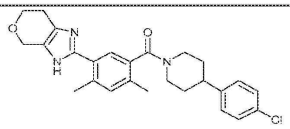
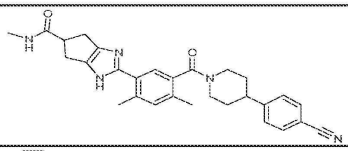
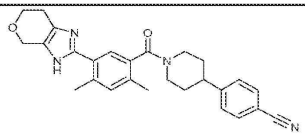
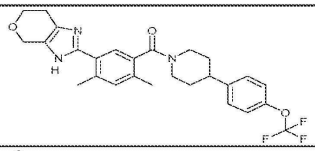
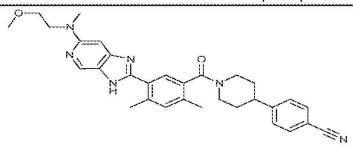
[2703]

[2704] 본 명세서에 본 발명의 바람직한 양태를 나타내고 기재하였지만, 당업자에게 이러한 양태가 단지 예시로서 제공된다는 점은 명백할 것이다. 당업자는 본 발명을 벗어나지 않고 다수의 변형, 변경, 및 치환을 할 수 있을 것이다. 본 명세서에 개시된 본 발명의 양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 수행하는데 사용될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 첨부된 특허청구범위가 본 발명의 범위를 정의하고, 이들 특허청구범위의 범위 내의 방법 및 구성과 이들의 등가물이 이에 의하여 보호되는 것으로 의도된다.

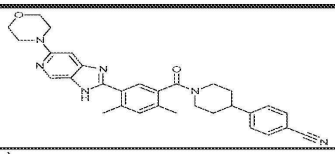
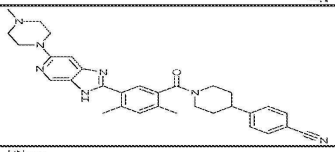
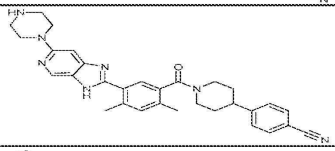
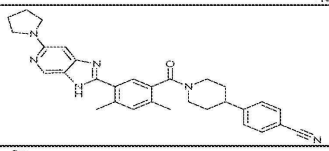
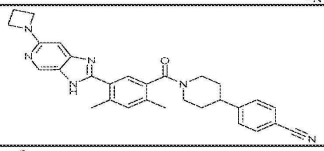
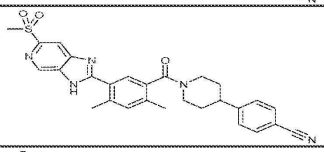
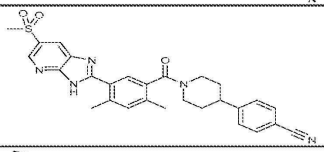
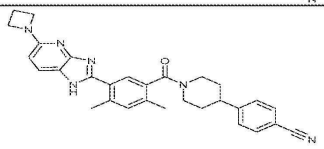
[2705] 본 명세서에 인용된 모든 간행물 및 특허 출원은 각각의 개별적인 간행물 또는 특허 출원이 구체적으로 그리고 개별적으로 참조로서 포함되는 것을 의미하는 것처럼 참조로서 본 명세서에 포함된다.

ID	구조	FASN IC50 (μM)
1		0.230
2		0.065
2.9		0.060
3		0.146
4		0.200
5		0.055
6		0.360
7		0.050

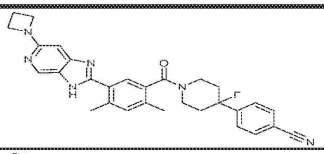
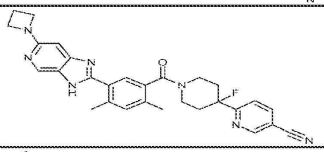
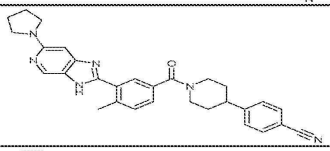
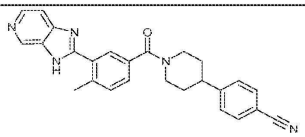
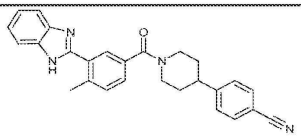
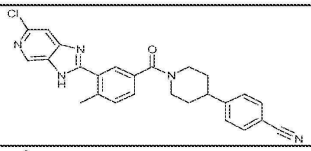
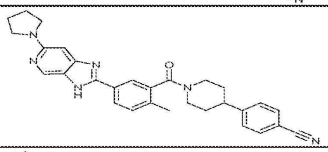
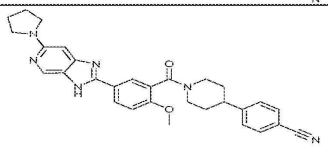
[2706]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
8		0.125
9		0.040
11		0.170
12		0.370
13		0.260
14		0.263
15		0.180
16		0.058

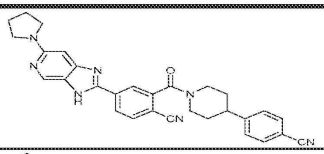
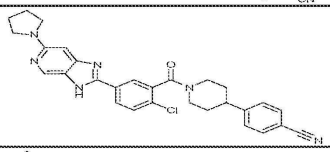
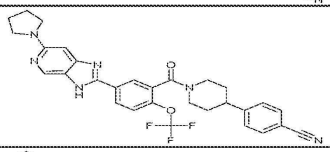
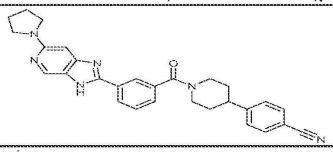
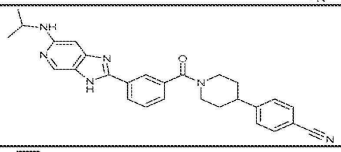
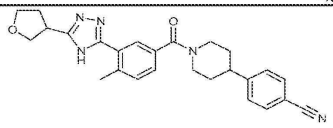
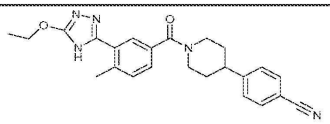
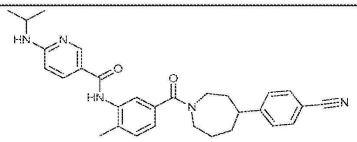
[2707]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
17		0.073
18		0.990
19		0.870
20		0.022
21		0.045
22		0.085
23		0.070
24		0.070

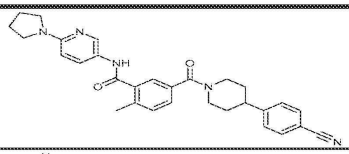
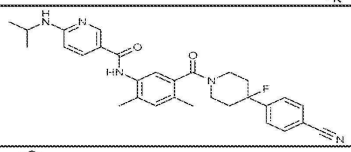
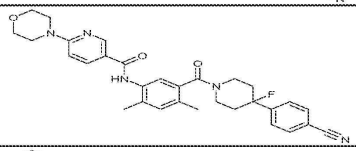
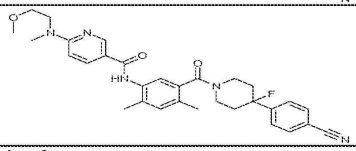
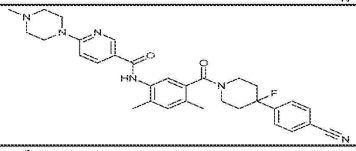
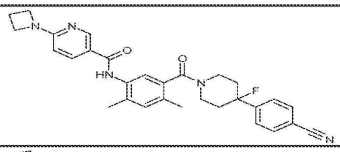
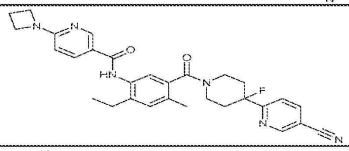
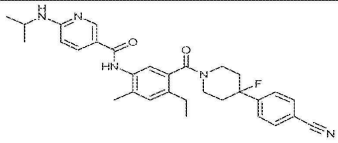
[2708]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
25		0.150
26		7.195
27		0.107
28		0.490
29		0.980
30		0.320
31		0.060
32		0.215

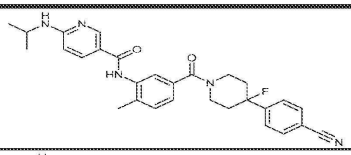
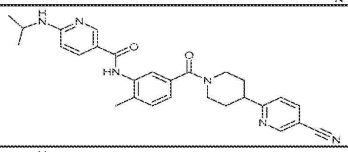
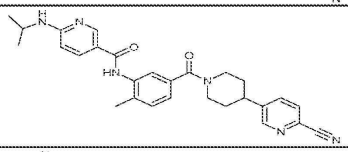
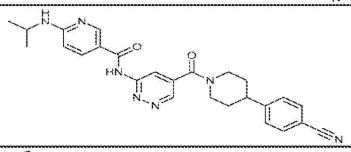
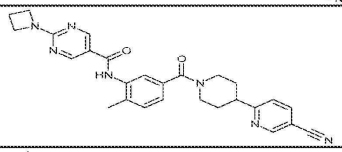
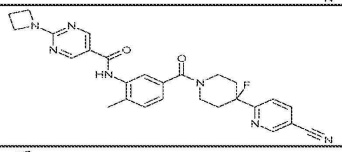
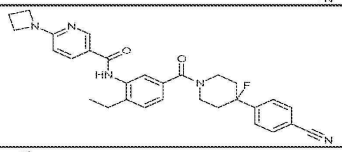
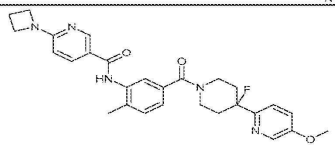
[2709]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
33		7.500
34		0.080
35		25.083
36		0.130
37		0.675
38		2.345
39		1.710
40		0.050

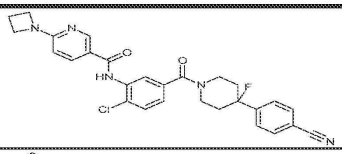
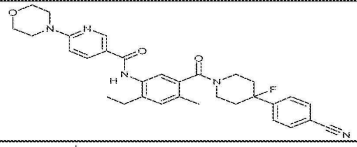
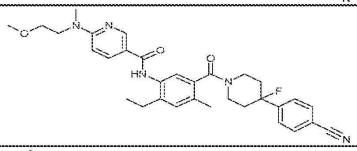
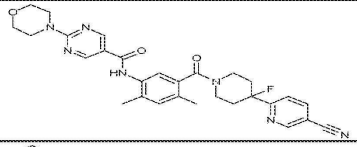
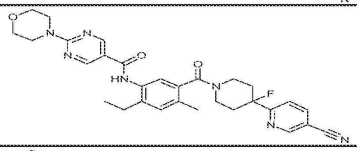
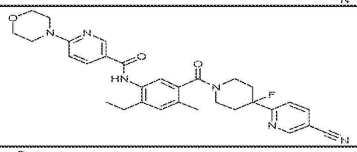
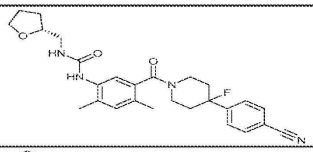
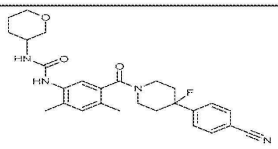
[2710]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
41		0.035
42		0.067
43		0.110
44		0.180
45		0.147
46		0.050
47		0.230
48		0.170

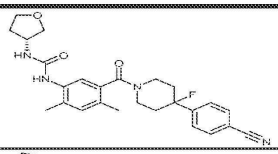
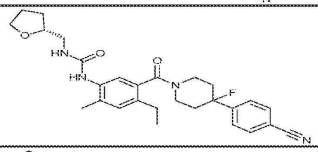
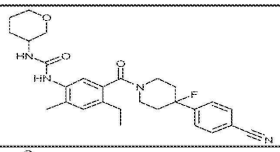
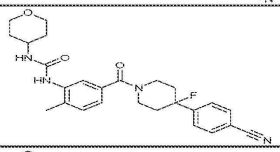
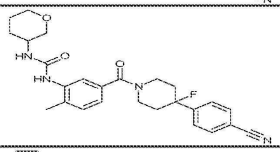
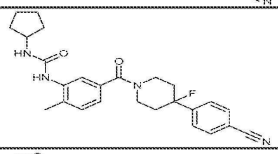
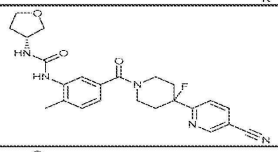
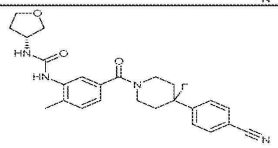
[2711]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
49		0.040
50		0.520
51		1.700
52		31.650
53		1.970
54		0.310
55		0.035
56		2.800

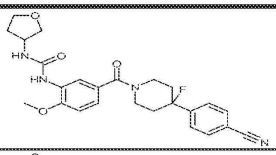
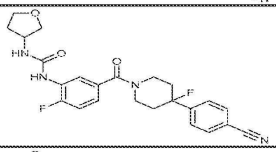
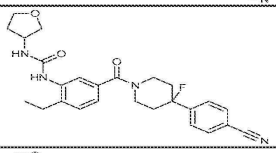
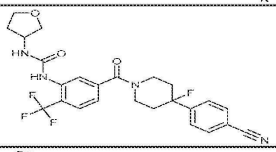
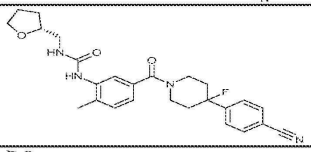
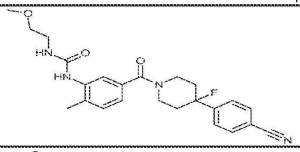
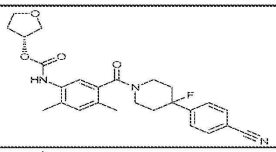
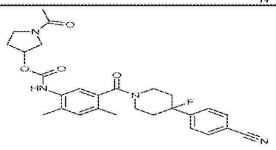
[2712]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
57		0.030
58		0.025
60		0.045
61		0.230
62		0.093
63		0.510
64		0.170
65		0.090

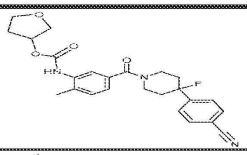
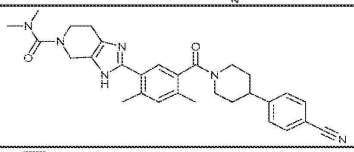
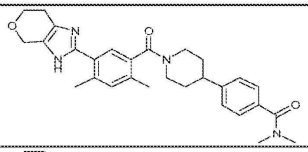
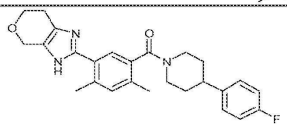
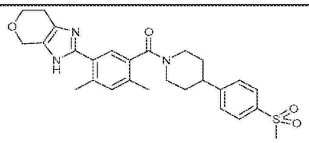
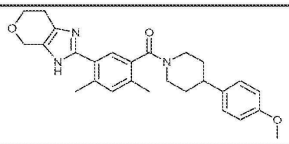
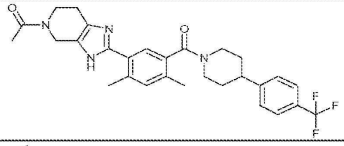
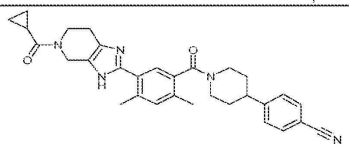
[2713]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
66		0.230
67		0.090
68		0.100
69		0.065
70		0.037
71		0.030
72		0.200
73		0.040

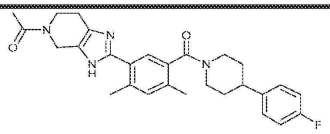
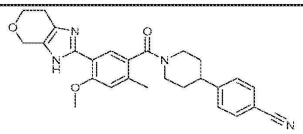
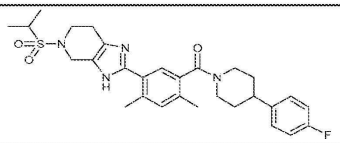
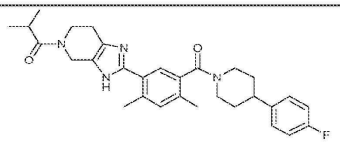
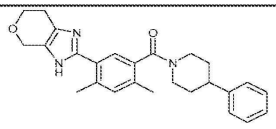
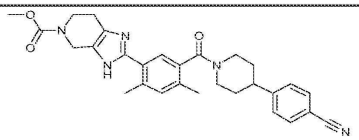
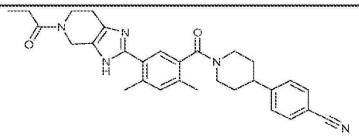
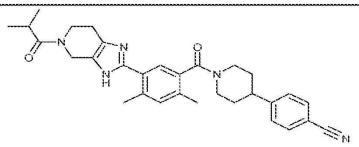
[2714]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
74		0.120
75		0.130
76		0.035
77		0.080
78		0.035
79		0.045
80		0.400
81		0.200

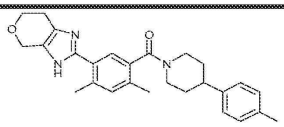
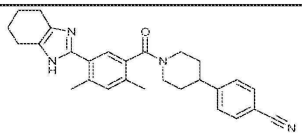
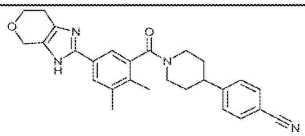
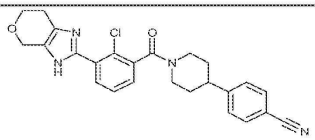
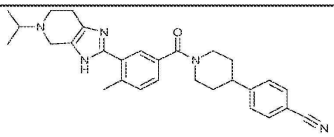
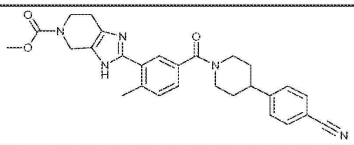
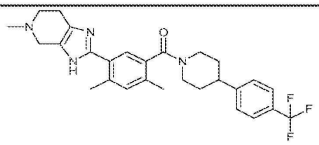
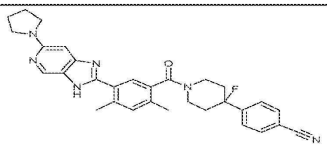
[2715]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
82		0.077
83		0.090
84		5.320
85		1.450
86		5.420
87		0.310
88		0.040
89		0.030

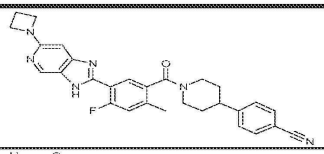
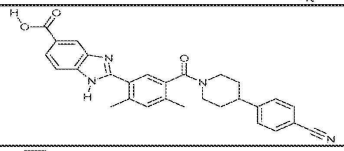
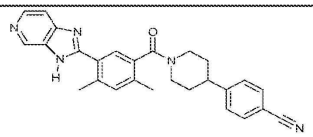
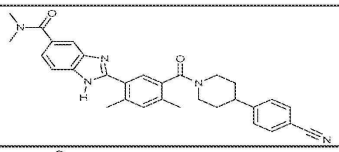
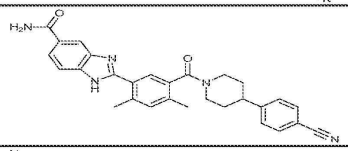
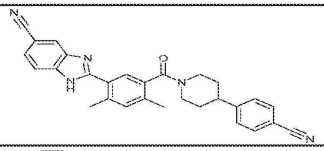
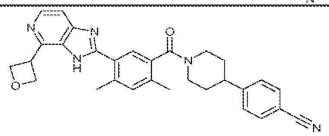
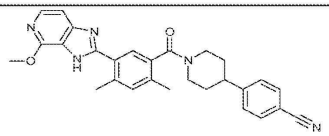
[2716]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
90		0.380
91		2.210
92		0.940
93		0.550
94		5.260
95		0.030
96		0.030
97		0.025

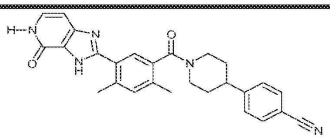
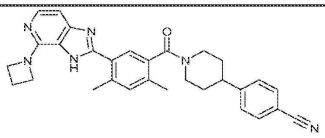
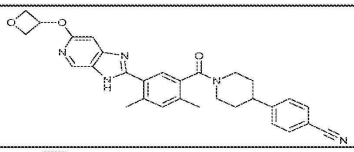
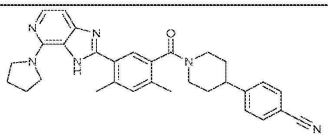
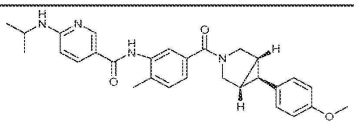
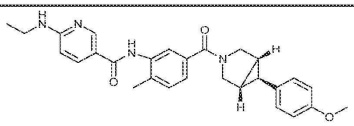
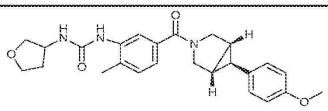
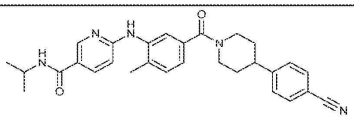
[2717]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
98		0.900
99		0.220
100		>50
101		>50
102		0.085
103		0.035
104		0.130
105		0.015

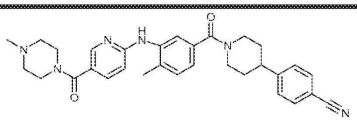
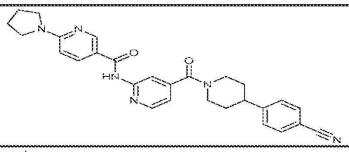
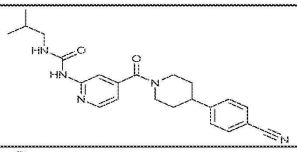
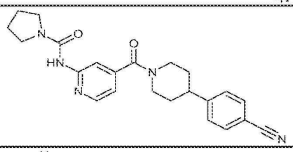
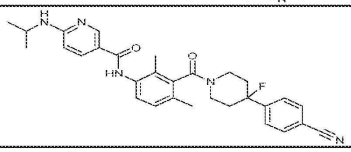
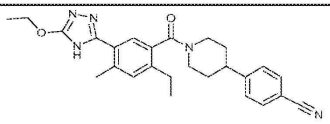
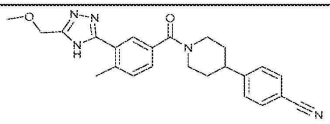
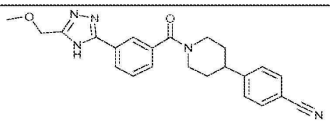
[2718]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
106		0.900
107		1.490
108		1.050
109		0.250
110		0.280
111		0.135
112		1.295
113		0.130

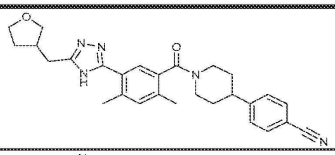
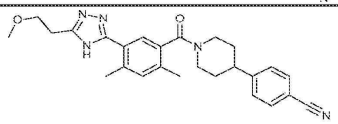
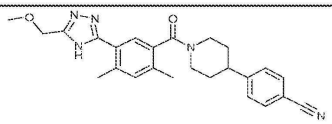
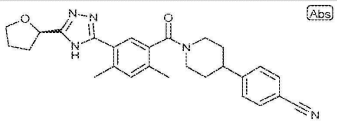
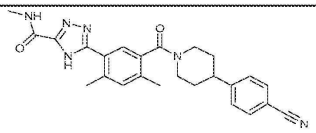
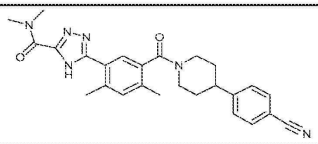
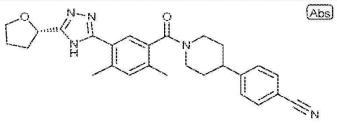
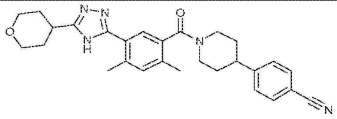
[2719]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
114		0.245
115		0.480
116		0.090
117		0.090
118		0.350
119		
120		0.460
121		2.300

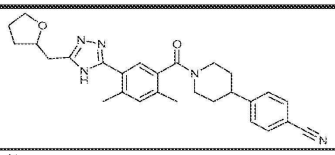
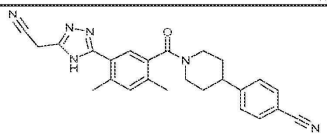
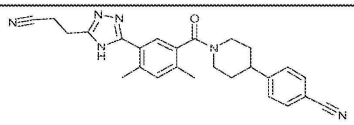
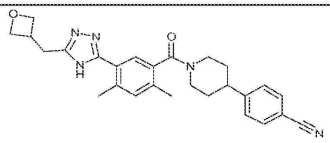
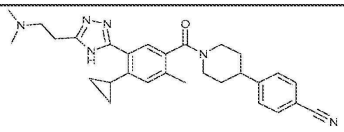
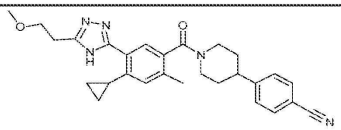
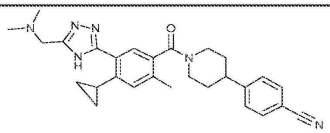
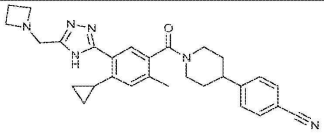
[2720]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
122		0.890
123		0.690
124		32.880
125		>50
126		>50
127		0.730
128		2.260
129		>50

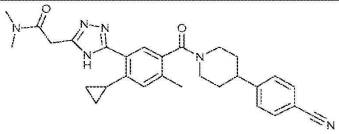
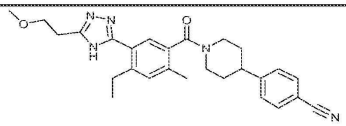
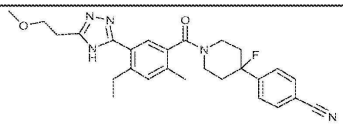
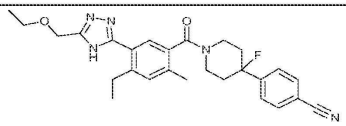
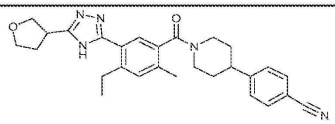
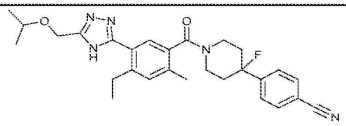
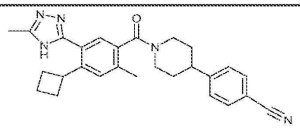
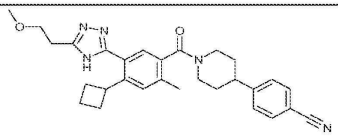
[2721]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
130		0.300
131		0.220
132		0.450
133		0.790
134		1.330
135		2.040
136		0.240
137		0.500

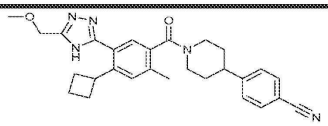
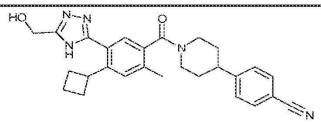
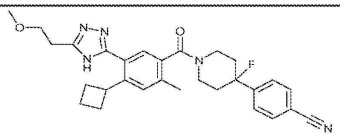
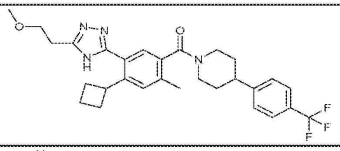
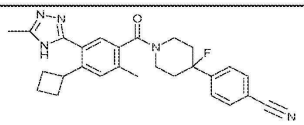
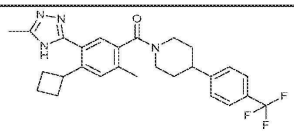
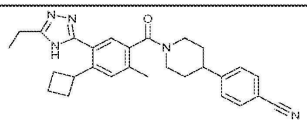
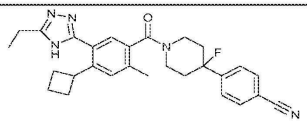
[2722]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
138		0.640
139		1.210
140		0.380
141		>50
142		0.175
143		0.140
144		0.320
145		0.820

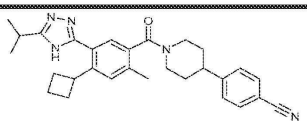
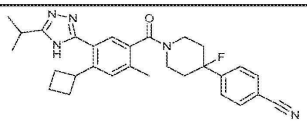
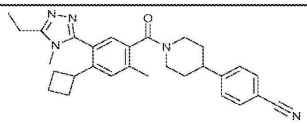
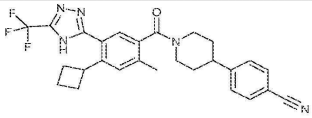
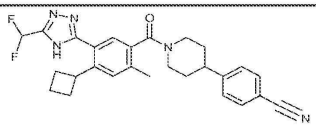
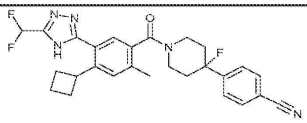
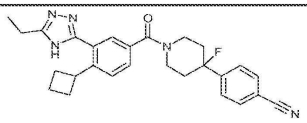
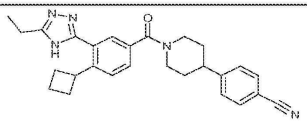
[2723]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
146		0.260
147		0.250
148		0.180
149		0.240
150		0.300
151		0.420
152		0.052
153		0.055

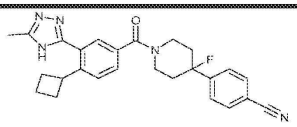
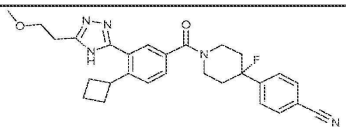
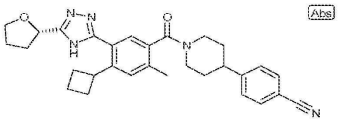
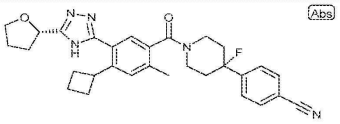
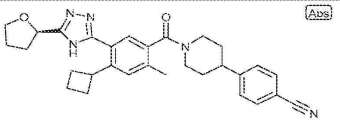
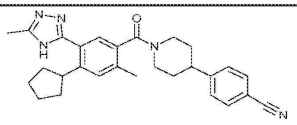
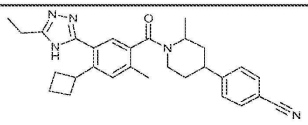
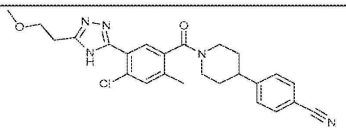
[2724]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
154		0.105
155		0.020
156		0.030
157		0.090
158		0.057
159		0.070
160		0.055
161		0.040

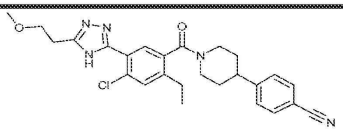
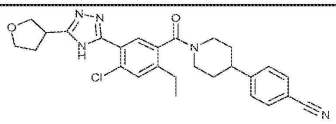
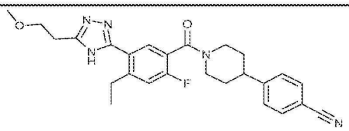
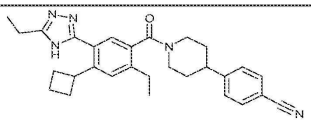
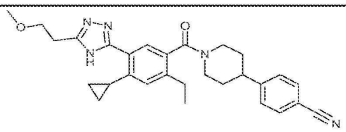
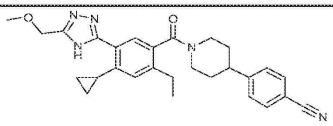
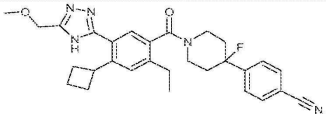
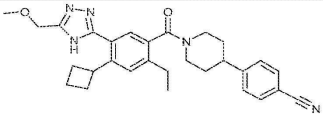
[2725]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
162		0.115
163		0.135
164		>50
165		1.000
166		0.160
167		0.125
168		0.060
169		0.090

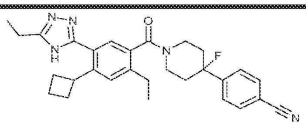
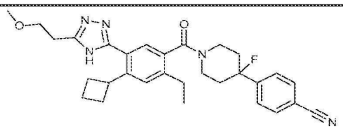
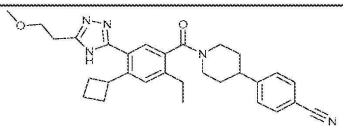
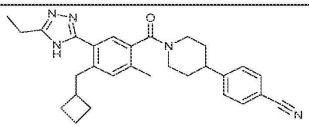
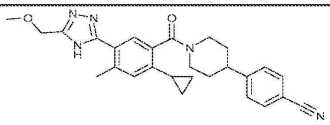
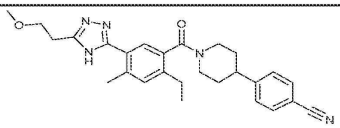
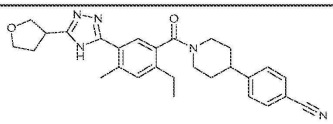
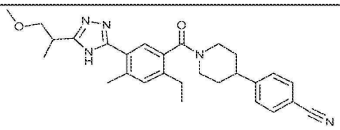
[2726]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
170		0.090
171		0.070
172		0.140
173		0.240
174		0.200
175		0.310
176		5.990
177		2.110

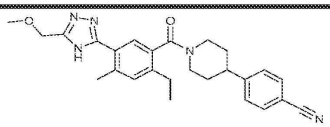
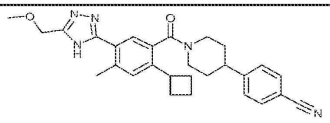
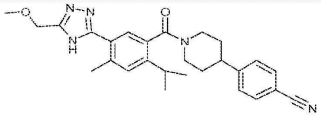
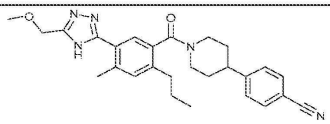
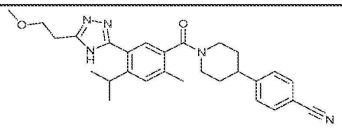
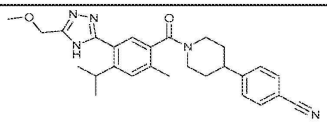
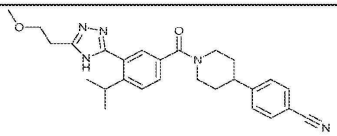
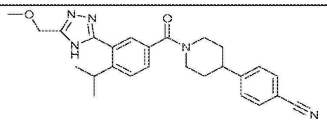
[2727]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
178		0.555
179		1.260
180		8.230
181		0.115
182		0.145
183		0.170
184		0.085
185		0.080

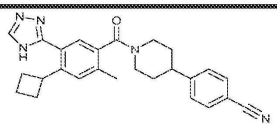
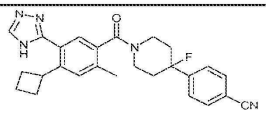
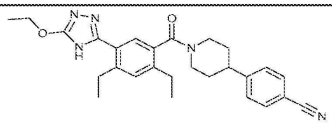
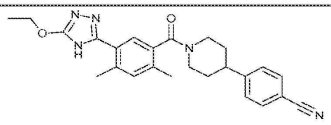
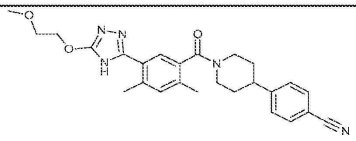
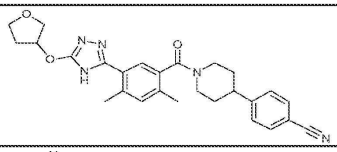
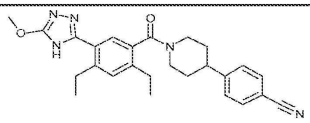
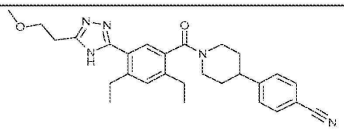
[2728]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
186		0.055
187		0.065
188		0.070
189		0.270
190		5.060
191		0.200
192		0.300
193		0.440

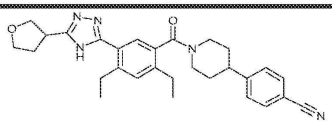
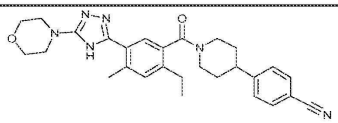
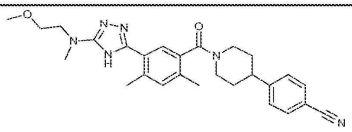
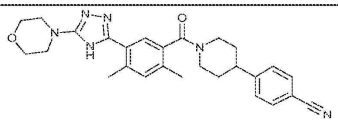
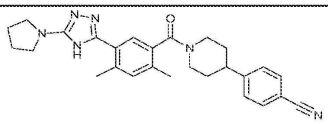
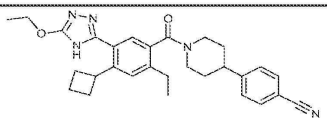
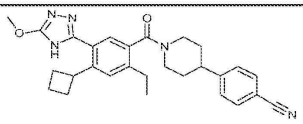
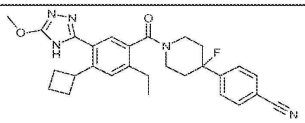
[2729]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
194		0.400
195		>50
196		>50
197		11.105
198		0.705
199		1.060
200		13.520
201		23.140

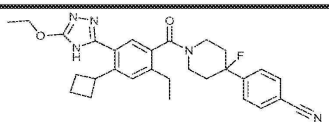
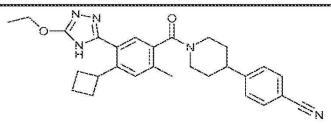
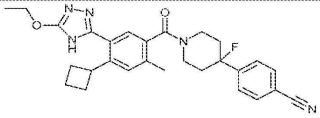
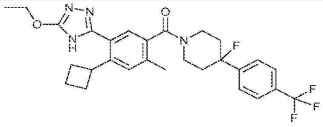
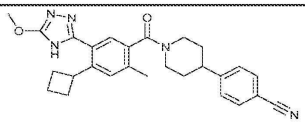
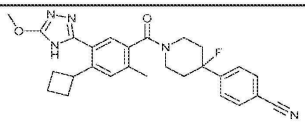
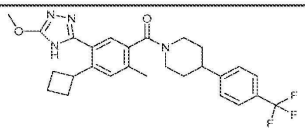
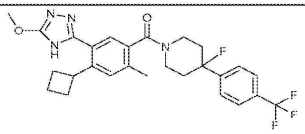
[2730]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
202		0.055
203		0.045
204		0.195
205		0.220
206		0.320
207		0.300
208		0.100
209		0.105

[2731]

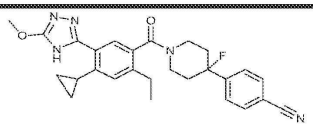
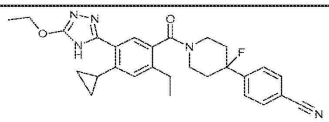
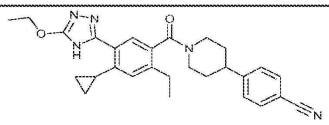
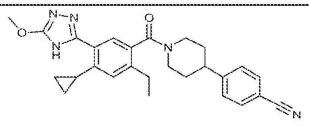
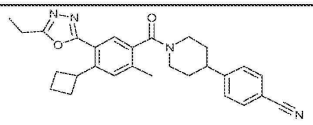
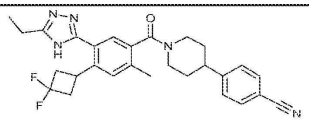
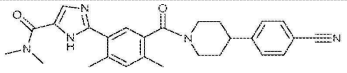
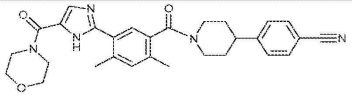
ID	구조	FASN IC50 (μM)
210		0.310
211		0.830
212		7.190
213		0.790
214		28.760
215		0.080
216		0.090
217		0.100

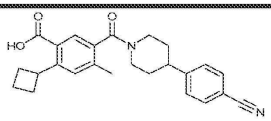
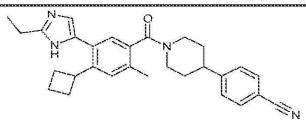
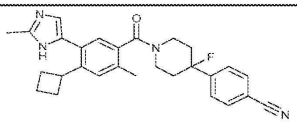
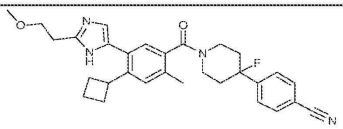
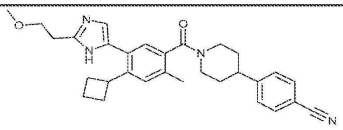
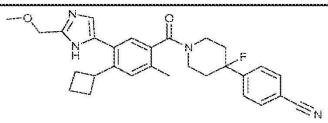
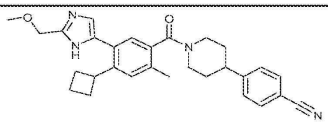
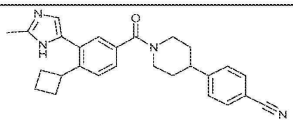
[2732]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
218		0.170
219		0.085
220		0.055
221		0.250
222		0.065
223		0.030
224		0.160
225		0.140

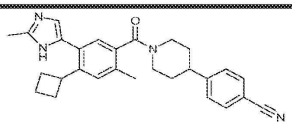
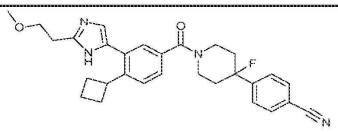
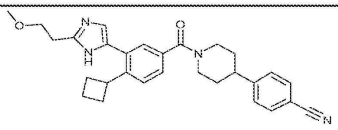
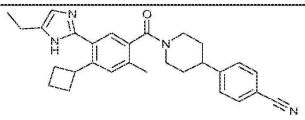
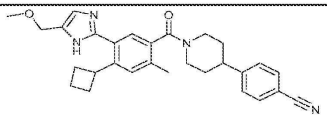
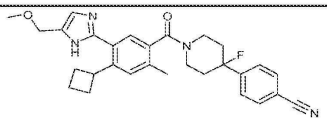
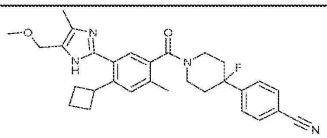
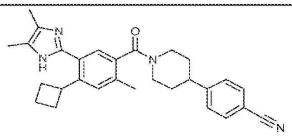
[2733]

[2734]

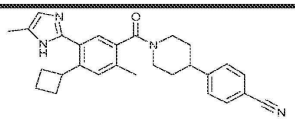
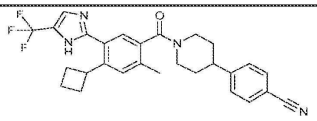
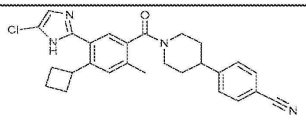
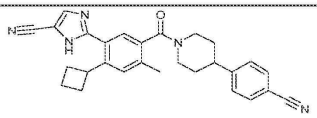
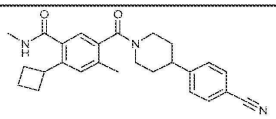
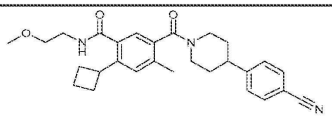
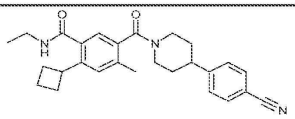
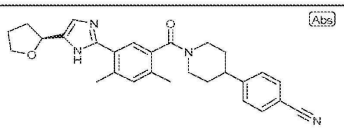
ID	구조	FASN IC50 (μM)
226		0.055
227		0.070
228		0.110
229		0.090
230		30.990
231		0.300
232		0.650
233		1.630

ID	구조	FASN IC50 (μM)
234		>50
235		0.030
236		0.060
237		0.080
238		0.100
239		0.050
240		0.050
241		0.120

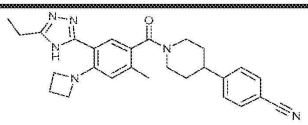
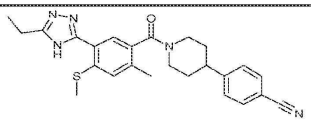
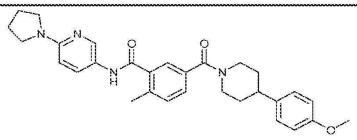
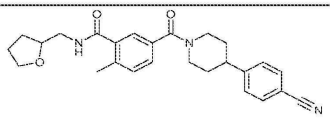
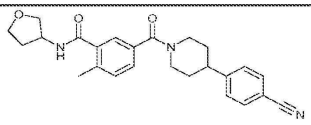
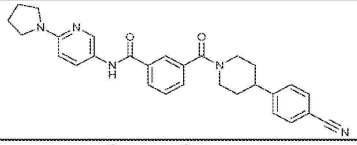
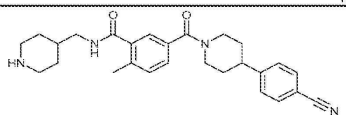
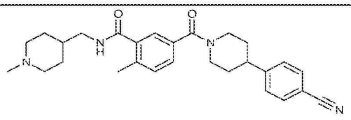
[2735]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
242		0.050
243		0.120
244		0.220
245		0.020
246		0.050
247		0.020
248		0.060
249		0.070

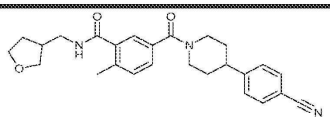
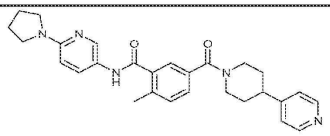
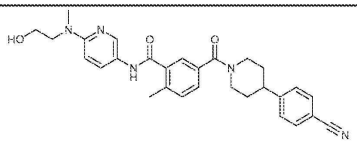
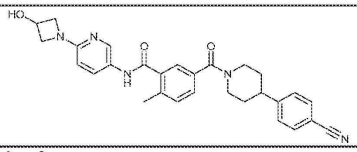
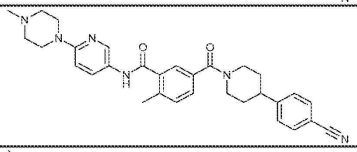
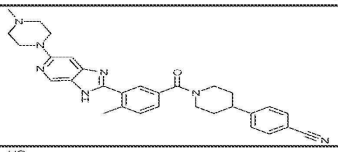
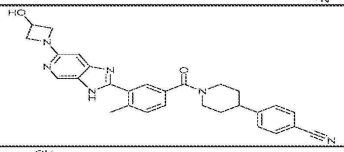
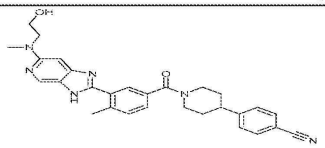
[2736]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
250		0.030
251		0.580
252		0.180
253		0.090
254		0.090
255		0.410
256		0.090
257		0.580

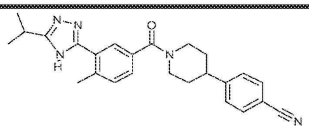
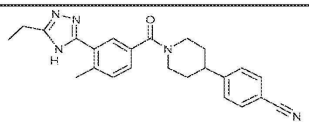
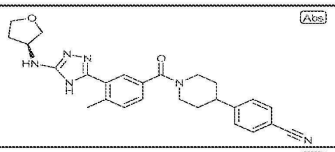
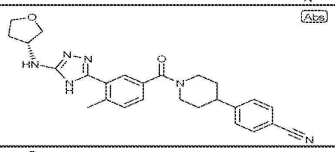
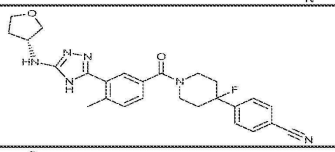
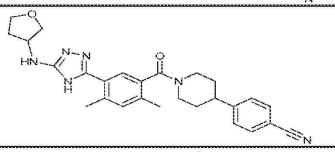
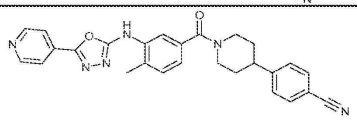
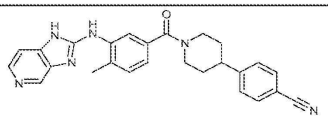
[2737]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
258		0.150
259		1.330
260		3.500
261		21.750
262		5.343
263		0.250
264		>50
265		>50

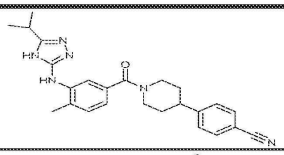
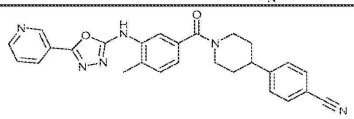
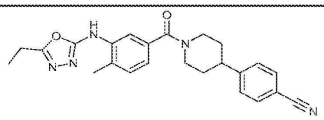
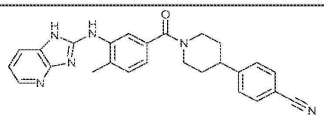
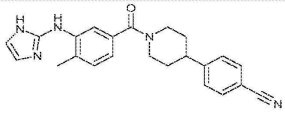
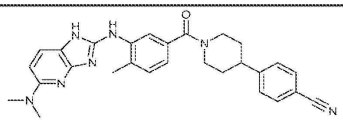
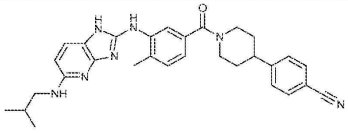
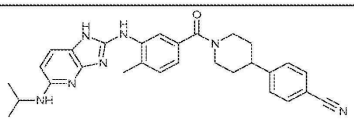
[2738]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
266		>50
267		30.260
268		0.390
269		1.350
270		1.980
271		0.520
272		0.300
273		0.060

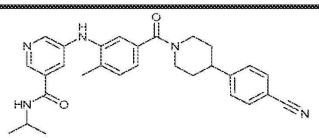
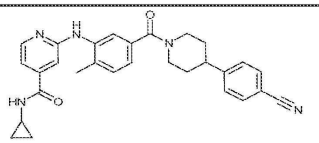
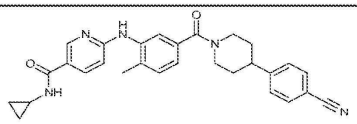
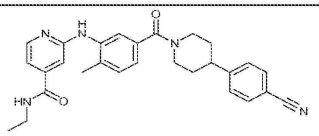
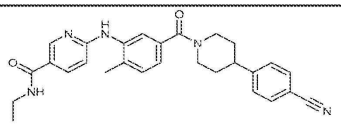
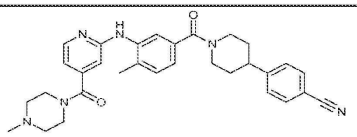
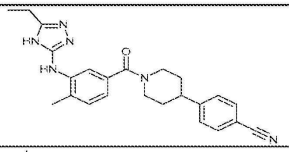
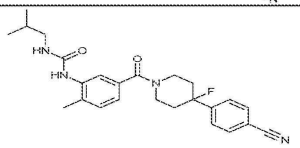
[2739]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
274		2.345
275		2.245
276		9.060
277		11.680
278		1.750
279		0.330
280		0.700
281		42.300

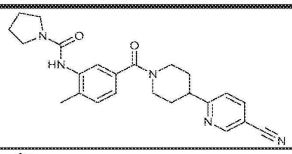
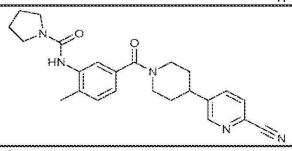
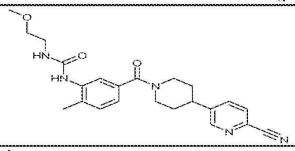
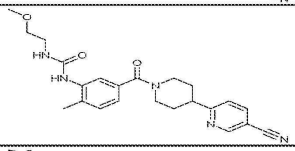
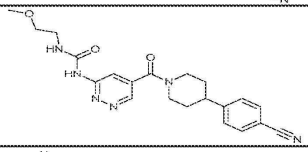
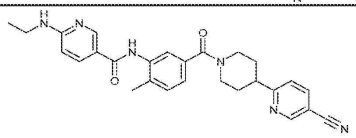
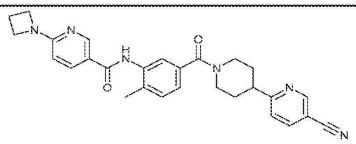
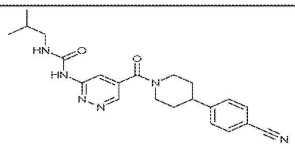
[2740]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
282		30.090
283		1.000
284		1.005
285		>50
286		>50
287		>50
288		
289		32.733

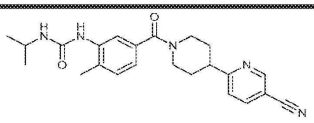
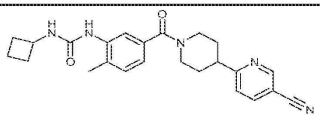
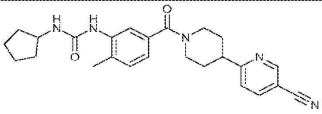
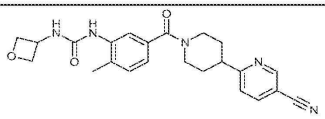
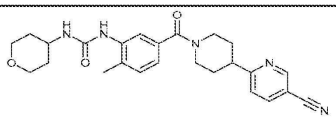
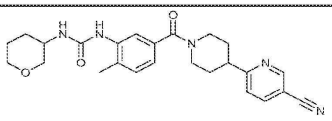
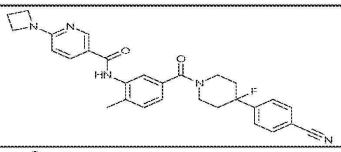
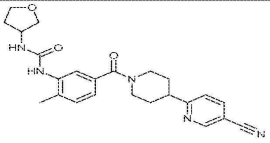
[2741]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
290		0.470
291		0.370
292		0.270
293		1.080
294		
295		3.820
296		3.250
297		0.025

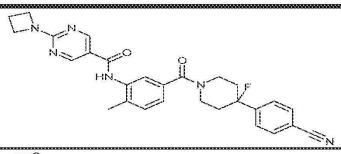
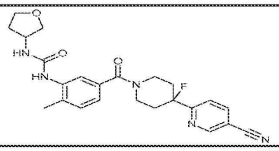
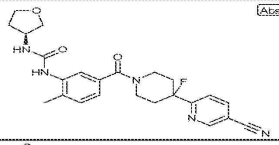
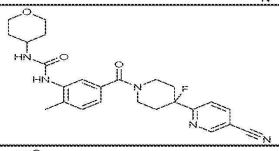
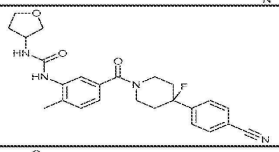
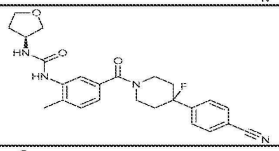
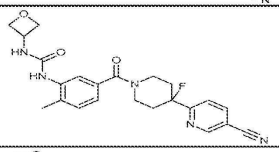
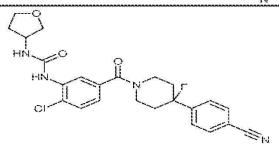
[2742]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
298		
299		
300		
301		
302		>50
303		
304		0.680
305		>50

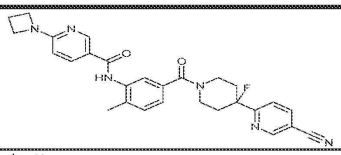
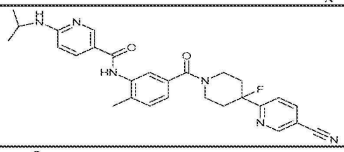
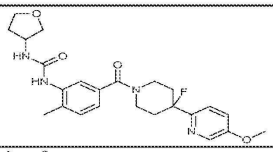
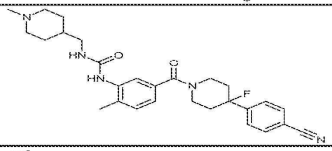
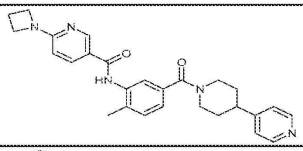
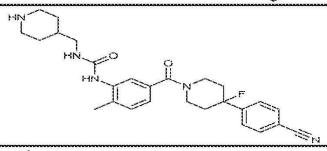
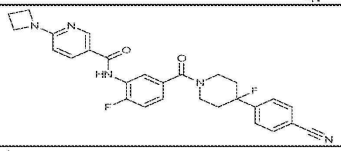
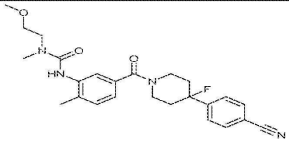
[2743]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
306		2.900
307		5.360
308		2.750
309		
310		8.780
311		
312		0.025
313		1.630

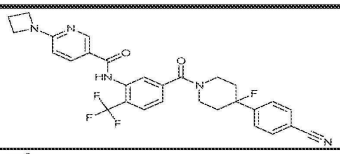
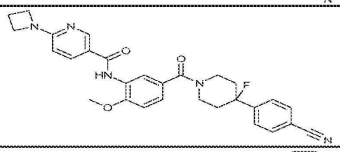
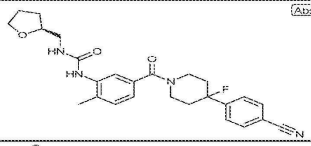
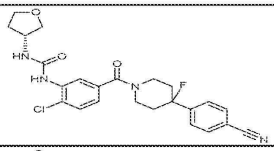
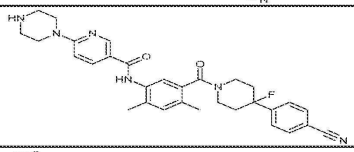
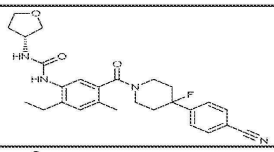
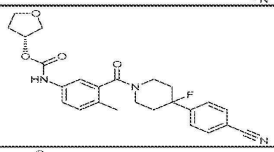
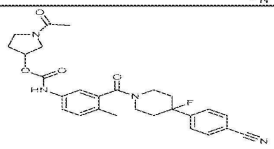
[2744]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
314		0.047
315		0.267
316		0.690
317		1.170
318		0.037
319		0.195
320		1.020
321		0.030

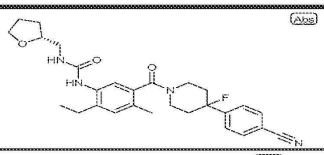
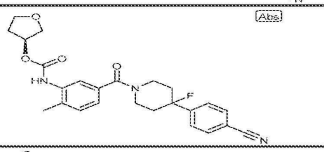
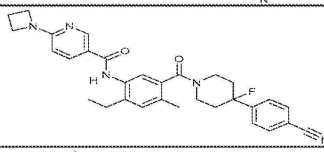
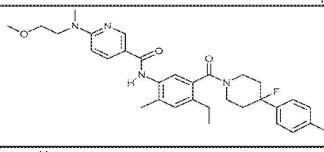
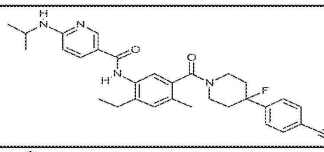
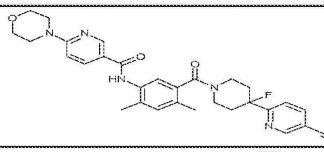
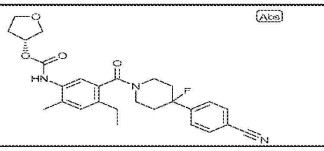
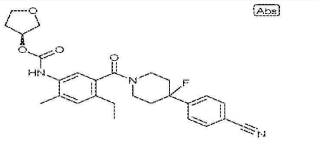
[2745]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
322		0.180
323		0.360
324		1.175
325		0.340
326		2.750
327		0.610
328		0.220
329		8.870

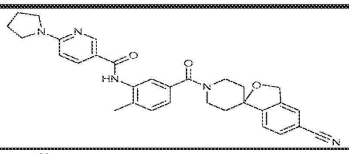
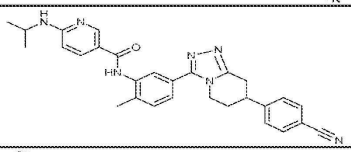
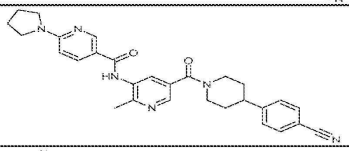
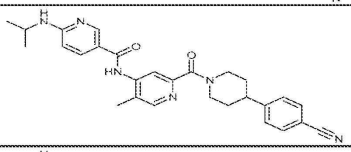
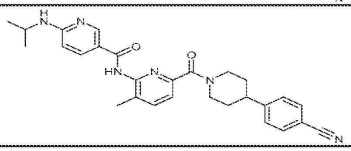
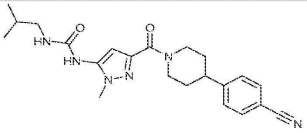
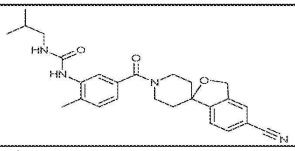
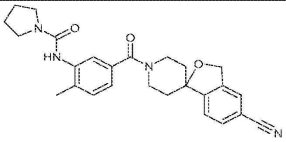
[2746]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
330		0.120
331		0.085
332		0.050
333		
334		0.140
335		0.490
336		0.420
337		0.165

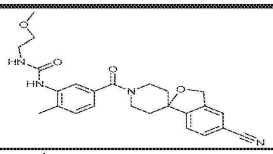
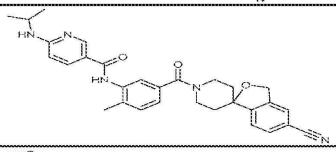
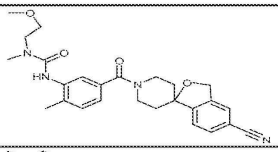
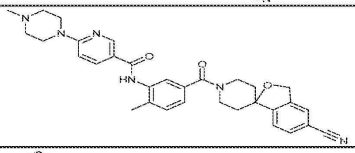
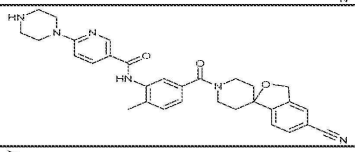
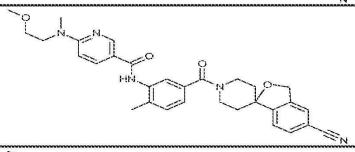
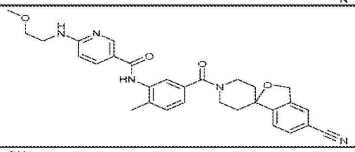
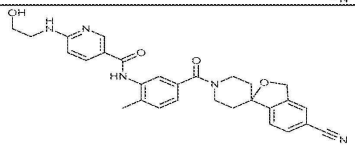
[2747]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
338		0.035
339		0.093
340		0.080
341		0.085
342		0.090
343		0.600
344		0.250
345		0.140

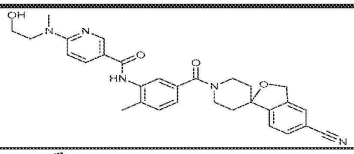
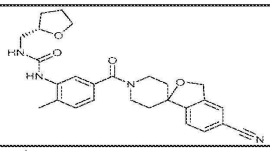
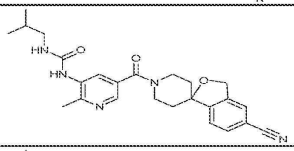
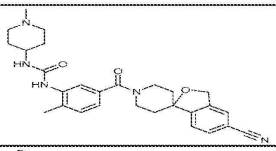
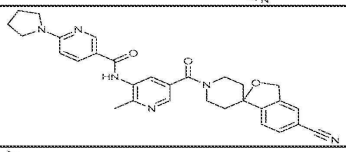
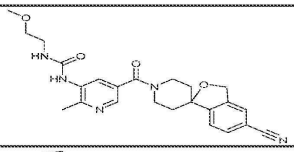
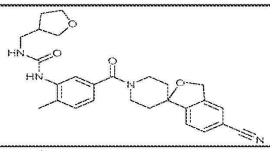
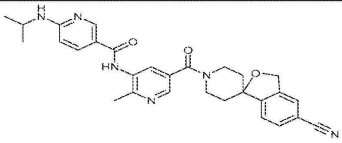
[2748]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
346		0.330
347		0.300
348		0.455
349		>50
350		32.600
351		>50
352		0.880
353		18.500

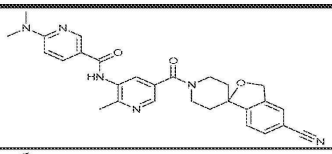
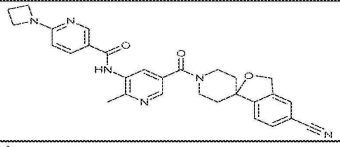
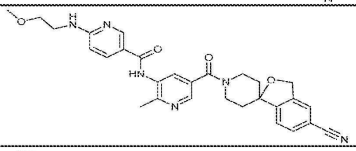
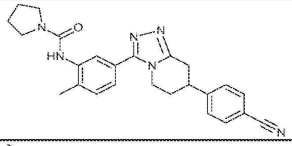
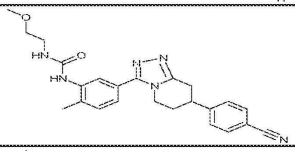
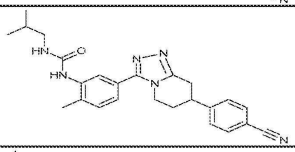
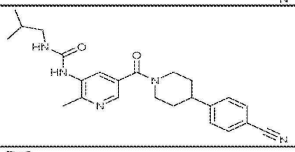
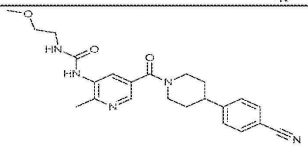
[2749]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
354		0.380
355		0.140
356		>50
357		0.230
358		0.805
359		0.105
360		0.280
361		0.360

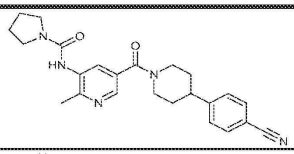
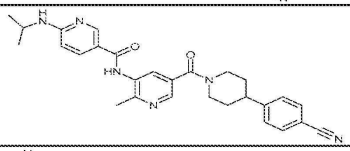
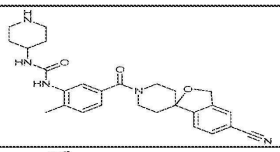
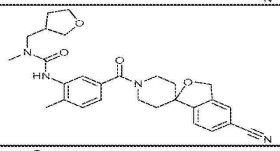
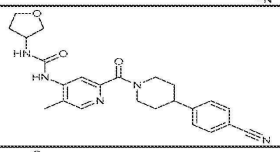
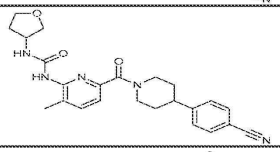
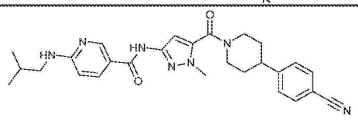
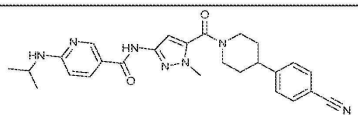
[2750]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
362		0.247
363		0.050
364		37.000
365		0.310
366		1.100
367		
368		0.310
369		7.150

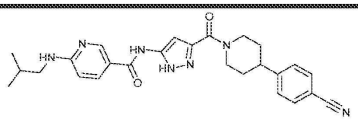
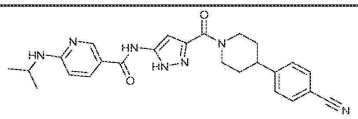
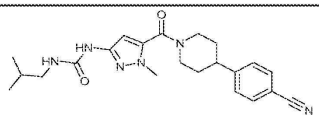
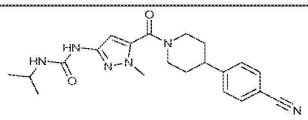
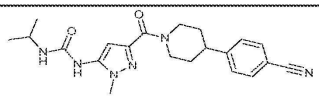
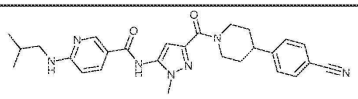
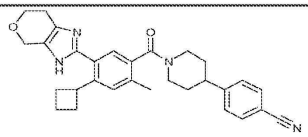
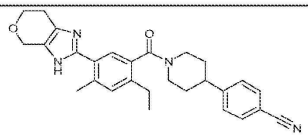
[2751]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
370		
371		
372		
373		>50
374		3.580
375		6.360
376		6.070
377		2.550

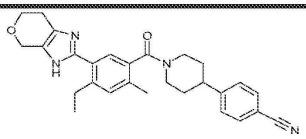
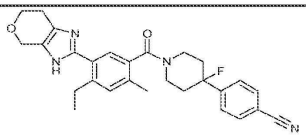
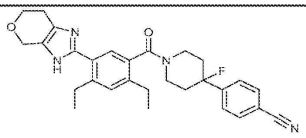
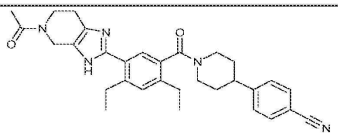
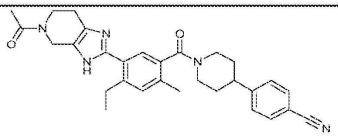
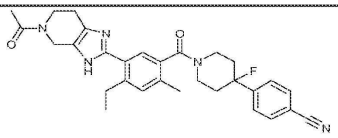
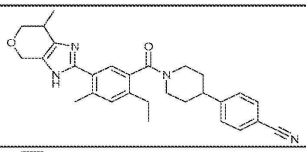
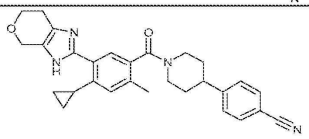
[2752]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
378		
379		0.705
380		0.420
381		>50
382		>50
383		>50
384		>50
385		8.867

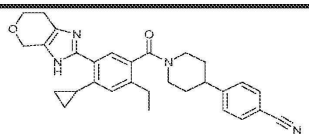
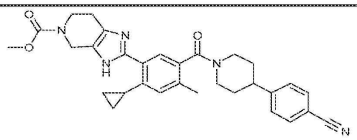
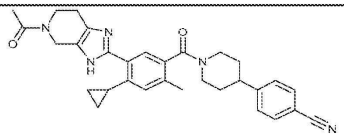
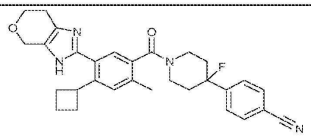
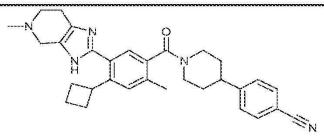
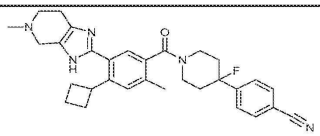
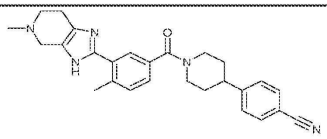
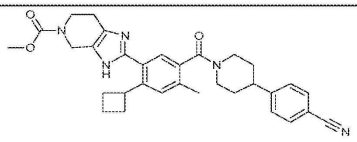
[2753]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
386		
387		>50
388		13.380
389		16.600
390		>50
391		>50
392		0.025
393		0.065

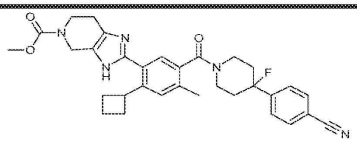
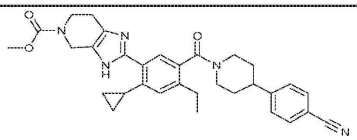
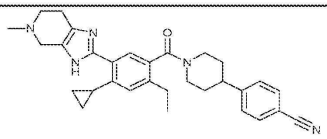
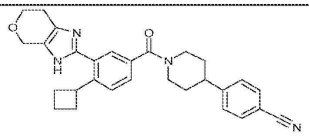
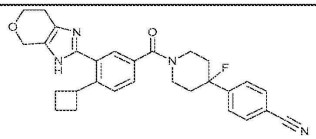
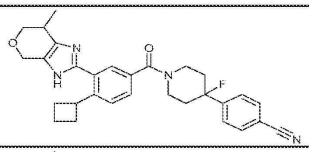
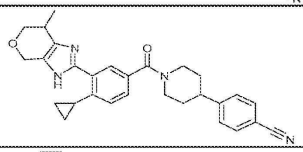
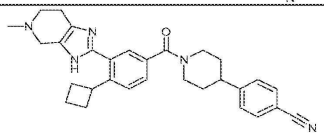
[2754]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
394		0.135
395		0.260
396		0.050
397		0.040
398		0.035
399		0.030
400		0.260
401		0.065

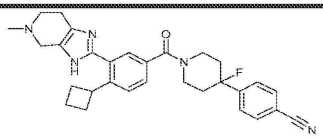
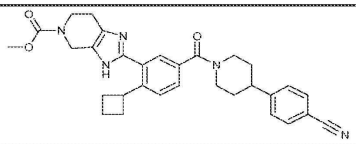
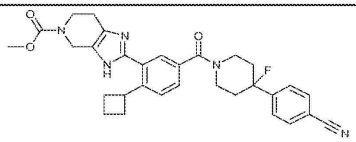
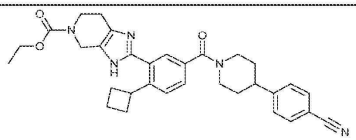
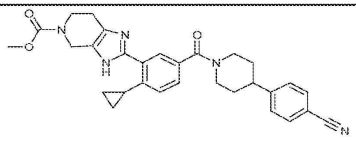
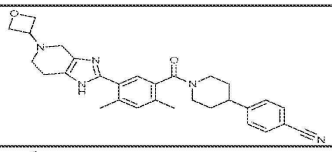
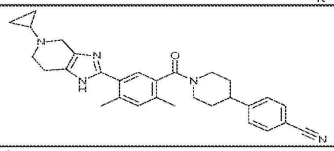
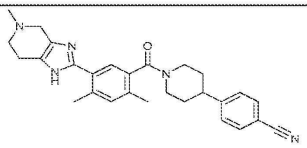
[2755]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
402		0.077
403		0.045
404		0.040
405		0.010
406		0.020
407		0.040
408		0.145
409		0.020

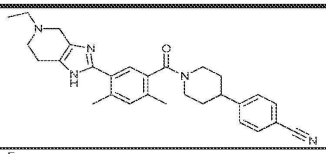
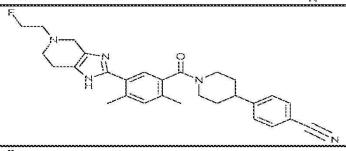
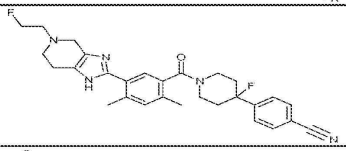
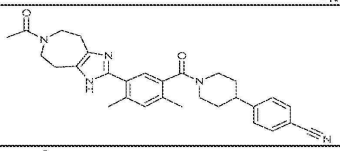
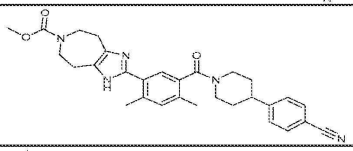
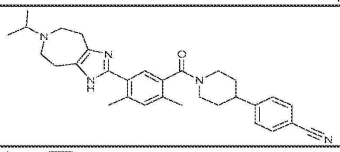
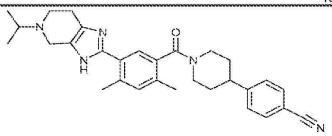
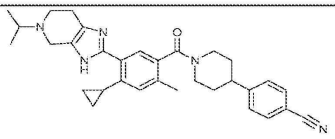
[2756]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
410		0.010
411		0.035
412		0.035
413		0.065
414		0.033
415		0.040
416		0.055
417		0.020

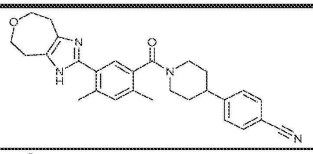
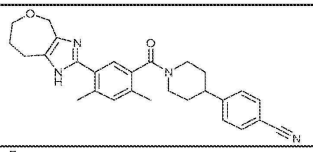
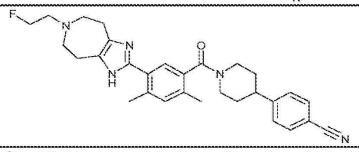
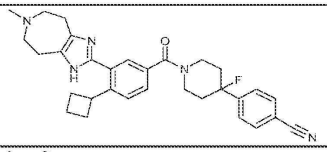
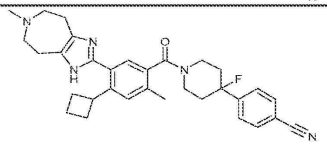
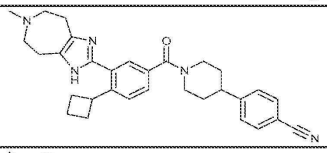
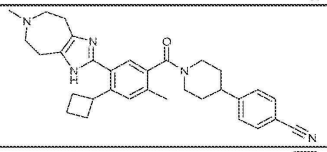
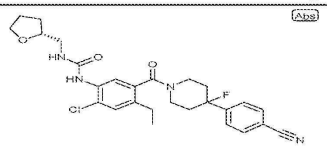
[2757]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
418		0.050
419		0.010
420		0.020
421		0.050
422		0.020
423		0.175
424		0.165
425		0.075

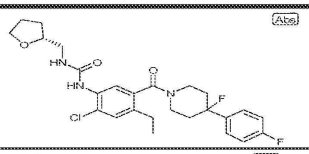
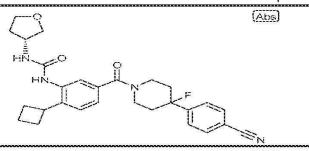
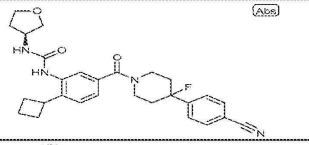
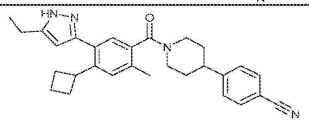
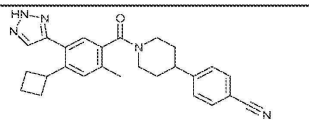
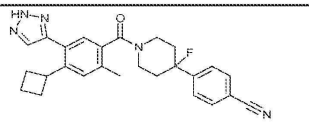
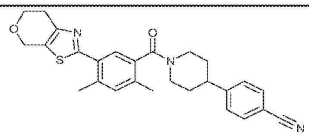
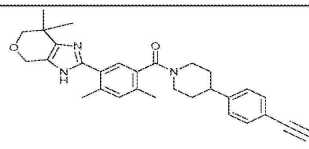
[2758]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
426		0.060
427		0.080
428		0.040
429		0.060
430		0.035
431		0.025
432		0.065
433		0.040

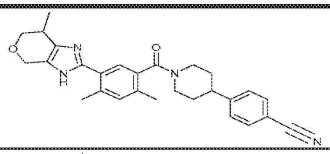
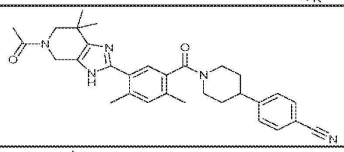
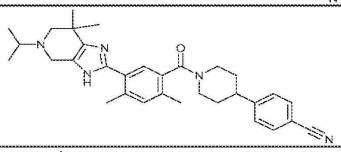
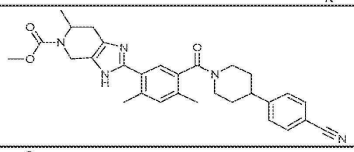
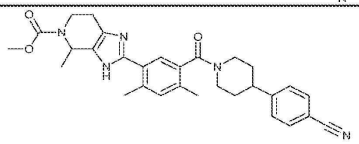
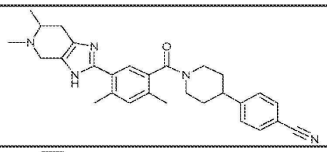
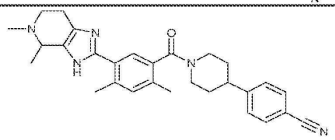
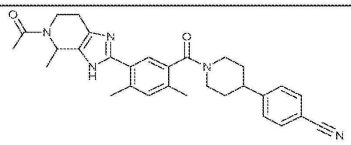
[2759]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
434		0.470
435		0.365
436		0.040
437		0.050
438		0.060
439		0.110
440		0.050
441		0.140

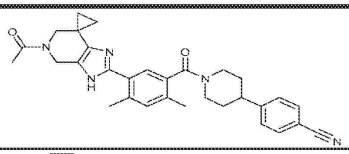
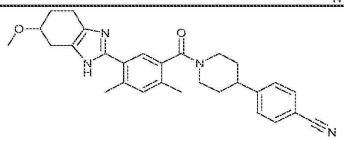
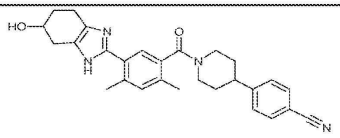
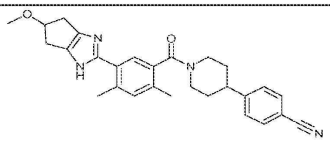
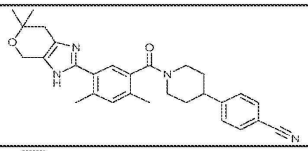
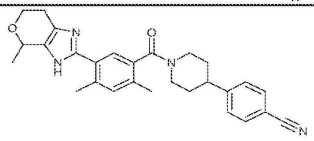
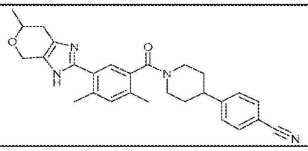
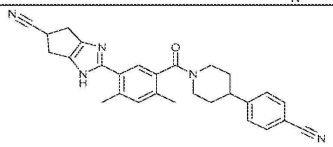
[2760]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
442		12.480
443		0.060
444		0.040
445		0.490
446		0.390
447		
448		10.610
449		0.135

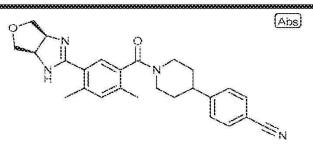
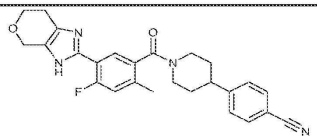
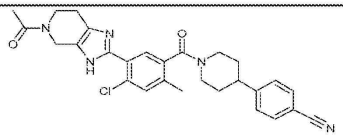
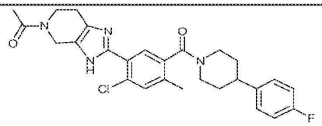
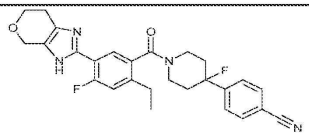
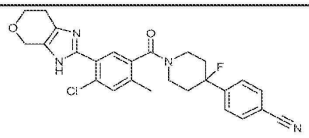
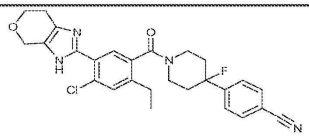
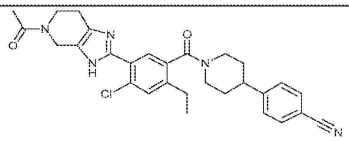
[2761]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
450		0.105
451		0.070
452		0.130
453		0.070
454		0.077
455		0.130
456		0.135
457		0.080

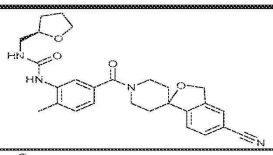
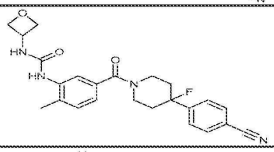
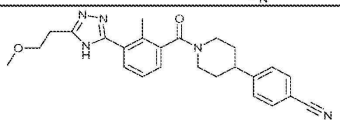
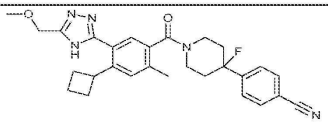
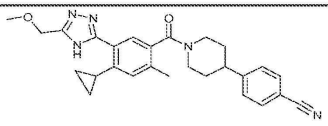
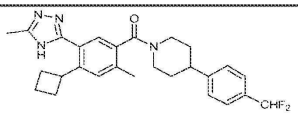
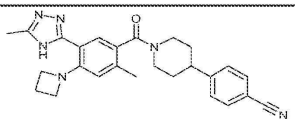
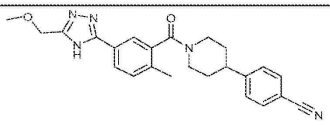
[2762]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
458		0.130
459		0.310
460		0.090
461		0.105
462		0.780
463		0.440
464		0.065
465		0.050

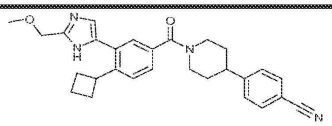
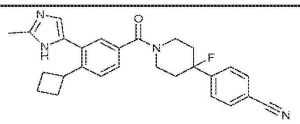
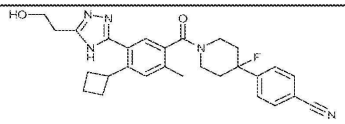
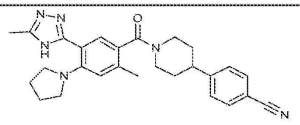
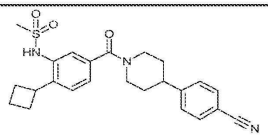
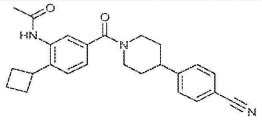
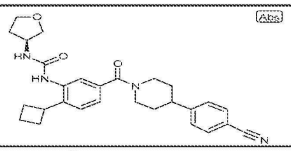
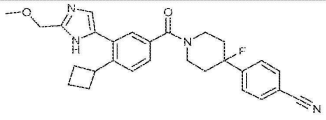
[2763]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
466		34.670
467		1.810
468		0.170
469		2.100
470		1.130
471		0.450
472		0.230
473		0.110

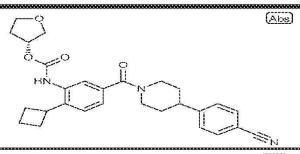
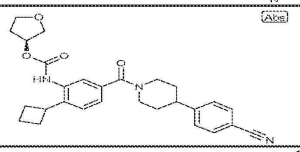
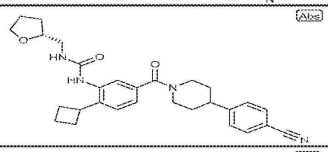
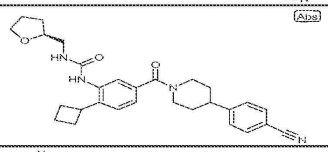
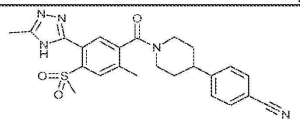
[2764]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
474		0.180
475		0.050
476		>50
477		0.130
478		0.420
479		0.110
480		0.180
481		21.240

[2765]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
482		0.240
483		0.100
484		0.070
485		0.130
486		0.540
487		0.380
488		0.030
489		0.180

[2766]

ID	구조	FASN IC50 (μM)
490		0.090
491		0.070
492		0.030
493		0.090
494		>50

[2767]

도면

도면1