



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년03월04일
(11) 등록번호 10-0809569
(24) 등록일자 2008년02월26일

(51) Int. Cl.

A61K 31/423 (2006.01) C07D 209/00 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-7025160(분할)

(22) 출원일자 2006년11월29일

심사청구일자 2007년09월03일

번역문제출일자 2006년11월29일

(65) 공개번호 10-2006-0130271

(43) 공개일자 2006년12월18일

(62) 원출원 특허 10-2004-7004720

원출원일자 2004년03월30일

심사청구일자 2004년08월12일

(86) 국제출원번호 PCT/US2002/031308

국제출원일자 2002년09월30일

(87) 국제공개번호 WO 2003/028650

국제공개일자 2003년04월10일

(30) 우선권주장

60/326,754 2001년10월02일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO 96/13262 A1

US 4,254,127 A

전체 청구항 수 : 총 16 항

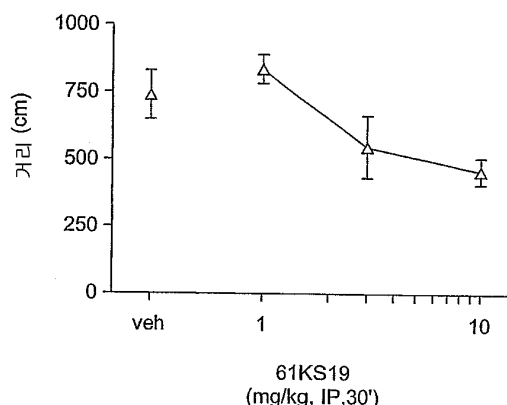
심사관 : 김은희

(54) 무스카린 제제로서 벤즈이미다졸리딘 유도체

(57) 요약

본 발명은 뇌에서의 아세틸콜린 신호화 또는 효과를 증가시키는 벤즈이미다졸리딘 유도체 화합물, 및 고도의 선택성을 가지는 무스카린 작용제, 특히 M₁ 및/또는 M₂ 수용체 서브타입에 대하여 고도의 선택성을 가지는 무스카린 작용제, 이를 포함하는 약학적 조성물, 및 이들 화합물을 이용하는 정신병의 치료 방법을 개시한다.

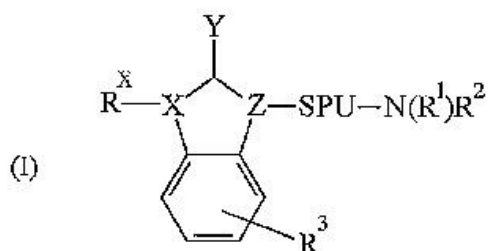
대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

하기 식(I)의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염:



상기 식에서,

X 는 C이고;

Z 는 N이고;

Y 는 =O, 및 =S로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

SPU 는 Z 와 N 사이에 거리(d)를 제공하는 스페이서 단위체(spacer unit)이고,

여기서, $-SPU-$ 는 $-(CR^6R^7)_n-A-$ 이고, 상기 식에서 n 은 2, 3, 4, 또는 5이고, A 는 부재 상태이거나 $-C_{3-8}-$ 사이클로알킬이고;

N 은 R^1 및 R^2 와 함께, 피페리딘, 및 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 사이클 고리를 형성하고,

여기서, 상기 헤테로사이클 고리는 하나 이상의 치환기 R^4 로 치환되며, 상기 하나 이상의 치환기 R^4 는 각각 치환기 R^5 로 치환되거나 치환되지 않는 C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{1-8} -알콕시, C_{1-8} -알킬리덴, C_{2-8} -알케닐, 및 C_{2-8} -알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

상기 치환기 R^4 중 적어도 하나는, 각각 치환기 R^5 로 치환되거나 치환되지 않는 C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{1-8} -알콕시, 및 C_{1-8} -알킬리덴으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 R^4 이고;

R^5 는 수소, 하이드록시, C_{1-8} -알킬, C_{1-8} -알콕시, C_{3-8} -사이클로알킬, 및 C_{2-8} -알케닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^X 는 부재 상태이거나, 또는 수소 및 C_{1-8} -알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3 은 0-4회 존재할 수 있고, 할로젠, 하이드록시, C_{1-8} -알킬, 및 C_{1-8} -알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고;

R^6 및 R^7 은 각각 수소, 하이드록시 및 C_{1-8} -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택됨.

청구항 2

제1항에 있어서,

$-Y$ 가 =O인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

$N(R^1)R^2$ 가 적어도 하나의 치환기 R^4 를 2번 위치에 가지는 피페리딘, 적어도 하나의 치환기 R^4 를 3번 위치에 가지는 피페리딘, 및 적어도 하나의 치환기 R^4 를 4번 위치에 가지는 피페리딘으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

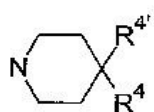
제3항에 있어서,

$N(R^1)R^2$ 가 적어도 하나의 치환기 R^4 를 4번 위치에 가지는 피페리딘인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

$N(R^1)R^2$ 가 하기 식을 가지는 것을 특징으로 하는 화합물:



상기 식에서,

R^4 는 수소 및 각각 치환기 R^5 로 치환되거나 치환되지 않는 C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{1-8} -알콕시, C_{1-8} -알킬리덴, C_{2-8} -알케닐, 및 C_{2-8} -알킬닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

$R^{4'}$ 는 각각 치환기 R^5 로 치환되거나 치환되지 않는 C_{1-8} -알킬, C_{1-8} -알콕시, C_{3-8} -사이클로알킬, 및 C_{1-8} -알킬리덴으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^5 는 수소, 이드록시, C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, 및 C_{2-8} -알케닐로 이루어지는 군으로부터 선택됨.

청구항 6

제5항에 있어서,

R^4 가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 각각 치환기 R^5 로 치환되거나 치환되지 않는 C_{3-8} -알킬, C_{3-8} -알콕시, 및 C_{3-8} -알킬리덴으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 R^5 는 수소, 하이드록시, 및 C_{1-8} -알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

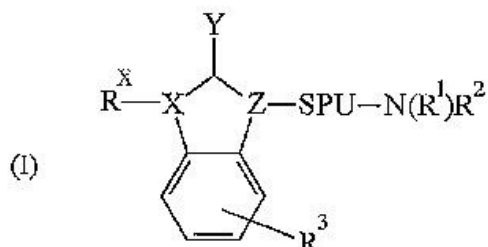
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 부틸, 펜틸, 프로필옥시, 및 3-(C_{1-8} -알킬)-부틸리덴으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

인지기능 손상(cognitive impairment), 건망증, 착란(confusion), 기억 상실, 주의력 결핍(attentional

deficit), 시각적 감지기능(visual perception) 결함, 우울증, 수면 장애, 정신병, 신경퇴행성 질병(neurodegenerative disease), 알츠하이머병, 파킨슨병, 정신분열증, 헌팅톤 무도병(Huntington's chorea), 프리데리치 조화운동불능증(Friederich's ataxia), 길스 드 라 토레테 증후군(Gilles de la Tourette's Syndrome), 다운 증후군, 피크병(Pick disease), 치매, 임상적 우울증(clinical depression), 노화-관련(age-related) 인지기능 저하증(age-related cognitive decline), 주의력 결핍성 질환, 유아 돌연사 증후군(sudden infant death syndrome), 및 안압 상승으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 인간의 정신 질병 또는 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 하기 식 (I)의 화합물:



상기 식에서,

X는 C이고;

Z는 N이고;

Y는 =O, 및 =S로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

SPU는 Z와 N 사이에 거리(d)를 제공하는 스페이서 단위체(spacer unit)이고,

여기서, -SPU-는 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{-A-}$ 이고, 상기 식에서 n 은 3이고, A는 부재 상태이고;

N은 R^1 및 R^2 와 함께, 피페리딘인 헤테로사이클 고리를 형성하고,

여기서, 상기 헤테로사이클 고리는 하나 이상의 치환기 R^4 로 치환되며, 상기 하나 이상의 치환기 R^4 는 각각 C_{1-8} -알킬로부터 독립적으로 선택되고;

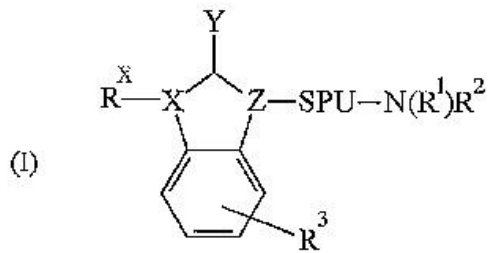
R^{X} 는 수소이고;

R^3 은 0회 존재하고,

R^6 및 R^7 은 각각 수소임.

청구항 10

하기 식 (I)의 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 인지기능 손상(cognitive impairment), 건망증, 착란(confusion), 기억 상실, 주의력 결핍(attentional deficit), 시각적 감지기능(visual perception) 결함, 우울증, 수면 장애, 정신병, 신경퇴행성 질병(neurodegenerative disease), 알츠하이머병, 파킨슨병, 정신분열증, 헌팅톤 무도병(Huntington's chorea), 프리데리치 조화운동불능증(Friederich's ataxia), 길스 드 라 토레테 증후군(Gilles de la Tourette's Syndrome), 다운 증후군, 피크병(Pick disease), 치매, 임상적 우울증(clinical depression), 노화-관련(age-related) 인지기능 저하증(age-related cognitive decline), 주의력 결핍성 질환, 유아 돌연사 증후군(sudden infant death syndrome), 및 안압 상승으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 인간의 정신 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하기 위한 조성물:



상기 식에서,

X는 C이고;

Z는 N이고;

Y는 =O, 및 =S로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

SPU는 Z와 N 사이에 거리(*d*)를 제공하는 스페이서 단위체(spacer unit)이고,

여기서, -SPU-는 $-(CR^6R^7)_n-A-$ 이고, 상기 식에서 *n*은 3이고, A는 부재 상태이고;

N은 R¹ 및 R²와 함께, 피페리딘인 헤테로사이클 고리를 형성하고,

여기서, 상기 헤테로사이클 고리는 하나 이상의 치환기 R⁴로 치환되며, 상기 하나 이상의 치환기 R⁴는 각각 C₁₋₈-알킬로부터 독립적으로 선택되고;

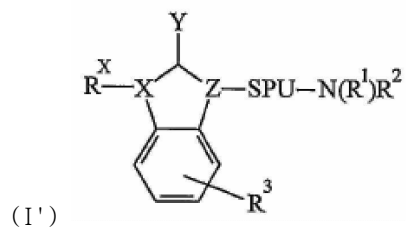
R^X는 수소이고;

R³은 0회 존재하고;

R⁶ 및 R⁷은 각각 수소임.

청구항 11

하기 식(I')의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염:



상기 식에서,

X는 0이고;

Z는 N이고;

Y는 =O, 및 =S로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

SPU는 Z와 N 사이에 거리(*d*)를 제공하는 스페이서 단위체(spacer unit)이고,

여기서, -SPU-는 $-(CR^6R^7)_n-A-$ 이고, 상기 식에서 *n*은 2, 3, 4, 또는 5이고, A는 부재 상태이거나 -C₃₋₈-사이클로알킬이고;

N은 R¹ 및 R²와 함께, 피페리딘, 및 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 사이클 고리를 형성하고,

여기서, 상기 헤테로사이클 고리는 하나 이상의 치환기 R^4 로 치환되며, 상기 하나 이상의 치환기 R^4 는 각각 치환기 R^5 로 치환되거나 치환되지 않는 C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{1-8} -알콕시, C_{1-8} -알킬리덴, C_{2-8} -알케닐, 및 C_{2-8} -알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

상기 치환기 R^4 중 적어도 하나는, 각각 치환기 R^5 로 치환되거나 치환되지 않는 C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{1-8} -알콕시, 및 C_{1-8} -알킬리덴으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 R^4 이고;

R^5 는 수소, 하이드록시, C_{1-8} -알킬, C_{1-8} -알콕시, C_{3-8} -사이클로알킬, 및 C_{2-8} -알케닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

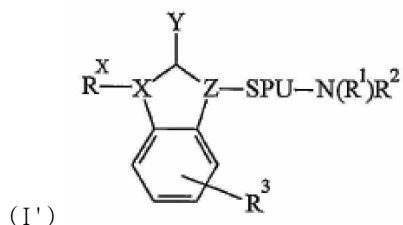
R^x 는 부재 상태이거나, 또는 수소 및 C_{1-8} -알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3 은 0-4회 존재할 수 있고, 할로젠, 하이드록시, C_{1-8} -알킬, 및 C_{1-8} -알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고;

R^6 및 R^7 은 각각 수소, 하이드록시, 및 C_{1-8} -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택됨.

청구항 12

하기 식 (I')의 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 인지기능 손상(cognitive impairment), 건망증, 착란(confusion), 기억 상실, 주의력 결핍(attentional deficit), 시각적 감지기능(visual perception) 결함, 우울증, 수면 장애, 정신병, 신경퇴행성 질병(neurodegenerative disease), 알츠하이머병, 파킨슨병, 정신분열증, 헌팅톤 무도병(Huntington's chorea), 프리데리치 조화운동불능증(Friederich's ataxia), 길스 드 라 토레테 증후군(Gilles de la Tourette's Syndrome), 다운 증후군, 피크병(Pick disease), 치매, 임상적 우울증(clinical depression), 노화-관련(age-related) 인지기능 저하증(age-related cognitive decline), 주의력 결핍성 질환, 유아 돌연사 증후군(sudden infant death syndrome), 및 안압 상승으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 인간의 정신 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하기 위한 조성물:



상기 식에서,

X는 O이고;

Z는 N이고;

Y는 =O, 및 =S로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

SPU는 Z와 N 사이에 거리(d)를 제공하는 스페이서 단위체(spacer unit)이고,

여기서, -SPU-는 $-(CR^6R^7)_n-A-$ 이고, 상기 식에서 n은 3이고, A는 부재 상태이고;

N은 R^1 및 R^2 와 함께, 피페리딘인 헤테로사이클 고리를 형성하고,

여기서, 상기 헤테로사이클 고리는 하나 이상의 치환기 R^4 로 치환되며, 상기 하나 이상의 치환기 R^4 는 각각 C_{1-8} -알킬로부터 독립적으로 선택되고;

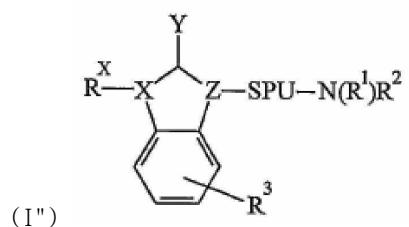
R^x 는 부재 상태이고;

R^3 은 0-4회 존재할 수 있고, 할로젠 및 G_6 -알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고;

R^6 및 R^7 은 각각 수소임.

청구항 13

하기 식(I'')의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염:



상기 식에서,

X는 N이고;

Z는 N이고;

Y는 =O, 및 =S로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

SPU는 Z와 N 사이에 거리(d)를 제공하는 스페이서 단위체(spacer unit)이고,

여기서, -SPU-는 $-(CR^6R^7)_n-A-$ 이고, 상기 식에서 n은 2, 3, 4, 또는 5이고, A는 부재 상태이거나 $-C_{3-8}-$ 사이클로알킬이고;

N은 R^1 및 R^2 와 함께, 피페리딘, 및 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 사이클 고리를 형성하고,

여기서, 상기 헤테로사이클 고리는 하나 이상의 치환기 R^4 로 치환되며, 상기 하나 이상의 치환기 R^4 는 각각 치환기 R^5 로 치환되거나 치환되지 않는 C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{1-8} -알콕시, C_{1-8} -알킬리덴, C_{2-8} -알케닐, 및 C_{2-8} -알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

상기 치환기 R^4 중 적어도 하나는, 각각 치환기 R^5 로 치환되거나 치환되지 않는 C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{1-8} -알콕시, 및 C_{1-8} -알킬리덴으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 R^4 이고;

R^5 는 수소, 하이드록시, C_{1-8} -알킬, C_{1-8} -알콕시, C_{3-8} -사이클로알킬, 및 C_{2-8} -알케닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^x 는 부재 상태이거나, 또는 수소, 및 G_8 -알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

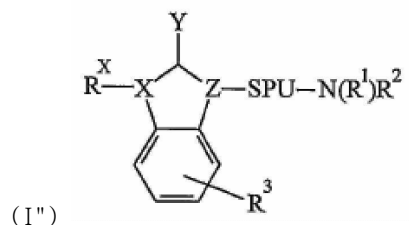
R^3 은 0-4회 존재할 수 있고, 할로젠, 하이드록시, C_{1-8} -알킬, 및 C_{1-8} -알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고;

R^6 및 R^7 은 각각 수소, 하이드록시, 및 G_8 -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택됨.

청구항 14

하기 식 (I'')의 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 인지기능 손상(cognitive impairment), 건망증, 착란(confusion), 기억 상실, 주의력 결핍(attentional deficit), 시각적 감지기능

(visual perception) 결함, 우울증, 수면 장애, 정신병, 신경퇴행성 질병(neurodegenerative disease), 알츠하이머병, 파킨슨병, 정신분열증, 헌팅톤 무도병(Huntington's chorea), 프리데리치 조화운동불능증(Friederich's ataxia), 길스 드 라 토레테 증후군(Gilles de la Tourette's Syndrome), 다운 증후군, 피크병(Pick disease), 치매, 임상적 우울증(clinical depression), 노화-관련(age-related) 인지기능 저하증(age-related cognitive decline), 주의력 결핍성 질환, 유아 돌연사 증후군(sudden infant death syndrome), 및 안압 상승으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 인간의 정신 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하기 위한 조성물:



상기 식에서,

X는 N이고;

Z는 N이고;

Y는 =O, 및 =S로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

SPU는 Z와 N 사이에 거리(d)를 제공하는 스페이서 단위체(spacer unit)이고,

여기서, -SPU-는 $-(CR^6R^7)_n-A-$ 이고, 상기 식에서 n 은 3이고, A는 부재 상태이고;

N은 R^1 및 R^2 와 함께, 피페리딘인 헤테로사이클 고리를 형성하고,

여기서, 상기 헤테로사이클 고리는 하나 이상의 치환기 R^4 로 치환되며, 상기 하나 이상의 치환기 R^4 는 각각 치환기 R^5 로 치환되거나 치환되지 않는 C₈-알킬 및 C₁₋₈-알킬리텐으로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

R^5 는 수소 및 C₁₋₈-알킬로부터 선택되고;

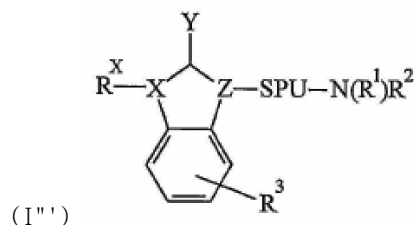
R^X 는 수소 및 C₁₋₈-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3 은 0회 존재하고;

R^6 및 R^7 은 각각 수소임.

청구항 15

하기 식(I''')의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염:



상기 식에서,

X는 S이고;

Z는 N이고;

Y는 =O, 및 =S로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

SPU는 Z와 N 사이에 거리(d)를 제공하는 스페이서 단위체(spacer unit)이고,

여기서, $-\text{SPU}-$ 는 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n-\text{A}-$ 이고, 상기 식에서 n 은 2, 3, 4, 또는 5이고, A는 부재 상태이거나 $-\text{C}_{3-8}-$ 사이클로알킬이고;

N은 R^1 및 R^2 와 함께, 피페리딘, 및 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 사이클 고리를 형성하고,

여기서, 상기 헤테로사이클 고리는 하나 이상의 치환기 R^4 로 치환되며, 상기 하나 이상의 치환기 R^4 는 각각 치환기 R^5 로 치환되거나 치환되지 않는 C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{1-8} -알콕시, C_{1-8} -알킬리덴, C_{2-8} -알케닐, 및 C_{2-8} -알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

상기 치환기 R^4 중 적어도 하나는, 각각 치환기 R^5 로 치환되거나 치환되지 않는 C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{1-8} -알콕시, 및 C_{1-8} -알킬리덴으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 $\text{R}^{4'}$ 이고;

R^5 는 수소, 하이드록시, C_{1-8} -알킬, C_{1-8} -알콕시, C_{3-8} -사이클로알킬, 및 C_{2-8} -알케닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

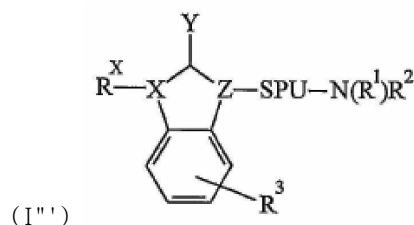
R^x 는 부재 상태이거나, 또는 수소, 및 C_{1-8} -알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3 은 0-4회 존재할 수 있고, 할로젠, 하이드록시, C_{1-8} -알킬, 및 C_{1-8} -알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고;

R^6 및 R^7 은 각각 수소, 하이드록시, 및 C_{1-8} -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택됨.

청구항 16

하기 식 (I'')의 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 인지기능 손상(cognitive impairment), 건망증, 착란(confusion), 기억 상실, 주의력 결핍(attentional deficit), 시각적 감지기능(visual perception) 결함, 우울증, 수면 장애, 정신병, 신경퇴행성 질병(neurodegenerative disease), 알츠하이머병, 파킨슨병, 정신분열증, 헌팅톤 무도병(Huntington's chorea), 프리데리치 조화운동불능증(Friederich's ataxia), 길스 드 라 토레테 증후군(Gilles de la Tourette's Syndrome), 다운 증후군, 피크병(Pick disease), 치매, 임상적 우울증(clinical depression), 노화-관련(age-related) 인지기능 저하증(age-related cognitive decline), 주의력 결핍성 질환, 유아 돌연사 증후군(sudden infant death syndrome), 및 안압 상승으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 인간의 정신 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하기 위한 조성물:



상기 식에서,

X는 S이고;

Z는 N이고;

Y는 =O, 및 =S로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

SPU는 Z와 N 사이에 거리(d)를 제공하는 스페이서 단위체(spacer unit)이고,

여기서, $-SPU-$ 는 $-(CR^6R^7)_n-A-$ 이고, 상기 식에서 n 은 3이고, A 는 부재 상태이고;

N 은 R^1 및 R^2 와 함께, 피페리딘, 및 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 사이클 고리를 형성하고,

여기서, 상기 헤테로사이클 고리는 하나 이상의 치환기 R^4 로 치환되며, 상기 하나 이상의 치환기 R^4 는 각각 치환기 R^5 로 치환되거나 치환되지 않는 C_8 -알킬 및 C_{1-8} -알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^5 는 수소 및 C_{2-8} -알케닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^x 는 부재 상태이고;

R^3 은 0회 존재하고;

R^6 및 R^7 은 각각 수소 및 C_{1-8} -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택됨.

명 세 서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- <6> 신규한 벤즈이미다졸리딘 유도체가 제조되어, 무스카린성 M_1 및 M_4 수용체에 대하여 높은 친화성을 가지는 것으로 확인되었다. 이들 신규한 화합물은 콜린성 수용체의 활성 증가와 관련된 정신 질환을 치료하는 데 이용될 수 있을 것으로 기대된다. 또한, 이들 화합물은 도파민 D_2 길항제 활성을 가지며, 이러한 특성으로 인하여 이들 화합물은 항-정신병성 제제(anti-psychotic agent)로서 특히 관심을 끌고 있다.
- <7> 콜린성 무스카린 수용체는 중추 및 말초 신경계에서 신경전달물질 (neurotransmitter)인 아세틸콜린의 작용을 매개한다. 무스카린 수용체는 고도의 인지 기능을 매개하는 중추 신경계뿐 아니라, 그들이 심장, 호흡, 소화, 및 내분비와 외분비 반응을 매개하는 말초 부교감 신경계에서도 결정적인 역할을 담당한다. 5종류의 상이한 무스카린 수용체 서브타입(subtype)이 M_1 - M_5 로서 동정되었다. 무스카린성 M_1 수용체 서브타입은 대뇌 피질에서 우세하게 발현되고, 고도의 인지 기능을 조절하는 데 관여하는 것으로 여겨진다. M_2 수용체는 심장에서 발견되는 우세한 서브타입으로서, 심박(heart rate) 조절에 관여한다. M_3 수용체는 많은 말초 조직에서 광범위하게 발현되고, 위장관 및 요로관(urinary tract) 자극, 및 발한(sweating)과 타액분비(salivation)에 관여하는 것으로 여겨진다. M_4 수용체는 뇌에 존재하며, 운동(locomotion)에 관여하는 것으로 여겨진다. M_5 수용체는 뇌에 존재하며, 현재까지는 그 역할에 대하여 거의 밝혀진 바가 없다. M_1 및 M_4 는 특히 도파민성 시스템(dopaminergic system)과 관련이 있다.
- <8> 알츠하이머병과 같은 인지기능 손상과 관련된 증상은 뇌의 아세틸콜린 함량의 감소를 동반한다. 이는 연합 피질(association cortex) 및 해마 (hippocampus)를 포함하는 뇌의 다수 영역에 광범위하게 신경을 분포시키는, 기저 전뇌(basal forebrain)의 콜린성 신경세포(neuron)가 축퇴된 결과인 것으로 여겨진다.
- <9> 아세틸콜린의 수준을 증가시키고자 하는 노력은, 아세틸콜린 합성용 전구체인 콜린의 수준을 증가시키거나, 아세틸콜린을 대사시키는 효소인 아세틸콜린에스테라아제(AChE)를 차단하는 것에 집중되어 왔다. 콜린 또는 포스파티딜콜린을 투여함으로써, 중추 콜린성 기능을 증대시키고자 하는 시도는 성공적이지 못하였다. AChE 저해제는 치료 효능을 나타내기는 하나, 복부 경련, 메스꺼움, 및 설사를 포함하는 말초 아세틸콜린 자극에서 기인하는 콜린성 부작용을 자주 나타내는 것으로 밝혀졌다. 이러한 위장내 부작용은 치료 환자의 약 1/3에서 발견된 바 있다. 또한, 타크린(tacrine)과 같은 AChE 저해제의 일부는 환자의 약 30%에서 간의 트랜스아미나아제(transaminase)의 수준 증가와 함께 유의 수준의 간독성을 초래하는 것으로도 나타났다. AChE 저해제의 유해효

과는 그들의 임상적 유용성을 심각하게 제한해 왔다.

- <10> 정신분열증에 대한 도파민 가설은 도파민의 신경전달 증가가 질병의 양성 증상(positive symptom)을 반영함을 시사하고, 도파민 수용체의 차단이 그러한 정신병 증상의 개선에 유효하다는 증거들에 의하여 지지된다. 나아가, 뇌에서의 도파민의 신경전달을 강화하는 약물은, 남성에게서는 정신병과 유사한 에피소드(episode)를 유발하고, 정신분열증 환자에게서는 정신병 증상을 악화시킨다. 동물 연구에서, 도파민 신경전달을 증가시키는 약물은 사전맥박(pregulse) 억제에 있어서의 결손, 기어오름(climbing), 및 활동 증가와 같은 행동 작용을 초래한다. 공지된 항정신병성 제제 및 도파민 수용체 길항제는 이러한 행동 작용을 차단할 수 있다. 불행하게도, 도파민 수용체 길항제는 동물 모델에서 강경증(catalepsy)이 유발된 것으로 예상되는 환자에게서 심각한 추체외로(extrapyramidal) 부작용을 초래하기도 한다. 이러한 추체외로 부작용에는 떨림(tremor), 운동 완만증(bradykinesia), 운동 불능증(akinesia), 및 지발성 운동 이상증(tardive dyskinesia)이 포함된다.
- <11> 부분적으로 이러한 연구 결과를 기초하여, 치매 치료를 위하여 M₁ 수용체 작용제의 활성이 탐구되었다. 그러나, 기존의 제제들은 다양한 무스카린 수용체 서브타입에서의 작용에 있어 특이성이 부족하다. 아레콜린(arecholine)과 같은 공지된 M₁ 무스카린 작용제는 M₂ 및 M₃ 수용체 서브타입의 약한 작용제인 것으로도 밝혀진 바 있으며, 대부분 용량 제한적(dose-limiting) M₂ 및 M₃ 수용체에 의하여 매개되는 부작용으로 인하여, 인지 기능 손상의 치료에는 효과적이지 못하다.
- <12> 자노멜린(Xanomeline)(Shannon et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 269, 271; Shannon et al., *Schizophrenia Res.* 2000, 42, 249)은 A9 도파민 세포가 아닌 A10 도파민 세포를 저해함에도 불구하고, 도파민 수용체에 대한 친화성이 거의 또는 전혀 없는 M₁/M₄ 선호성(prefering) 무스카린 수용체 작용제이다. 티아디아졸 유도체 PTAC는 무스카린 M₂ 및 M₄ 수용체에 대해서는 부분적인 작용제 효과를 가지며, 무스카린 M₁, M₃, 및 M₅ 수용체에 대해서는 길항제 효과를 가질뿐 아니라, 기능적 도파민 길항작용을 나타내는 것으로 보고되었다(Shannon et al., *European Journal of Pharmacology*, 1998, 356, 109).
- <13> 최근, 자노멜린을 포함하는 무스카린 작용제는 강경증을 유발하지 않고, 공지된 항정신병성 약물과 유사한 프로필을 가지는 동물 모델 내에서 활성인 것으로 밝혀졌다(Bymaster et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 356, 109, Bymaster et al., *Life Sci.* 1999, 64, 527, Shannon et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999, 290, 901, Shannon et al., *Schizophrenia Res.* 2000, 42, 249). 또한, 자노멜린은 알츠하이머병 환자에게서는 망상, 의심, 성대 폭발(vocal outburst), 및 환각과 같은 정신병적 행동 증상을 감소시키는 것으로 밝혀졌으나(Bodick et al., *Arch. Neurol.* 1997, 54, 465), 자노멜린을 이용한 치료는 부작용을 유발해, 이들 화합물의 임상적 유용성을 심하게 제한한다.
- <14> 1,2,5-티아디아졸의 유사체는 중추 무스카린 수용체에 대한 고도의 친화성 및 선택성을 가질뿐 아니라, 도파민 수용체에 대한 친화성 부족에도 불구하고, 기능적 도파민 길항작용을 나타내는 것으로 보고된 바 있다(Sauerberg et al., *J. Med. Chem.* 1998, 41, 4378).
- <15> 본 발명자들은 정신 질환의 새로운 치료제로서, 정신분열증과 관련된 양성 증상을 감소시키는 동시에, 인지 기능 손상 및 음성 증상을 개선시키는 분자를 개발하고자 노력해 왔다. 본 발명자들은 조합된 D₂ 길항제 활성을 가지는 무스카린 M₁ 및/또는 M₄ 작용제가, 고용량의 D₂ 길항작용과 관련된 부작용 없이, 우수한 항정신병성 효능을 가질 수 있음을 입증하고자 한다. 이들 분자의 D₂ 길항제 특성은 이 질환의 양성 증상을 감소시키는 데 기여할 수 있다.
- <16> 대뇌 피질 및 해마(고도의 인지 기능과 관련된 영역) 내에서의 M₁ 및 M₄ 수용체의 분포를 근거로 할 때, 이들 화합물의 M₁ 및/또는 M₄ 작용제 특성은 인지 기능 저하(cognitive dulling)를 감소시키고, 정신분열증과 관련된 기타 음성 증상을 개선시킬 수 있다(Friedman, *Biol. Psychiatry*, 1999, 45, 1; Rowley, *J. Med. Chem.* 2001, 44, 477; Felder, *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4333). 한 분자 내에서의 이러한 조합된 독특한 중추 신경계 활성은 보고된 바가 없으며, 제한적인 부작용 프로파일 없는 우수한 임상 특성을 가지는 완전히 새로운 부류의 항정신병성 약물의 개발을 가능하게 할 수 있다.
- <17> WO 99/32481에는 단일-치환된 벤즈이미다졸론 및 그의 유도체들을 포함하는 화합물이 개시되어 있다. WO 99/32481에 따르는 화합물은 녹내장, 근시, 정신병, 및 무스카린 수용체와 관련된 각종 증상의 치료에

사용된다.

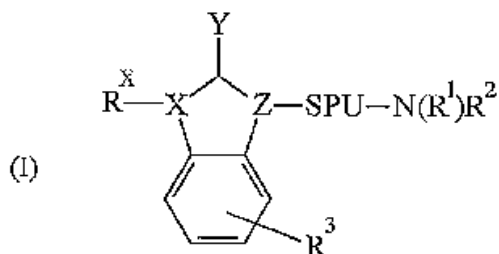
- <18> US 4,254,127에는 피페리딘이 아릴-알킬, 아릴-알킬카르보닐, 아릴-알킬카르보닐 유도체, 및 아릴-알콕사이드에 의하여 4개의 자리가 치환된 1-(1-피페리디닐)알킬-벤즈이미다졸론 유도체가 개시되어 있다. US 4,254,127에 따르는 화합물은 세로토닌 길항제로서 작용하는 항정신성 활성(psychotropic activity)을 가지는 것으로 보고되어 있다.
- <19> US 5,789,425 및 US 5,726,188에는 무스카린 M_1 활성을 가지는 단일 치환된 이미다졸리딘-2-온 유도체가 개시되어 있다. 상기 특허에는 벤즈이미다졸리딘-2-온 유도체는 개시되어 있지 않다.
- <20> WO 96/13262에는 4-피페리디닐 모이어티로 단일 치환된 벤즈이미다졸리딘-2-온 유도체가 개시되어 있다. WO 96/13262에 따르는 화합물은 근시 치료에 유효한 항-무스카린 활성을 가지는 것으로 보고되어 있다. 4-피페리디닐기 이외의 모이어티로 단일 치환된 벤즈이미다졸리딘-2-온 유도체는 개시되어 있지 않다.
- <21> WO 97/16192, WO 97/16187, 및 US 5,756,508에는 신규한 3-디하이드로[1-(1-헤테로아릴피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-2H-벤즈이미다졸론이 개시되어 있다. WO 97/16192, WO 97/16187, 및 US 5,756,508에 따르는 화합물은 근시 치료 및/또는 예방에 사용되는 항무스카린 활성을 가지는 것으로 보고되어 있다.
- <22> WO 97/16186 및 US 5,718,912에는 M_3 서브타입에 비하여 낮은 활성을 가지는 M_2 서브타입의 선택적인 무스카린 작용제로서 1-[사이클로알킬피페리딘-4-일]-2H-벤즈이미다졸론이 개시되어 있으며, 이는 녹내장 치료에 사용되는 경우, 필로카르핀을 사용하는 경우보다 부작용이 작다.
- <23> Cakir, B 등은 *Fartilaco*, 1999, 54, 846에서 1-(3-피페리디노프로필)벤조티아졸론 유도체의 합성방법 및 항통각 활성(antinociceptive activity)을 제시하였다.
- <24> 당 기술분야에서는, 뇌에서의 아세틸콜린 신호화(signalling) 또는 효과를 증가시키는 화합물이 요구되고 있다. 보다 구체적으로, 중추 및 말초 신경계의 다양한 무스카린 수용체 서브타입에 대하여 활성인 무스카린 작용제가 요구된다. 나아가, 약학적 기구로서뿐 아니라, 잠재적인 치료제로서 M_1 및/또는 M_4 선택성 제제와 같은 고도의 선택성을 가지는 무스카린 작용제의 개발이 요구된다. 더 나아가, 조합된 무스카린 작용제 및 도파민 길항제 프로필을 가지는 화합물을 이용하여 정신병을 치료하는 방법에 이용할 수 있는 화합물이 요구된다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

- <25> 본 발명은 뇌에서의 아세틸콜린 신호화 또는 효과를 증가시키는 화합물, 및 고도의 선택성을 가지는 무스카린 작용제, 특히 M_1 및/또는 M_2 수용체 서브타입에 대하여 고도의 선택성을 가지는 무스카린 작용제를 제공하고, 아울러 조합된 무스카린 작용제 및 도파민 길항제 프로필을 가지는 화합물을 이용하여 정신병을 치료 방법에 사용될 수 있는 화합물을 제공하고자 한다.

발명의 구성 및 작용

- <26> 일면에 있어서, 본 발명은 하기 식(I)의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 프로드러그(prodrug)에 관한 것이다:



- <27>
- <28> 상기 식에서,
- <29> X는 C, O, N 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- <30> Z는 CH 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

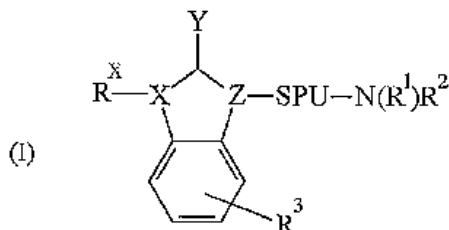
- <31> Y는 =O, =N 및 =S, 그리고 Y-알킬화 토토머와 같은 그들의 토토머로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- <32> SPU는 Z와 N 사이에 거리(d)를 제공하는 스페이서 단위체이고,
- <33> 여기서, -SPU-는 $-(CR^6R^7)_n-A-$ 및 $-C_{3-8}$ -사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 바이라디칼이고, 상기 식에서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5와 같은 1 내지 5 범위 내의 정수이고, A는 부재 상태이거나, 선택적으로 치환된 G_{3-8} -사이클로알킬이고;
- <34> N은 R^1 및 R^2 와 함께, 퍼하이드로아조신, 퍼하이드로아제핀, 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘, 아지리딘, 및 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로사이클 고리를 형성하고,
- <35> 여기서, 상기 헤테로사이클 고리는 하이드록시 및 할로젠, 그리고 각각 치환기 R^5 로 선택적으로 치환될 수 있는 C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{1-8} -알콕시, C_{1-8} -알킬카르보닐, C_{1-8} -알킬리텐, C_{2-8} -알케닐, C_{2-8} -알키닐, C_{1-6} -알킬옥시이미노, 및 G_{1-6} -알킬옥시아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기 R^4 로 치환되고,
- <36> 상기 치환기 R^4 및 $R^{4'}$ 중 적어도 하나는, 각각 치환기 R^5 로 선택적으로 치환될 수 있는 C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{1-8} -알콕시, C_{1-8} -알킬카르보닐, C_{1-8} -알킬리텐, C_{1-8} -알킬옥시이미노, 및 C_{1-8} -알킬옥시아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- <37> R^5 는 수소, 할로젠, 하이드록시, C_{1-8} -알킬, C_{1-8} -알콕시, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{3-8} -헤테로사이클릴, C_{1-8} -알킬카르보닐, C_{1-8} -알킬리텐, C_{2-8} -알케닐, 및 C_{2-8} -알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- <38> R^x 는 부재 상태이거나, 또는 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-8} -알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-8} -사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알케닐, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $CH_2-N(R^5)(R^5)$, CH_2-OR^5 , CH_2-SR^5 , $CH_2-O-C(=O)R^5$, 및 $CH_2-O-C(=S)R^5$ 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고;
- <39> R^3 은 0-4회 존재할 수 있고, 할로젠, 하이드록시, 선택적으로 치환된 C_{1-8} -알킬, C_{1-8} -알콕시, 선택적으로 치환된 C_{1-8} -알킬리텐, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알케닐, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_{3-8} -사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-8} -헤테로사이클릴, 및 선택적으로 치환된 G_{1-8} -알킬카르보닐로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고;
- <40> R^6 및 R^7 은 각각 수소, 할로젠, 하이드록시, 선택적으로 치환된 C_{1-8} -알킬, C_{1-8} -알콕시, 선택적으로 치환된 C_{1-8} -알킬리텐, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알케닐, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_{3-8} -사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-8} -헤테로사이클릴, 및 선택적으로 치환된 G_{1-8} -알킬카르보닐로 이루어지는 군으로부터 선택적이고 독립적으로 선택된다.
- <41> 본 발명의 다른 일면은 상기 식(I)의 화합물 중 적어도 1종의 유효량을 콜린성 수용체 또는 콜린성 수용체를 함유하는 시스템에 접촉시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 콜린성 수용체의 활성 증대 방법에 관한 것이다.
- <42> 상술한 바와 같이, 콜린성 수용체 및 콜린성 시스템의 활성 증가는 항정신병성 제제의 활성과 관련이 있다. 따라서, 본 발명의 또 다른 일면은 상기 식(I)의 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 인간과 같은 포유류의 정신 질환의 치료 또는 예방 방법, 그리고 정신병의 예방적 또는 치유적 치료용 약제, 또는 정신병 증상의 경감용 약제를 제조하기 위한, 상기 식(I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 범위 내에서, 포유류란 마우스, 래트, 토끼, 기니아피그, 개, 고양이, 양, 소, 꼬리 있는 원숭이(monkey), 침팬지 및 꼬리 없는 원숭이(ape)와 같은 영장류, 그리고 인간 중에서 선택될 수 있다. 가장 바람직한 포유류는 인간이다.

<43> 본 발명의 일면은 무스카린 수용체 및 특히 무스카린 수용체 서브타입과 관련된 질환을 치료하기 위한 M_1 및/또는 M_4 무스카린 수용체의 선택적 조절제(modulator)로서의 상기 식(I)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

<44> 상술한 바와 같이, 식(I)의 화합물은 M_1 및 M_4 무스카린 수용체 서브타입에 대하여 선택성을 가지는 것으로 밝혀졌다. 치료 효과는 이러한 선택성에서 유래할 수 있다. 또 다른 치료 효과는 수반하는 무스카린 M_1 및 M_4 작용제 활성화, 및 도파민성 D 길항제 활성화로부터 유래할 수 있다.

<45> 식(I)의 화합물은, 무스카린 수용체의 조절에 의하여, 특히 M_1 수용체의 활성화에 의하여 아밀로이드 전구체 단백질의 프로세싱(processing)에 관여할 수 있다. 따라서, 본 발명의 다른 일면은 아밀로이드 전구체 단백질의 프로세싱을 조절하기에 충분한 유효량의 상기 식(I)의 화합물을 투여하여, 알츠하이머병에 대하여 감수성이 있거나, 알츠하이머병에 의하여 영향을 받는 개체에서의 아밀로이드 플라크(plaque)의 진행(progression) 또는 형성을 조절 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

<46> 일면에 있어서, 본 발명은 하기 식(I)의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 프로드러그에 관한 것이다:



<47>

<48> 상기 식에서,

<49> X는 C, O, N 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

<50> Z는 CH 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

<51> Y는 =O, =N 및 =S, 그리고 Y-알킬화 토토머와 같은 그들의 토토머로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

<52> SPU는 Z와 N 사이에 거리(d)를 제공하는 스페이서 단위체이고,

<53> 여기서, -SPU-는 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{-A-}$ 및 $\text{-C}_{3-8}\text{-사이클로알킬로}$ 이루어지는 군으로부터 선택되는 바이라디칼이고, 상기 식에서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5와 같은 1 내지 5 범위 내의 정수이고, A는 부재 상태이거나, 선택적으로 치환된 $\text{C}_{6-8}\text{-사이클로알킬}$ 이고;

<54> N은 R^1 및 R^2 와 함께, 퍼하이드로아조신, 퍼하이드로아제핀, 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘, 아지리딘, 및 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로사이클 고리를 형성하고,

<55> 여기서, 상기 헤테로사이클 고리는 하이드록시 및 할로젠, 그리고 각각 치환기 R^5 로 선택적으로 치환될 수 있는 $\text{C}_{1-8}\text{-알킬}$, $\text{C}_{3-8}\text{-사이클로알킬}$, $\text{C}_{1-8}\text{-알콕시}$, $\text{C}_{1-8}\text{-알킬카르보닐}$, $\text{C}_{1-8}\text{-알킬리텐}$, $\text{C}_{2-8}\text{-알케닐}$, $\text{C}_{2-8}\text{-알키닐}$, $\text{C}_{1-6}\text{-알킬옥시이미노}$, 및 $\text{C}_{1-6}\text{-알킬옥시아미노}$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기 R^4 로 치환되고,

<56> 상기 치환기 R^4 및 $\text{R}^{4'}$ 중 적어도 하나는, 각각 치환기 R^5 로 선택적으로 치환될 수 있는 $\text{C}_{1-8}\text{-알킬}$, $\text{C}_{3-8}\text{-사이클로알킬}$, $\text{C}_{1-8}\text{-알콕시}$, $\text{C}_{1-8}\text{-알킬카르보닐}$, $\text{C}_{1-8}\text{-알킬리텐}$, $\text{C}_{1-8}\text{-알킬옥시이미노}$, 및 $\text{C}_{1-8}\text{-알킬옥시아미노}$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

<57> R^5 는 수소, 할로젠, 하이드록시, $\text{C}_{1-8}\text{-알킬}$, $\text{C}_{3-8}\text{-사이클로알킬}$, $\text{C}_{3-8}\text{-헤테로사이클릴}$, $\text{C}_{1-8}\text{-알킬카르보닐}$, $\text{C}_{1-8}\text{-알킬리텐}$, $\text{C}_{2-8}\text{-알케닐}$, 및 $\text{C}_{2-8}\text{-알키닐}$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

- <58> R^x 는 부재 상태이거나, 또는 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-8} -알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-8} -사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알케닐, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $CH_2-N(R^5)(R^5)$, CH_2-OR^5 , CH_2-SR^5 , $CH_2-O-C(=O)R^5$, 및 $CH_2-O-C(=S)R^5$ 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고;
- <59> R^3 은 0-4회 존재할 수 있고, 할로젠, 하이드록시, 선택적으로 치환된 C_{1-8} -알킬, C_{1-8} -알콕시, 선택적으로 치환된 C_{1-8} -알킬리덴, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알케닐, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_{3-8} -사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-8} -헤테로사이클릴, 및 선택적으로 치환된 G_{1-8} -알킬카르보닐로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고;
- <60> R^6 및 R^7 은 각각 수소, 할로젠, 하이드록시, 선택적으로 치환된 C_{1-8} -알킬, C_{1-8} -알콕시, 선택적으로 치환된 C_{1-8} -알킬리덴, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알케닐, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_{3-8} -사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-8} -헤테로사이클릴, 및 선택적으로 치환된 G_{1-8} -알킬카르보닐로 이루어지는 군으로부터 선택적이고 독립적으로 선택된다.
- <61> "약학적으로 허용가능한 염"이란 용어는 투여된 기관에 대하여 유의한 자극(irritation)을 초래하지 않고, 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 소멸시키지 않는 화합물의 형태(formulation)를 의미한다. 약학적 염들은 본 발명의 화합물을, 염산, 붕산, 황산, 질산, 인산, 메탄술포산, 에탄술포산, p-톨루엔술포산, 살리실산 등과 같은 무기산과 반응시켜 얻을 수 있다. 약학적 염은 본 발명의 화합물을 염기와 반응시켜 다음과 같은 염을 형성시킴으로써 얻을 수 있다: 암모늄염, 나트륨염 또는 칼륨염과 알칼리 금속염, 칼슘염 또는 마그네슘염과 같은 알칼리 토금속염, 디사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 및 tris-(하이드록시메틸)메틸아민과 같은 유기 염기와 아르기닌, 리신 등과 같은 아미노산의 염.
- <62> "프로드러그"란 생체내에서 모체 약물(parent drug)로 전환되는 체제를 일컫는다. 프로드러그는 종종, 일부 경우, 모체 약물보다 용이하게 투여될 수 있기 때문에 유용하다. 예를 들면, 이러한 프로드러그는 경구 투여 시에 생물학적 활성일 수 있으나, 모체는 그렇지 못할 수 있다. 프로드러그는 또한 약학적 조성물 내에서 모체 약물을 능가하는 개선된 안정성을 가질 수도 있다. 프로드러그의 일례로는 비제한적으로, 이동시에는 수용성이 불리하게 작용하는 세포막의 관통을 촉진하는 에스테르("프로드러그") 형태로 투여되고, 일단 세포로 유입되면 수용성 형태가 유리하므로, 대사를 통해 활성체인 카르복시산으로 가수분해되는 형태가 있으며, 본 발명의 화합물도 이런 프로드러그일 수 있다. 프로드러그의 다른 예로는, 대사시 펩타이드가 활성 모이어티를 노출하는 산기(acid group)에 결합된 단쇄 펩타이드가 있을 수 있다.
- <63> "선택적" 또는 "선택성"이란 용어는, 특정한 수용체의 유형, 서브타입, 부류, 또는 하위부류(subclass)로부터는 원하는 반응을 유도하는 한편, 그 외의 다른 수용체 유형으로부터는 그러한 반응을 거의 또는 전혀 유도하지 않는 화합물의 능력을 의미한다. M_1 또는 M_4 무스카린 작용제 화합물이 "선택적" 또는 "선택성"이라 함은, 이들 화합물이 M_3 및 M_5 서브타입 및 바람직하게는 M_2 서브타입을 포함하는 기타 다른 서브타입의 활성은 거의 또는 전혀 증가시키지 않으면서, M_1 또는 M_4 무스카린 수용체 각각의 활성을 증가시키는 능력을 가짐을 의미하는 것이다.
- <64> 본 발명의 화합물은 M_1 및 M_4 수용체에 대한 선택성을 나타낼 수 있다. 즉, M_3 및 M_5 서브타입 및 바람직하게는 M_2 서브타입을 포함하는 기타 다른 서브타입의 활성은 거의 또는 전혀 증가시키지 않으면서, M_1 및 M_4 무스카린 수용체의 활성은 증가시킬 수 있다.
- <65> 본 명세서에서, " C_{1-8} -알킬"이란 가장 긴 사슬이 1개 내지 8개의 탄소원자를 가지는 선형 또는 분지형의 포화된 탄화수소 사슬을 의미하고, 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 및 옥틸이 있다. 분지형 탄화수소 사슬이란 임의의 탄소에 탄화수소 사슬이 치환된 G_{1-8} -알킬을 의미한다.
- <66> 본 명세서에서, " C_{2-8} -알케닐"이란 용어는 2개 내지 8개의 탄소원자를 가지며, 하나 이상의 이중 결합을 함유하

는 선형 또는 분지형의 포화된 탄화수소기를 의미한다. C_{2-8} -알케닐기의 대표적인 예로는 알릴, 호모-알릴, 비닐, 크로틸(crotyl), 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 펩테닐, 및 옥테닐이 포함된다. 하나 이상의 이중결합을 가지는 C_{2-10} -알케닐기의 대표적인 예로는 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐, 헵타디에닐, 헥사트리에닐, 헵타트리에닐, 및 옥타트리에닐기, 그리고 이들의 분지형이 포함된다. 불포화 결합(이중결합)의 위치는 탄소 사슬의 어느 위치나 가능하다.

<67> 본 명세서에서, " C_{1-8} -알킬리텐"이란 용어는 가장 긴 사슬이 1개 내지 8개의 탄소원자를 가지고, 라디칼 위치에 불포화 결합을 가지는 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼을 의미한다. 라디칼 위치 이외의 위치에 존재하는 결합도 불포화 상태일 수 있다.

<68> 본 명세서에서, " C_{2-8} -알키닐"이란 용어는 2개 내지 8개의 탄소원자를 함유하고, 하나 이상의 삼중결합을 함유하는 선형 또는 분지형 탄화수소기를 의미한다. C_{2-8} -알키닐기의 대표적인 예로는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 및 옥티닐기, 그리고 이들의 분지형이 포함된다. 불포화 결합(삼중결합)의 위치는 탄소 사슬의 어느 위치나 가능하다. 하나 이상의 결합이 불포화 결합을 취함으로써, 당 기술분야에 공지된 " C_{2-8} -알키닐"이 디-인(di-yne) 또는 엔디-인(enedi-yne)이 될 수도 있다.

<69> 본 명세서에서 " C_{3-8} -사이클로알킬"이란 용어는 탄소원자를 포함하는 3원, 4원, 5원, 6원, 7원, 및 8원 고리를 포괄하며, "헤테로사이클릴"이란 용어는 탄소원자가 1개 내지 3개의 이종원자와 함께 고리를 형성하는 3원, 4원, 5원, 6원, 7원, 및 8원 고리를 의미한다. 이종원자는 산소, 황, 및 질소 중에서 독립적으로 선택된다.

<70> 그러나, C_{3-8} -사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 고리는 방향족 π -전자 시스템이 발생하지 않는 방식으로 위치하는 하나 이상의 불포화 결합을 선택적으로 함유할 수 있다.

<71> 바람직한 " C_{3-8} -사이클로알킬"의 대표적인 예로는 탄소환(carbocycle), 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥센, 사이클로헥사디엔, 사이클로헥산, 사이클로헥센, 1,3-사이클로헥사디엔, 1,4-사이클로헥사디엔, 사이클로헵탄, 사이클로헵텐, 1,2-사이클로헵타디엔, 1,3-사이클로헵타디엔, 1,4-사이클로헵타디엔, 및 1,3,5-사이클로헵타트리엔이 포함된다.

<72> "헤테로사이클릴"의 대표적인 예로는 다음과 같은 것들이 있다: 헤테로사이클 2H-티피란(thiopyran), 3H-티피란, 4H-티피란, 테트라하이드로티오피란, 2H-피란, 4H-피란, 테트라하이드로피란, 피페리딘, 1,2-디티인(dithiin), 1,2-디티안(dithiane), 1,3-디티인, 1,3-디티안, 1,4-디티인, 1,4-디티안, 1,2-디옥신, 1,2-디옥산, 1,3-디옥신, 1,3-디옥산, 1,4-디옥신, 1,4-디옥산, 피페라진, 1,2-옥사티인(oxathiin), 1,2-옥사티안(oxathiane), 4H-1,3-옥사티인, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,4-옥사티안, 2H-1,2-티아진(thiazine), 테트라하이드로-1,2-티아진, 2H-1,3-티아진, 4H-1,3-티아진, 5,6-디하이드로-4H-티아진, 4H-1,4-티아진, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 4H-1,2-옥사진, 6H-1,2-옥사진, 2H-1,3-옥사진, 4H-1,3-옥사진, 4H-1,4-옥사진, 말레이미드, 숙신이미드, 디옥소피페라진, 히단토인, 모르폴린, 트리옥산, 4H-1,2,3-트리티인, 1,2,3-트리티안, 1,3,5-트리티안, 헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로퓨란, 피롤린, 피롤리딘, 피롤리돈, 피롤리디온, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 1,2-디옥솔, 1,2-디옥솔란, 1,3-디옥솔, 1,3-디옥솔란, 3H-1,2-디티올, 1,2-디티올란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 티아졸린, 티오졸리딘, 3H-1,2-올사티올, 1,2-옥사티올란, 5H-1,2-옥사티올, 1,3-옥사티올, 1,3-옥사티올란, 1,2,3-트리티올, 1,2,3-트리티올란, 1,2,4-트리티올란, 1,2,3-트리옥솔, 1,2,3-트리옥솔란, 1,2,4-트리옥솔란, 1,2,3-트리아졸린, 및 1,2,3-트리아졸리딘. 헤테로사이클에 대한 결합은 헤테로사이클의 이종원자의 위치에서 이루어질 수도 있고, 헤테로사이클의 탄소원자의 위치에서 이루어질 수도 있다.

<73> 본 명세서에서, "아릴"이란 용어는 탄소환 방향족 고리 또는 고리 시스템을 의미한다. 나아가, "아릴"이란 용어는 적어도 2개의 아릴 고리, 또는 적어도 하나의 아릴 고리 및 적어도 하나의 C_{3-8} -사이클로알킬, 또는 적어도 하나의 아릴 및 적어도 하나의 헤테로사이클릴이 적어도 화학적 결합을 공유하는 융합 고리 시스템을 포함한다. "아릴" 고리의 대표적인 예로는 선택적으로 치환된 페닐, 나프탈레닐, 펜안트레닐, 안트라세닐, 에이스나프틸레닐(acenaphthylenyl), 테트라리닐, 플루오레닐, 인덴yl(indenyl), 인돌릴, 쿠마라닐, 쿠마리닐, 이소쿠마닐, 및 아줄레닐(azulenyl)이 포함된다. 바람직한 아릴기는 페닐이다.

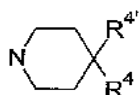
<74> 본 명세서에서, "헤테로아릴"이란 용어는 방향족 고리 내의 하나 이상의 탄소원자가 질소, 황, 인, 및 산소로

이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 이종원자로 대체된 아릴기를 의미한다.

- <75> 또한 본 명세서에서, "헤테로아릴"이란 용어는 적어도 하나의 아릴 고리 및 적어도 하나의 헤테로아릴 고리, 적어도 2개의 헤테로아릴, 적어도 하나의 헤테로아릴 및 적어도 하나의 헤테로사이클릴, 또는 적어도 하나의 헤테로아릴 및 적어도 하나의 C₃₋₈-사이클로알킬이 적어도 하나의 화학적 결합, 예를 들면 1개 이상의 화학적 결합을 공유하는 융합 고리 시스템을 의미한다.
- <76> 헤테로아릴의 대표적인 예는, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 펜옥사조닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 푸라자닐, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 피페리디닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피라졸릴 및 트리아지닐, 이소인돌릴, 인돌리닐, 벤조푸라닐, 벤조티오펜닐, 벤조피라졸릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 푸리닐, 퀴놀리지닐, 튀놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐티에노푸라닐(pteridinythienofuranyl), 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 펜옥사지닐, 및 티안트레닐로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.
- <77> 본 명세서에서 사용되는 경우, "C₁₋₈-알콕시"란 용어는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, 및 헥속시와 같은 C₁₋₈-알킬-옥시를 의미한다.
- <78> "할로겐"이란 용어는 불소, 염소, 브롬, 및 요오드를 의미한다.
- <79> 본 명세서에서, "아릴", "헤테로아릴", "C₃₋₈-사이클로알킬", "헤테로사이클릴", "C₁₋₈-알킬", "C₁₋₈-알콕시", "C₂₋₈-알케닐", 및 "C₂₋₈-알키닐"이란 용어와 관련하여, "선택적으로 치환된"이란 용어는 C₁₋₈-알킬, C₁₋₈-알콕시, 옥소(토토머 엔올 형태로 표시될 수 있음), 카르복실, 아미노, 하이드록시(엔올 시스템 내에 존재하는 경우, 토토머 케토 형태로 표시될 수 있음), 니트로, 설포노, 설파닐, C₁₋₈-카르복실, C₁₋₈-알콕시카르보닐, C₁₋₈-알킬카르보닐, 포르밀, 아릴, 아릴옥시, 아릴옥시카르보닐, 아릴카르보닐, 헤테로아릴, 아미노, 모노(C₁₋₈-알킬)아미노 및 디(C₁₋₈-알킬)아미노; 카르바모일, 모노(C₁₋₈-알킬)아미노-C₁₋₈-알킬-아미노카르보닐 및 디(C₁₋₈-알킬)-C₁₋₈-알킬-아미노카르보닐, C₁₋₈-알킬카르보닐아미노, 시아노, 구아니디노, 카르바미도, C₁₋₈-알칸오일옥시, C₁₋₈-알킬설포닐옥시, 디할로겐-C₁₋₈-알킬, 트리할로겐-C₁₋₈-알킬, 및 할로겐으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기에 의하여 해당 기가 1회 또는 다수회, 예를 들면 1회 내지 5회, 바람직하게는 1회 내지 3회, 가장 바람직하게는 1회 내지 2회 치환될 수 있음을 의미한다. 여기서, 치환기를 나타내는 아릴 및 헤테로아릴은 C₁₋₈-알킬, C₁₋₈-알콕시, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노 또는 할로겐으로 1-3회 치환될 수 있다. 일반적으로, 상기 치환기들은 선택적으로 추가 치환될 수 있다.
- <80> "염"이란 용어는 아민과 같은 염기 형태의 작용기를 하기와 같은 적합한 산으로 처리하여 얻을 수 있는 약학적으로 허용가능한 산 부가염을 의미한다: 무기산, 예를 들면 하이드로할산; 통상적으로, 염산, 하이드로브롬산, 하이드로플루오르산, 또는 하이드로요오드산; 황산; 질산; 인산 등; 또는 유기산, 예를 들면 아세트산, 프로피온산, 하이드로아세트산, 2-하이드록시프로판산, 2-옥소프로판산, 에탄디오산, 프로판디오산, 부탄디오산, (Z)-2-부텐디오산, (E)-부텐디오산, 2-하이드록시부탄디오산, 2,3-디하이드록시부탄디오산, 2-하이드록시-1,2,3-프로판트리카르복시산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 4-메틸벤젠술폰산, 사이클로헥산술폰산, 2-하이드록시벤조산, 4-아미노-2-하이드록시벤조산, 에탄디술폰산, 및 당 기술분야에 공지된 기타 산.
- <81> 본 발명의 특정 구현예에서, 스페이tm 단위체 SPU는 선택적으로 치환된 다수의 메틸렌기 CR⁶R⁷를 포함한다. "각각의 R⁶ 및 R⁷이 선택적이고 독립적으로 선택된다"라는 문구는 "모든 R⁶기가 동일하지 않을 수 있고, 모든 R⁷기가 동일하지 않을 수 있음"을 의미하는 것이다. 따라서, 각각의 치환된 메틸렌기는 다른 메틸렌기 상의 다른 R⁶ 또는 R⁷ 치환기와는 상이한 각각의 R⁶ 및 R⁷을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, R⁶ 또는 R⁷ 치환기 중 일부는 1개 이상의 메틸렌기로 동일할 수 있다.
- <82> 한 구현예에서, 본 발명은 다음을 특징으로 하는 식(I)의 화합물에 관한 것이다:
- <83> X는 O, N 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

- <84> Z는 N이고;
- <85> Y는 =O 또는 그의 토토머이고;
- <86> SPU는 Z와 N 사이에 거리(d)를 제공하는 스페이서 단위체이고, 여기서, -SPU-는 $-(CR^6R^7)_n-A-$ 이고, 상기 식에서 n 은 3이고, A는 부재 상태이고;
- <87> N은 R^1 및 R^2 와 함께, 하이드록시 및 할로젠, 그리고 각각 치환기 R^5 로 선택적으로 치환될 수 있는 C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{1-8} -알콕시, C_{1-8} -알킬카르보닐, C_{1-8} -알킬리덴, C_{2-8} -알케닐, C_{2-8} -알키닐, C_{1-6} -알킬옥시아미노, 및 C_{1-6} -알킬옥시아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기 R^4 로 치환된 피페리딘 고리를 형성하고,
- <88> 여기서, 상기 치환기 R^4 및 $R^{4'}$ 중 적어도 하나는, 각각 치환기 R^5 로 선택적으로 치환될 수 있는 C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{1-8} -알콕시, 및 C_{1-8} -알킬리덴으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- <89> R^5 는 수소, 할로젠, 하이드록시, C_{1-8} -알킬, C_{1-8} -알콕시, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{3-8} -헤테로사이클릴, C_{1-8} -알킬카르보닐, C_{1-8} -알킬리덴, C_{2-8} -알케닐, 및 C_{2-8} -알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- <90> R^x 는 부재 상태이거나, 또는 수소 및 선택적으로 치환된 C_8 -알킬로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고;
- <91> R^3 은 0-4회 존재할 수 있고, 할로젠, 하이드록시, 선택적으로 치환된 C_{1-8} -알킬, C_{1-8} -알콕시, 선택적으로 치환된 C_{1-8} -알킬리덴, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알케닐, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_{3-8} -사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-8} -헤테로사이클릴, 및 선택적으로 치환된 C_{1-8} -알킬카르보닐로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고;
- <92> R^6 및 R^7 은 각각 수소, 할로젠, 하이드록시, 선택적으로 치환된 C_{1-8} -알킬, 및 선택적으로 치환된 C_{3-8} -사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택적이고 독립적으로 선택된다.
- <93> 상기 식(I)의 화합물의 몇몇 구현예에서, Z는 N(질소)이다. 따라서, 거리(d)는 고리의 질소원자와 $N(R^1)R^2$ 사이의 거리를 의미한다.
- <94> 상기 식(I)의 화합물에서, X는 N, S, 및 O, 바람직하게는 N 및 O로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직한 구현예에서, X 및 Z는 모두 N이다.
- <95> 상기 식(I)의 화합물의 적합한 구현예에서, -Y는 =O, =S 및 그의 토토머로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 카르보닐 및 티오키르보닐 모이어티의 토토머는 당 기술분야에 공지된 것으로서, 사이클의 위치에서 사이클내 위치로의 pi 시스템의 이동을 수반하는 이성체들이다. 엔올 또는 티오-엔올 유도체는 당 기술분야에 공지된 방식으로 O- 또는 S-알킬화될 수 있다.
- <96> 그러나, 바람직한 구현예에서 -Y는 =O 또는 그의 토토머이다. 바람직하게는, -Y는 =O이다. 그러므로, 바람직한 구현예의 조합시, X는 N이고, -Y는 =O이고, Z는 N이고, 이럴 경우 벤즈이미다졸리논 고리 시스템이 얻어진다.
- <97> 모이어티 Z는 스페이서 단위체(SPU)로 치환된다. SPU는 Z와 N 사이에 거리를 제공한다. 거리(d)는 선택적으로 치환된 지방족 단쇄 $(CR^6R^7)_n$, 또는 C_{1-8} -사이클로알킬 고리로부터 형성되며, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5와 같은 1 내지 5 범위 내의 정수이다. 따라서, d 는 $N(R^1)R^2$ 의 N과 Z 사이의 전체 결합 거리, 또는 $N(R^1)R^2$ 의 N과 Z 사이의 전체 결합 거리와 전체 공간 거리의 합으로서 정의될 수 있다. 따라서, -SPU-는 $-(CR^6R^7)_n-A-$ 또는 C_{1-8} -사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 바이라디칼이고, 여기서 n 은 1 내지 5 범위 내의 정수이다.

- <98> A는 부재 상태이거나, 선택적으로 치환된 -C₃₋₈-사이클로알킬이다. 바람직하게는, n은 2 내지 5 범위 내의 정수, 가장 바람직하게는 2, 3, 또는 4이다.
- <99> 본 발명의 한 구현예에서, -SPU-의 C₃₋₈-사이클로알킬- 고리는 선택적으로 치환된 사이클로헥실렌이다. 따라서, -SPU-는 (CR⁴R⁵)_n-A- 및 선택적으로 치환된 사이클로헥실렌으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고, 여기서 n은 1 내지 5 범위 내의 정수, 바람직하게는 2 내지 5 범위 내의 정수이고, A는 부재상태 또는 선택적으로 치환된 사이클로헥실렌이다.
- <100> 한 구현예에서, -SPU-는 선택적으로 치환될 수 있는 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 또는 펜틸렌 바이라디칼, 바람직하게는 에틸렌, 프로필렌 또는 부틸렌이다. 대안적으로, -SPU-는 사이클로헥실렌 바이라디칼이다.
- <101> -SPU-의 사이클로헥실렌은 선택적으로 치환된 1,3-사이클로헥실렌 또는 선택적으로 치환된 1,4-사이클로헥실렌, 바람직하게는 선택적으로 치환된 1,4-사이클로헥실렌일 수 있다. 즉, 한 구현예에서, SPU는 사이클로헥실렌이거나, 이를 포함하고, 상기 사이클로헥실렌은 상기 고리의 Z 및 N의 1번 및 4번 위치, 또는 1번 및 3번 위치에 결합하는 것이 바람직하다.
- <102> 상술한 바와 같이, N은 R¹ 및 R²와 함께, 퍼하이드로아조신, 퍼하이드로아제핀, 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘, 아지리딘, 및 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로사이클 고리를 형성한다. 바람직한 구현예에서, N(R¹)R²는 피페리딘, 피롤리딘, 및 아제티딘으로 이루어지는 군, 가장 바람직하게는 피페리딘 및 피롤리딘으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 특히 바람직한 것은 피페리딘이다.
- <103> N이 R¹ 및 R²와 함께 형성하는 헤테로사이클 고리는 하이드록시 및 할로젠, 그리고 각각 치환기 R⁵로 선택적으로 치환될 수 있는 C₁₋₈-알킬, C₃₋₈-사이클로알킬, C₁₋₈-알콕시, C₁₋₈-알킬카르보닐, C₁₋₈-알킬리덴, C₂₋₈-알케닐, C₂₋₈-알키닐, C₁₋₆-알킬옥시이미노, 및 C₁₋₆-알킬옥시아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기 R⁴로 치환되고, 상기 치환기 R⁴ 및 R^{4'} 중 적어도 하나는, 각각 치환기 R⁵로 선택적으로 치환될 수 있는 C₁₋₈-알킬, C₃₋₈-사이클로알킬, C₁₋₈-알콕시, C₁₋₈-알킬카르보닐, C₁₋₈-알킬리덴, C₂₋₈-알케닐, C₂₋₈-알키닐, C₁₋₈-알킬옥시이미노, 및 C₃₋₈-알킬옥시아미노로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- <104> 따라서, N이 R¹ 및 R²와 함께 형성하는 헤테로사이클 고리는 R⁴ 중 적어도 하나가 R^{4'}인 1개 이상의 치환기 R⁴로 치환될 수 있다.
- <105> 상술한 바와 같이, N이 R¹ 및 R²와 함께 형성하는 헤테로사이클 고리는 1개 이상의 치환기 R⁴로 치환된다. 바람직한 구현예에서, 상기 헤테로사이클 고리는 적어도 하나의 R^{4'}를 2번 위치에 가지는 피페리딘, 적어도 하나의 치환기 R^{4'}를 3번 위치에 가지는 피페리딘, 적어도 하나의 치환기 R^{4'}를 4번 위치에 가지는 피페리딘, 적어도 하나의 R^{4'}를 3번 위치에 가지는 피롤리딘, 적어도 하나의 치환기 R^{4'}를 3번 위치에 가지는 아제티딘, 및 적어도 하나의 치환기 R^{4'}를 2번 위치에 가지는 아지리딘으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- <106> N이 R¹ 및 R²와 함께, 적어도 하나의 치환기 R⁴를 4번 위치에 가지는 피페리딘을 형성하는 바람직한 구현예에서, N(R¹)R²는 하기 식으로 정의될 수 있다:



<107>

<108> 상기 식에서,

<109> R⁴는 수소, 하이드록시, 및 할로젠, 그리고 각각 치환기 R⁵로 선택적으로 치환될 수 있는 C₁₋₈-알킬, C₃₋₈-사이클로알킬, C₁₋₈-알콕시, C₁₋₈-알킬카르보닐, C₁₋₈-알킬리덴, C₂₋₈-알케닐, 및 C₂₋₈-알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

- <110> $R^{4'}$ 는 각각 치환기 R^5 로 선택적으로 치환될 수 있는 C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{1-8} -알킬리덴, C_{2-8} -알케닐, 및 C_{2-8} -알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- <111> R^5 는 수소, 할로젠, 하이드록시, C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{1-8} -알킬리덴, C_{2-8} -알케닐, 및 C_{2-8} -알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- <112> 바람직한 구현예에서, R^4 는 수소, 하이드록시, 및 할로젠으로 이루어지는 군, 가장 바람직하게는 수소와 하이드록시 및 R^5 로 치환된 C_{1-8} -알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- <113> 하나 이상의 치환기 $R^{4'}$ 는 각각 치환기 R^5 로 선택적으로 치환될 수 있는 C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, 및 C_{1-8} -알킬리덴으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 바람직한 구현예들의 조합 시, 하나 이상의 치환기 $R^{4'}$ 는 각각 치환기 R^5 로 선택적으로 치환될 수 있는 C_{1-8} -알킬 및 C_{1-8} -알킬리덴으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고, R^5 는 수소, 할로젠, 하이드록시, C_{1-8} -알킬 및 C_{3-8} -사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- <114> 가장 바람직하게는, R^5 는 수소, 할로젠, 하이드록시, C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{3-8} -헤테로사이클릴, C_{1-8} -알킬카르보닐, C_{1-8} -알킬리덴, C_{2-8} -알케닐, 및 C_{2-8} -알키닐로 이루어지는 군, 특히 수소, 할로젠, 하이드록시, 및 C_{1-8} -알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- <115> 특히 바람직한 구현예에서, R^4 는 각각 선택적으로 치환될 수 있는 프로필, 프로필리덴, 부틸, 부틸리덴, 펜틸, 및 펜틸리덴으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 가장 바람직한 구현예에서, R^4 는 각각 선택적으로 치환될 수 있는 부틸, 펜틸, 및 3-(C_{1-8} -알킬)-부틸리덴으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- <116> 당업자는, 화합물(I)의 구현예가 하나 이상의 키랄 중심을 포함하는 키랄 형태일 수 있음을 이해할 것이다. 본 발명에 따르는 화합물이 적어도 하나의 키랄 중심을 가지는 경우, 이들 화합물은 라세미체, 거울상 이성체, 또는 부분 입체 이성체로서 존재할 수 있다. 이러한 이성체 또는 그들의 혼합물 모두 본 발명의 범위에 포함됨을 유의해야 한다. 나아가, 본 발명의 화합물의 일부 결정형은 동질 이상체(polymorph)로서 존재할 수 있고, 이들 또한 본 발명의 범위 내에 포함된다. 또한, 본 발명의 화합물 중 일부는 물과 용매화된 화합물(즉, 수화물) 또는 유기 공용매를 형성할 수 있다. 그러한 용매화 화합물도 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- <117> 본 발명에 따르는 화합물의 제조 과정에서 입체 이성체의 혼합물이 발생하는 경우, 그러한 이성체는 제조용 키랄 크로마토그래피와 같은 통상의 기술에 의하여 분리될 수 있다. 상기 화합물은 라세미 형태로 제조될 수도 있고, 개개의 거울상 이성체가 입체 선택적 합성 또는 분해 방법 중 하나에 의하여 제조될 수도 있다. 상기 화합물을 예를 들면, (-)-디-p-톨루오일-d-타르타르산 및/또는 (+)-디-p-톨루오일-d-타르타르산과 같은 광학적으로 활성인 산과 염을 형성시킨 뒤, 유리된 염기의 분별 결정화 및 재생성에 의한 부분 입체 이성체쌍을 형성시키는 방법과 같은 표준 기술에 의하여 그들 성분의 거울상 이성체로 분해될 수 있다. 상기 화합물은 또한 부분 입체 이성체의 에스테르 또는 아마이드를 형성시킨 뒤, 크로마토그래피를 이용해 분리하여 키랄 보조물을 제거함으로써 분해할 수도 있다.
- <118> 본 발명의 화합물의 제조 공정 중에는, 관련 분자들 중 일부의 감수성 기 또는 반응성 기를 보호할 필요가 있거나, 보호하는 것이 바람직할 수 있다. 이는 하기 문헌에 개시된 종래의 보호기에 의하여 달성될 수 있다: Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; 및 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. 상기 보호기는 당 기술분야에 공지된 방법을 이용하여 후속 단계에서 용이하게 제거될 수 있다.
- <119> R^x 이란 용어는 부호 X의 치환기와 관련이 있는 것으로서, 부재 상태이거나, 또는 수소, C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, $CH_2-N(R^5)(R^5)$, CH_2-OR^5 , CH_2-SR^5 , $CH_2-O-C(=O)R^5$, 및 $CH_2-O-C(=S)R^5$ 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 여기서, R^5 는 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된

C₃₋₈-사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₈-알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₈-알킬리덴, C₂₋₈-알케닐, 선택적으로 치환된 C₂₋₈-알키닐, 및 선택적으로 치환된 C₁₋₈-알킬카르보닐로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 바람직한 구현예에서, R^x는 수소, C₁₋₈-알킬, CH₂-N(R⁵)(R⁵), CH₂-OR⁵, 및 CH₂-O-C(=O)R⁵로 이루어지는 군으로부터 선택된다. R^x의 성질은 X에 따라 좌우된다. 이는 분자의 프로드러그를 만드는 데 제공되어, 그의 생물학적 활성을 증가시키거나, 또는 보호기에서와 같이 X의 반응성을 감소시키는 것을 의미한다. 적합한 구현예에서, R^x는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 또는 헥실, 통상적으로는 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 C₆-알킬이다.

<120> 본 명세서의 개시 및 실시예로부터 유추할 수 있는 바와 같이, 식(I)에 따르는 화합물은 약학적 용도로 사용된다. 따라서, 본 발명의 일면은 본 명세서에 개시된 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 부형제 및 담체는 여러 인자들 중 화합물의 투여 경로에 따라 좌우될 것이다.

<121> 본 발명의 화합물은 무스카린 수용체의 활성을 약리학적으로 특정하게 변형시켜야 할 경우, 해당 기술분야에서 확립된 투약 체제에 따라 상기 조성물 중 어떠한 형태로든 투여될 수 있다.

<122> 본 발명은 또한 상기 식(I)의 화합물 중 적어도 1종, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은, 경구, 비경구(예를 들면, 정맥내, 근육내, 또는 피하), 경비(intranasal), 설하(sublingual) 또는 직장 투여, 또는 흡입 또는 취입(insufflation)에 의한 투여의 경우에는 정제, 환약, 캡슐(지속-방출형 또는 서방형 제형 포함), 분말, 과립, 일릭서(elixir), 톱크(tincture), 시럽 및 에멀전, 멸균된 비경구용 용액 또는 현탁액, 에어로졸 또는 액상 스프레이, 드롭, 앰플, 자동-주사기 또는 좌약과 같은 단위 투약 형태인 것이 바람직하고, Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton PA, 1990에 개시된 허용된 실시방법에 따라 적합한 방식으로 제형화될 수 있다. 대안적으로, 상기 조성물은 1주 또는 1개월 투여에 적합한 지속-방출형으로 제형화될 수 있다. 예를 들면, 데카노에이트 염과 같은 활성 화합물의 불용성 염은 근육내 주사용 디포트(depot) 제제를 제공하도록 개조될 수 있다. 본 발명은 예를 들면 눈 또는 피부 또는 점막 투여에 적합한 국부 제형으로도 제공될 수 있다.

<123> 예를 들면, 정제 또는 캡슐 형태의 경구 투여의 경우, 활성 약물 성분은 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 약학적으로 허용가능한 비독성의 경구용 활성 담체와 조합될 수 있다. 나아가, 원하는 경우 또는 필요한 경우, 적합한 바인더(binder), 윤활제(lubricant), 붕괴제(disintegrating agent), 향신제, 및 착색제도 혼합물에 혼입시킬 수 있다. 적합한 바인더는, 비제한적으로 전분, 젤라틴, 글루코오스 또는 베타-락토오스와 같은 천연 당, 아카시아, 트라가칸트(tragacanth) 또는 알긴산나트륨과 같은 천연 고무 및 합성 고무, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등이 포함된다. 이러한 투약 형태에 사용되는 윤활제는, 비제한적으로 소듐 올레에이트, 소듐 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 염화나트륨 등을 포함한다. 붕괴제는, 비제한적으로 전분, 메틸 셀룰로오스, 아가, 벤토나이트, 잔탄검 등을 포함한다.

<124> 정제와 같은 고형 조성물을 제조하는 경우, 활성 성분은 예를 들면 상술한 바와 같은 적합한 약학적 부형제, 및 기타 약학적 희석제, 예를 들면 물과 혼합해, 본 발명의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염의 균질 혼합물을 함유하는 고형 예비제형 조성물을 형성한다. "균질"이란 용어는, 활성 성분이 조성물 전반에 고르게 분산되어, 정제, 환약, 및 캡슐과 같이 효력이 균등한 단위 투약 형태로 용이하게 분할 수 있는 것을 의미한다. 그런 다음, 상기 고형의 예비제형 조성물은 본 발명의 활성 성분을 0.1 내지 약 50 mg 함유하는 상술한 유형 중 원하는 유형의 단위 투약 형태로 분할될 수 있다. 본 발명의 조성물의 정제 또는 환약은 장기간 작용하는 장점을 제공하는 투약 형태를 제공하도록 코팅되거나 기타 방법으로 조제될 수 있다. 예를 들면, 정제 또는 환약은 활성 화합물을 함유하는 내부 코어(core), 및 상기 코어를 포위하는 코팅과 같은 외층을 포함할 수 있다. 외부 코팅은 위장내 붕괴작용에 저항하여, 내부 코어를 비변성 상태로 십이지장으로 전달하거나, 방출을 지연시키도록 하는 장용 층(enteric layer)일 수 있다. 이러한 장용 층 또는 장용 코팅(enteric coating)으로는 다양한 물질이 사용될 수 있으며, 그러한 물질에는 각종 폴리머산(polymeric acid)과 셀락(shellac), 세틸 알코올, 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 통상적인 물질의 혼합물이 포함된다.

<125> 본 발명의 조성물이 혼입될 수 있는 경구 또는 주사 투여용 액체의 형태는 수용액, 적절한 가미(flavored) 시럽, 수계 또는 유계 현탁액, 및 면실유, 참기름, 코코넛유, 또는 피넛유와 같은 식용유가 첨가된 가미 에멀전, 그리고 일릭서 및 유사한 약학적 담체를 포함한다. 수계 현탁액용으로 적합한 분산제 또는 현탁제는

아스트라칸트(astragalanth), 아카시아, 알기네이트, 텍스트란, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 젤라틴, 메틸셀룰로오스 또는 폴리비닐-피롤리돈과 같은 합성 및 천연 고무를 포함한다. 사용할 수 있는 기타 분산제로는 글리세린 등이 포함된다. 비경구 투여의 경우에는, 멸균 현탁액 및 용액이 바람직하다. 정맥내 투여가 요구되는 경우에는 일반적으로 적합한 보존제를 함유하는 등장성 제제가 이용된다. 조성물은 안과용 용액 또는 현탁액 제형, 즉 안구 투여용 h0점안제(eye drops)로 제형화될 수 있다.

<126> 본 발명의 화합물은 1일 1회 용량으로 투여될 수 있고, 1일 전체 투약량을 1일 2회 또는 3회로 나누어 개별 용량으로 투여할 수도 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 적합한 경비용(intranasal) 비히클의 국부 용도의 경비 형태, 또는 당 기술분야에 공지된 경피용 피부 패치 형태를 이용하여 경피 경로(transdermal route)를 통해 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여하는 경우, 투약은 투약 요법(regimen) 전반에 걸쳐 중단 없이 지속적으로 투여될 것이다.

<127> 본 발명의 화합물을 활용하는 투약 요법은 환자의 유형, 종류, 연령, 체중, 성별, 및 의학적 상태; 치료하고자 하는 증상의 경증; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 사용하는 특정 화합물을 포함하는 다양한 인자에 따라 선택된다. 의사 또는 수의사는 치료하고자 하는 질병 또는 질환의 진행을 방지, 방해, 또는 억제하는 데 요구되는 약물의 유효량을 용이하게 결정하여 처방할 수 있다.

<128> 제품의 1일 투약량은 성인의 경우에는 하루에 0.01 내지 100 mg 범위 내에서 가변적일 수 있다. 경구 투여의 경우, 조성물은 치료하고자 하는 환자의 증상에 따라 투약량을 조절하도록 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0 또는 50.0 mg의 활성 성분을 함유하는 정제 형태로 제공되는 것이 바람직하다. 단위 용량은 통상적으로 약 0.001 mg 내지 약 50 mg의 활성 성분, 바람직하게는 약 1 mg 내지 약 10 mg의 활성 성분을 함유한다. 약물의 유효량은 보통 1일 기준으로 체중당 약 0.0001 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 투약량 수준으로 공급된다. 바람직한 범위는 1일 기준으로 체중당 약 0.001 내지 10 mg/kg, 특히 약 0.001 mg/kg 내지 1 mg/kg 이다. 상기 화합물은 1일 1회 내지 4회 요법으로 투여될 수 있다.

<129> 본 발명에 따르는 화합물은, 무스카린 수용체, 특히 무스카린 M_1 또는 M_4 수용체 서브타입에 대하여 최적의 약리 효과를 얻으면서도, 잠재된 독성 또는 기타 원치 않는 작용을 최소화하기 위하여 일상적으로 테스트하여 정한 적합한 투약량으로 단독 사용될 수 있다. 또한, 몇몇 경우에는 상기 화합물의 작용을 개선시키는 기타 제제를 동시 투여하거나 후속하여 투여하는 것이 바람직하다.

<130> 특정 무스카린 수용체 서브타입에 대한 본 발명의 화합물의 약리학적 특성 및 선택성은 재조합 수용체 서브타입, 바람직하게는 활용 가능한 경우는 인간 수용체, 예를 들면 통상의 제2 메신저(messenger) 또는 결합 분석을 이용하는 각종 분석 방법에 의하여 입증될 수 있다. 특히 편리한 기능적 분석 시스템으로는 예를 들면, 상이한 무스카린 서브타입에 대하여 코딩하는 수용체 DNA로 트랜스팩션된 세포가 수용체의 리간드의 존재 하에서 증폭시키는 능력을 이용하여 생물활성 화합물을 스크리닝하는 방법을 제시한 US 5,707,798에 개시된 수용체 선별 및 증폭 분석법이 있다. 세포 증폭은 세포에 의해서도 발현되는 마커의 수준 증가를 통해 검출한다.

<131> 본 발명이 중요한 일면은 상술한 바와 같이, 식(I)의 화합물의 적어도 1종의 유효량을 콜린성 수용체, 또는 콜린성 수용체를 함유하는 시스템에 접촉시키는 단계를 포함하는, 콜린성 수용체의 활성 증대 방법에 관한 것이다. 본 발명자들은 식(I)의 화합물이 콜린성 작용제로서 작용한다는 사실을 발견하였으며, 무엇보다도 상기 식(I)의 화합물이 M_1 또는 M_4 무스카린 수용체 서브타입, 또는 M_1 및 M_4 무스카린 수용체 서브타입에 대하여 선택성을 갖는다는 사실을 발견하였다.

<132> 나아가, M_1 및 M_4 무스카린 수용체 서브타입에 대한 본 발명의 화합물의 현저한 선택성 외에도, 본 발명자들은 상기 식(I)의 화합물이 도파민 D_1 길항제 또는 D_2 역작용제로서도 작용한다는 사실을 발견하였다.

<133> 이상에서 논의한 바와 같이, 이러한 조합된 활성(M_1 및 M_4 촉진작용(agonism), 도파민성 D_2 길항작용)은 일련의 정신 질환을 치료하는 방법으로서 관심을 끈다. 그 결과로서, 본 발명의 다른 중요한 일면은 식(I)의 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 인간과 같은 포유류의 정신 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

<134> M_1 및/또는 M_4 촉진작용, 또는 조합된 M_1/M_4 촉진작용 및 도파민 D_2 길항작용에 의한 치료에 적합할 것으로 여겨지는 질환은 인지기능 손상(cognitive impairment), 건망증, 착란(confusion), 기억 상실, 주의력 결핍(attentional deficit), 시각적 감지기능(visual perception) 결함, 우울증, 수면 장애, 정신병, 및 안압 상승

으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

- <135> 적합하면서도 특히 관심을 끌 것으로 여겨지는 질환은 신경퇴행성 질병(neurodegenerative disease), 알츠하이머병, 파킨슨병, 정신분열증, 헌팅톤 무도병(Huntington's chorea), 프리데리치 조화운동불능증(Friederich's ataxia), 길스 드 라 토레테 증후군(Gilles de la Tourette's Syndrome), 다운 증후군, 피크병(Pick disease), 치매, 임상적 우울증(clinical depression), 노화-관련(age-related) 인지기능 저하(age-related cognitive decline), 주의력 결핍성 질환, 유아 돌연사 증후군(sudden infant death syndrome), 및 녹내장으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.
- <136> 나아가, 본 발명의 화합물은 열광증(mania), 양극성(bipolar) 질환, 단극성(unipolar) 질환, 정신분열정동형 질환, 정신분열형 질환, 및 불안의 치료에 유용하다. 치매 및 기타 신경퇴행성 질환(예를 들면, 헌팅톤병)와 관련된, 약물 유발성을 포함하는 기타 비정신분열성 요인에 의한 정신병에도 적합할 수 있음을 유의해야 한다.
- <137> 안면경련성 질환은 토레테 및 OCD를 포함하는 광범위한 질환도 포함한다.
- <138> 단극성 및 양극성을 포함하는 정서적인 질환의 치료에도 상기 식(I)의 화합물을 이용하는 것이 적합한 것으로 여겨진다.
- <139> 따라서, 본 발명의 중요한 일면은 정신병의 예방적 또는 치유적 치료용 약제, 또는 정신병 증상의 경감용 약제를 제조하기 위한, 상기 식(I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 또는 이들을 함유하는 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- <140> 상기 약제는 적어도 부분적으로 M_1 작용제, 또는 M_1 및 M_4 작용제로서 작용한다. 상기 식(I)의 화합물은 D_2 길항제로서도 작용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 중요한 일면은 M_1 및 M_4 작용제, 그리고 D_2 길항제로서의 상기 식(I)의 화합물의 용도에 관한 것이다. 이러한 조합된 활성을 가지는 화합물의 대표적인 예들은 실시예 1의 표에 제시하였다.
- <141> 화합물 61KS19, 45NK70, 45NK71, 45NK110, 61KS12, 및 61KS13는 M_1 및 M_4 수용체 서브타입에 대하여 고도의 결합 효율을 갖는다. 나아가, 식(I)의 화합물은 M_2 , M_3 , M_5 수용체 서브타입에 비하여 M_1 및 M_4 수용체 서브타입에 대하여 높은 선택성을 갖는다. 또한, 상기 식(I)의 화합물은 D 길항제 활성을 갖는다.
- <142> Felder 등이 제시한 바와 같이(J. Med. Chem. 2000), 무스카린 수용체는 특히 M_1 수용체의 활성화에 의하여 아밀로이드 전구체의 프로세싱을 조절하는 데 관여할 수 있다. 따라서, 본 발명의 다른 일면은 아밀로이드 전구체 단백질의 프로세싱을 조절하기에 충분한 유효량의 상기 식(I)의 화합물을 투여하여, 알츠하이머병에 대하여 감수성이 있거나, 알츠하이머병에 의하여 영향을 받는 개체에서의 아밀로이드 플라크(plaque)의 진행 또는 형성을 조절 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

발명의 효과

- <143> 하기 실시예는 본 발명의 구현예를 보다 상세하게 설명하는 것으로서, 이들 실시예는 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.
- <144> **실시예 1: 스크리닝 분석**
- <145> 본 실시예에서는 R-SAT 및 방사선-리간드 결합 방법을 설명한다. 또한, 무스카린 수용체 서브타입 M_1 및 M_4 , 및 도파민 수용체 서브타입 D 를 이용한 분석에 있어서의 테스트 화합물의 스크리닝에 대하여 설명한다.
- <146> Bonner 외, (1987) *Science* 273 p. 527 및 Bonner 외, (1988) *Neuron* 1, p. 403.에 제시된 방법에 따라 M_1 및 M_4 무스카린 수용체 서브타입을 실질적으로 클로닝하였다. U.S. 5,707,798 및 Brauner-Osborne, H.B. 및 Brann, M.R. (1995), *Eur. J. Pharmacol* 295: 93-102에 제시된 바와 같이, R-SAT 분석을 실질적으로 실시하였다. NIH-3T3 세포(American Type Culture Collection로부터 입수, ATCC CRL 1658)에 M_1 및 M_4 수용체를 코딩하는 플라스미드 DNA 및 β -갈락토시다아제를 코딩하는 플라스미드 DNA를 트랜스펙션시켰다. 트랜스펙션된 세포를 5일 동안 1nM 내지 40 μ M의 테스트 화합물의 존재 하에 배양하였다. 5일 뒤, 0.5% 노니데트(nonidet)-P를 이용하여 세포를 용해시키고, 크로모젠 기질(chromogenic substrate) o-니트로페닐- β -D-갈락토사이드(ONPG)를 이용하여 3-갈락토시다아제의 발현을 정량하였다.

- <147> 무스카린 작용제 카르바콜에 대한 세포의 최대 반응을 기준으로 데이터를 표준화한 다음, 얻어진 데이터를 하기 방정식에 대입하였다:
- <148>
$$\text{반응성} = \text{최대값} + (\text{최대값} - \text{최소값}) / (1 + ([\text{리간드}] / \text{EC}_{50}))$$
- <149> 효율(%)은 (최대값-최소값)/(카르바콜에 대한 세포의 최대 반응성)으로 정하였다. $\text{pEC}_{50} = -\log(\text{EC}_{50})$. 데이터가 종형 곡선(bell-shaped curve)을 나타내는 경우, "최대값"은 최고의 관찰 반응성으로서 규정하였다.
- <150> Stormann, Gdula, Weiner 및 Brann, 1990 [*Mol Pharmacol* 37, 1-6]에 제시된 바와 같이, D₂ 도파민 수용체 서브타입을 실질적으로 클로닝하였다. 40 μ l의 Superfect(Qiagen) 및 인간 도파민 D₂ 수용체를 코딩하는 플라스미드 DNA 10 μ g을 tSA 세포(Chahine, M. , Bennet, P. B. , George, A. L., Horn, R. (1994) *Pfluegers Arch.* 427,136-142)에 트랜스펙션시켜, D₂ 수용체를 발현시키는 세포막을 제조하였다. 48시간 후 세포를 수확하고, 20 mM Hepes, 10 mM EDTA, pH7.4 중에서 폴리트론 수확기(polytron harvester)를 이용해 세포를 균질화하여 트랜스펙션체 및 막을 준비하였다. 균질화물을 37,000g 하에 30분간 원심분리하였다. 펠릿을 60ml의 20 mM Hepes, 5 mM EDTA 중에서 재균질화하였다. 균질화물을 37,000g 하에 30분간 원심분리하였다. 상등액을 제거하였다. 펠릿을 10ml의 20 mM Hepes, 1 mM EDTA 중에서 재균질화하였다. 얻어진 막을 -80℃ 하에 동결시켰다.
- <151> 상기 막을, 150pM [³H]-Spiperone(Amersham Pharmacia, 107 Ci/mmol) 및 1nM 내지 10 μ M의 리간드 농축물, 또는 0.1nM 내지 1 μ M의 할로페리돌 농축물, 및 460 μ l의 20mM Hepes, 1mM EDTA, 0.1% (w/v) 소의 혈청 알부민과 조합하였다. 1M의 할로페리돌의 존재 하에 결합한 것은 비특이적 결합으로 규정하였다. 상기 막을 37℃ 하에 4시간 동안 배양한 뒤, Packard 수확기를 이용하여 Packard GFB 필터플레이트(Filterplate)로 여과시켰다. 상기 막을 건조시키고, 50 μ l의 Microscint (Packard)를 각각의 세포에 첨가하였다. Packard Topcount 섬광 계수기를 이용하여 방사선 리간드를 정량하였다.
- <152> 1 μ M의 할로페리돌에 의한 [³H]-Spiperone 결합의 최대 저해율을 기준으로 데이터를 표준화한 다음, 얻어진 데이터를 하기 방정식에 대입하였다:
- <153>
$$\text{저해율}(\%) = \text{최대값} + (\text{최대값} - \text{최소값}) / (1 + ([\text{리간드}] / \text{EC}_{50}))$$
- <154> 저해율(%)은 (최대값 - 최소값)/(할로페리돌에 대한 세포의 최대 반응값)으로 정하였다. $\text{pIC}_{50} = -\log(\text{IC}_{50})$. NT = 테스트하지 않음.

<155> 결과

화합물	R-SAT				D ₂
	M ₁		M ₄		[³ H]Spiperone pIC ₅₀
	효율(%)	pEC ₅₀	효율(%)	pEC ₅₀	
61KS-19	115	7.6	141	7.5	6.1
61KS-12	107	7.5	164	7.1	6.0
45NK-71	71	7.0	49	6.6	6.4
61KS-13	106	7.4	100	7.4	6.4
45NK-70	70	7.3	40	7.1	6.2
45NK-110	89	7.0	61	5.9	5.5
62KK040d	83	7.6	93	6.4	7.1
61KK69	94	7.2	78	6.3	6.7
61KS70-1	96	7.1	112	6.1	6.5
61KS91	106	7.9	88	7.6	6.7
85LM14	104	7.5	94	5.8	7.1
85LM49B	98	7.6	NT	NT	6.3
85LM91-78R	99	7.5	141	6.1	7.3
86KK25-a	73	7.0	36	2	6.2
86KKM25-d	84	7.0	63	6.1	6.3
86KK22-K	75	6.7	56	5.9	6.2
97KK28	71	6.7	NT	NT	6.6
85LM12	78	6.9	NT	NT	6.4
97KS96-2	63	7.3	50	2	7.0
79KS97	70	8.2	NT	NT	7.0

<156>

<157> 실시예 2: 행동 연구

<158> 방법

<159> 동물

<160> 수컷 Non-Swiss Albino 마우스(Harlan Sprague-Dawley)를, 온도 및 습도가 조절된 방(4마리 마우스/케이지)에 수용하고, 물 및 사료(Harlan Teklad)를 자유로이 섭취할 수 있도록 하였다. 마우스에게 12시간 주기의 명암 사이클을 적용하였다.

<161> 절차

<162> 운동 활동

<163> 플라스틱 20×20×30cm 활성 케이지에 포토셀 빔(photocell beam)(AccuScan Instruments)을 설치하였다. 자발적인 활동에 대하여, 61KS19(1,3 및 10 mg/kg)를 세션 30분전에 단독으로 i.p. 투여하였다. 마우스에게 0.3mg/kg의 디조실핀(dizocilpine), 3.0mg/kg의 d-amphetamine 또는 3.0mg/kg의 스코폴라민을 i.p.를 통해 세션 15분전(61KS19 처리 후 15분 뒤)에 처리하여, 과다활동 실험을 실시하였다. 명실내 적응기(habituation) 없이 15분의 세션 기동 동안 운동 데이터를 수집하였다. 개별적인 동물군(n=8)에서 각 조합의 용량을 테스트하였다. 움직인 거리(cm)를 계산하고, ANOVA 및 post-hoc Dunnett의 t-테스트 비교에 의하여 평균을 산출하였다.

<164> 강령중

<165> 실험실 벤치탑으로부터 3.5cm 높이에 설치된 통상의 8mm 막대를 사용하였다. 61KS19(10mg/kg) 또는 할로페리돌(1mg/kg)을 세션 시작 60분전에 i.p. 투여하였다. 각 동물의 앞발을 막대 위에 올려놓고, 걸음을 내딛기 시작하기까지의 시간을 측정하였다. 동물이 발걸음을 즉시 내딛는 경우에는, 동물이 10초 이상 정지 상태를 유지할 때까지 시도해보고, 이러한 시도는 10회 실시하였다. 동물을 막대에서 내려놓고 2분이 지난 뒤, 케이지로 복귀시킨다. 개별적인 동물군(n=6)에게 각각의 용량 또는 조합 용량을 테스트하였다. 평균 및 표준오차를 계산하고, ANOVA 및 post-hoc Dunnett의 t-테스트 비교법을 이용하여 비교하였다.

<166> **실시예 3: 합성 절차**

<167> **3.1 전체적인 제조용 LC-MS 절차**

<168> *Waters 자동 정제 시스템(600 펌프, 2700 샘플 매니저, 996 PDA 검출기, ZMD 질량분광계) 상에서 제조용 정제를 실시하였다.

<169> 사용한 칼럼은 YMC C18 J'sphere ODS H80이었다. 완충액 A는 0.15% TFA 수용액이었고, 완충액 B는 아세트니트릴/물(95/5) 중의 0.15% TFA이었다. 칼럼은 17ml/분의 속도로 작동시켰다. 먼저 30% 완충액 B에 2.5분간 방치한 후, 30-100%의 완충액 B의 구배를 이용하여 8.5분 동안 화합물들을 분리하였다. 2개의 펌프가 구비된 듀얼 칼럼 장치를 이용하여, 칼럼 하나는 평형을 유지시키고, 다른 하나는 전개시켰다.

<170> **3.2 3-트리플루오로설포닐-8-tert-부틸옥시카르보닐-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔(N-Boc-노르트로피논을 트리플레이트)(104KS22)**

<171> 아르곤 하의 -78℃에서, BuLi(20ml, 1.68M, 32.6 mmol)을 디이소프로필아민(2.38 g, 32.6 mmol)의 무수 THF 용액(10ml)에 첨가하여, LDA를 제조하였다. 혼합물을 상기 온도에서 30분간 방치한 뒤, N-보코노르트로피논(Bocnortropinone)(5.27 g, 23.4 mmol)의 무수 THF 용액(20ml)을 첨가하였다. 그런 다음, 온도를 78℃로 유지하면서, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 2-[N,N-비스(트리플루오로메틸설포닐)아미노]-5-클로로피리딘(10.08 g, 25.7 mmol)의 무수 THF 용액(20ml) 및 혼합물을 하룻밤 동안 서서히 실온으로 냉각시킨 뒤, 농축하여, 칼럼 크로마토그래피(SiO₂; EtOAc/헵탄 1:6, R_f(산물) = 0.31)에 적용하여, 표제의 화합물(104KS22)(6.68 g, 80%)을 수득하였다. 얻어진 화합물은 장기 방치 시, 백색 고체로 결정화되었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.43(s, 9H, Boc-CH₃), 1.72(m, 1H), 1.93-2.03(m, 2H), 2.07(d, J=16.6Hz, 1H), 2.23(broad m, 1H), 3.05(br s, 1H), 4.42(broad m, 2H, H1+H5), 6.10(br s, 1H, H2). ¹³C NMR(CDCl₃) δ 28.4(Boc CH₃), 30.1 및 29.2(회전이성체), 34.7 및 34.9(회전이성체), 36.5 및 37.1(회전이성체), 51.9,(broad s), 80.5((CH₃)₃C-), 118.7(-CF₃, q, J=300Hz), 124.0(br s, C2), 148.0(br s, C3), 153.9(Boc C=O).

<172> **3.3 전체적인 절차 1(GP1)**

<173> 아르곤 하의 실온에서, 3-트리플루오로설포닐-8-tert-부틸옥시카르보닐-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔(104KS22)(0.107 g, 0.3 mmol, 1.0당량), CuI(0.011 g, 0.05 mole, 0.20당량), 디메틸에틸아민(0.219 g, 3.0 mmol, 10당량), 및 알킨(2.0당량)의 무수 THF 용액(3ml)의 혼합물에 (PPh₃)₃Pd(0.10당량)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반한 뒤, 여과 및 농축하였다. 잔류 시럽을 DCM(2ml)에 넣은 뒤, TFA(0.5ml)를 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 10분간 교반한 뒤, 농축시키고, NaOH(2M, 3ml)를 이용하여 염기성화하고, 추출하고(EtOAc), 농축시켜, 이온교환 칼럼(Varian BondElut(D-SCX, H⁺))에 걸었다. 2.5% NH₄OH의 MeOH 용액을 이용하여 용리시키고, 농축하여 원하는 산물을 얻었다.

<174> **3.4 3-펜트-1-이닐-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔(79KS36-5)**

<175> 3-트리플루오로설포닐-8-tert-부틸옥시카르보닐-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔(104KS22)(0.107 g, 0.3 mmol) 및 펜트-1-인(0.041 g, 0.6 mmol)을 GP1에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(79KS36-5)(0.033 g, 62%)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트): [M+H]⁺=176.23

<176> **3.5 3-헥스-1-이닐-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔(79KS36-6)**

<177> 3-트리플루오로설포닐-8-tert-부틸옥시카르보닐-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔(104KS22)(0.107 g, 0.3 mmol) 및 헥스-1-인(0.049 g, 0.6 mmol)을 GP1에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(79KS36-6)(0.049 g, 86%)을 얻

었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트): $[M+H]^+=190.26$

<178> **3.6 3-헵트-1-인-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔(79KS36-7)**

<179> 3-트리플루오로설포닐-8-tert-부틸옥시카르보닐-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔(104KS22)(0.107 g, 0.3 mmol) 및 헵트-1-인(0.058 g, 0.6 mmol)을 GP1에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(79KS36-7)(0.051 g, 84%)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트): $[M+H]^+=204.28$

<180> **3.7 4-(8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일)-부트-3-인-1-올(79KS36-2)**

<181> 3-트리플루오로설포닐-8-tert-부틸옥시카르보닐-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔(104KS22)(0.107 g, 0.3 mmol) 및 부트-3-인-1-올(0.042 g, 0.6 mmol)을 GP1에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(79KS36-2)(0.018 g, 34%)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트): $[M+H]^+=178.21$

<182> **3.8 5-(8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일)-펜트-4-인-1-올(79KS36-3)**

<183> 3-트리플루오로설포닐-8-tert-부틸옥시카르보닐-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔(104KS22)(0.107 g, 0.3 mmol) 및 펜트-3-인-1-올(0.050 g, 0.6 mmol)을 GP1에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(79KS36-3)(0.045 g, 79%)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트): $[M+H]^+=192.23$

<184> **3.9 전체적인 방법 2(GP2)**

<185> -25℃ 하에, 무수 THF(5ml) 중의 CuI(2.0당량) 슬러리에 R-M(R=알킬, M=Li 또는 MgX)(4.0당량)을 첨가하고, 상기 온도에서 30분 동안 교반한 뒤, 3-트리플루오로설포닐-8-tert-부틸옥시카르보닐-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔(104KS22)(1.0당량)의 무수 THF(5ml) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -25℃에서 2시간 동안 교반한 후, 냉각 조건을 해제하였다. 그런 다음, 먼저 물(20ml)을 첨가하고, NH₄Cl(20ml) 수용액을 첨가하여 반응물을 냉각시킨 뒤, DCM로 추출하였다. 조합한 유기상을 NH₄Cl 포화 수용액으로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과시키고, 진공 농축시켜 조제(crude) 산물을 얻었다. 그런 다음, 이것을 칼럼 크로마토그래피(SiO₂; EtOAc/헵탄 1:10, 원하는 산물 제공)로 정제하였다.

<186> **3.10 8-tert-부틸옥시카르보닐-3-프로필-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-엔(79KS74)**

<187> CuI(0.234 g, 1.23 mmol), PrMgBr(1.3ml, 2.0M, 2.46 mmol) 트리플루오로설포닐-8-tert-부틸옥시카르보닐-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔(104KS22)(0.220 g, 0.616 mmol)을 GP2에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(79KS74)(0.083 g, 54%)을 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 0.84(t, 3H, J=7.1Hz, -CH₂CH₂CH₃), 1.36(sixt, 2H, J=7.1Hz, -CH₂CH₂CH₃), 1.43(s, 9H, Boc-CH₃), 1.56(dt, 1H, J=7.0Hz, 13.2Hz), 1.64(d, 1H, J=17.0Hz), 1.76-1.96(m, 4H), 2.11(m, 1H), 2.67(d, 1H, J=17.0Hz), 4.18-4.34(m, 2H), 5.68(d, 1H, J=4.8Hz, H₂); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 13.7(-CH₂CH₂CH₃), 20.7(-CH₂CH₂CH₃), 28.6(Boc-CH₃), 30.0, 34.9, 37.4, 38.5(-CH₂CH₂CH₃), 52.3, 53.3, 79.2(-C(CH₃)₃), 126.6, 135.4(C2, C3), 154.4(C=O).

<188> **3.11 8-tert-부틸옥시카르보닐-3-부틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-엔(79KS61)**

<189> CuI(0.289 g, 1.52 mmol), BuLi(1.9ml, 1.6 M, 3.03 mmol) 3-트리플루오로설포닐-8-tert-부틸옥시카르보닐-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔(104KS22)(0.271 g, 0.758 mmol)을 GP2에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(79KS61)(0.104 g, 52%)을 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 0.82(t, 3H, J=7.2Hz, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.14-1.34(m, 4H), 1.40(s, 9H, Boc-CH₃), 1.53(dt, 1H, J=7.6Hz, 13.3Hz), 1.61(d, 1H, J=17.1Hz), 1.72-1.92(m, 4H), 2.07(m, 1H), 2.64(d, 1H, J=17.1Hz), 4.14(m, 2H), 5.64(d, 1H, J=4.6Hz, H₂); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 14.1(-CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.3(-CH₂CH₂CH₂CH₃), 28.6(Boc-CH₃), 29.7(-CH₂CH₂CH₂CH₃), 30.0, 34.8, 36.1(-CH₂CH₂CH₂CH₃), 37.5, 52.3, 53.3, 79.1(-C(CH₃)₃), 126.4, 135.6(C2, C3), 154.4(C=O).

<190> **3.12 8-부틸옥시카르보닐-3-펜틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-엔(79KS94)**

<191> CuI(0.712 g, 3.74 mmol), 펜틸-MgBr(3.8ml, 2.0 M, 7.48 mmol) 3-트리플루오로설포닐-8-tert-부틸옥시카르보

닐-8-아자바이사이클로[3.2.1]-옥트-2-엔(104KS22)(0.669 g, 1.87 mmol)을 GP2에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(79KS94) (0.238 g, 46%)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.87(t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.15-1.38(m, 6H), 1.44(s, 9H, Boc- CH_3), 1.57(dt, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, $J=12.0\text{Hz}$), 1.65(d, 1H, $J=17.1\text{Hz}$), 1.76-1.96(m, 4H), 2.062.17(m, 1H), 2.68(d, 1H, $J=17.1\text{Hz}$), 4.22-4.32(m, 2H), 5.68(d, 1H, $J=5.0\text{Hz}$, H_2); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 14.2($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.7($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.2($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.6(Boc- CH_3), 30.0, 31.5($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 34.9, 36.4($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 37.5, 52.3, 53.3, 79.2($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 126.4, 135.7(C2, C3), 154.4(C=O).

<192> **3.13 8-tert-부틸옥시카르보닐-3-헥실-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔** (79KS79)

<193> CuI(0.234 g, 1.23 mmol), 헥실-MgBr(1.23mℓ, 2.0 M, 7.48 mmol) 3-트리플루오로설포닐-8-tert-부틸옥시카르보닐-8-아자바이사이클로[3.2.1]-옥트-2-엔(104KS22)(0.220 g, 0.616 mmol)을 GP2에 따라 반응시켜, 표제의 화합물 (79KS79)(0.073 g, 40%)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.85(t, 3H, $J=6.7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.14-1.38(m, 8H), 1.42(s, 9H, Boc- CH_3), 1.50-1.60(m, 1H), 1.63(d, 1H, $J=16.8\text{Hz}$), 1.74-1.94(m, 4H), 2.03-2.17(m, 1H), 2.65(br s, 1H), 4.25(br s, 2H), 5.65(br s, 1H, H_2); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 14.2($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.8($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.5($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.6(Boc- CH_3), 28.9($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 30.1, 31.9($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 34.8, 36.4($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 37.6, 52.3, 53.2, 79.2($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 126.3, 135.9(C2, C3), 154.4(C=O).

<194> ***3.14 전체적인 절차 3(GP3)**

<195> 알켄(1.0당량)을 MeOH(3mℓ)에 용해시키고, Pd(10%)/C(스파틀라 팁)를 첨가하였다. 교반 하에, H_2 (1기압, 별론(balloon))를 가하였다. 반응 혼합물을 2.5시간 동안 교반한 뒤, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 진공 농축시켜, 추가 반응에 사용할 수 있는 정도로 충분히 순수한 상태의 원하는 산물을 얻었다.

<196> **3.15 8-tert-부틸옥시카르보닐-3-프로필-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄** (79KS75)

<197> 8-tert-부틸옥시카르보닐-3-프로필-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔(79KS74)(0.039g, 0.155 mmol)을 GP3에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(79KS75) (0.030 g, 76%)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.86(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.08-1.17(m, 2H), 1.20-1.36(m, 4H), 1.44(s, 9H, Boc- CH_3), 1.52(m, 2H, $J=13.8\text{Hz}$), 1.56-1.64(m, 2H), 1.70-1.82(m, 1H), 1.86-1.94(m, 2H), 4.05(br s, 2H, H_2); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 14.4($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.0($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.2, 28.4, 28.7(Boc- CH_3), 38.0, 39.5, 53.8, 79.0($-\text{C}(\text{HC}_3)_3$), 153.7(C=O).

<198> **3.16 8-tert-부틸옥시카르보닐-3-부틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄** (79KS92)

<199> 8-tert-부틸옥시카르보닐-3-부틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔(79KS61)(0.047g, 0.177 mmol)을 GP3에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(79KS92) (0.045 g, 95%)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.86(t, 3H, $J=6.6\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.10-1.40(m, 8H), 1.45(s, 9H, Boc- CH_3), 1.47-1.56(m, 2H, $J=13.2$), 1.56-1.64(m, 2H), 1.68-1.82(m, 1H), 1.85-1.98(m, 2H), 4.18(m, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 14.5($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 23.3($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.4, 28.7(Boc- CH_3), 29.0, 29.4($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 37.1($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 37.9, 38.7, 53.6, 54.4, 79.2($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 153.9(C=O).

<200> **3.17 3-펜틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄** (79KS95)

<201> 8-tert-부틸옥시카르보닐-3-펜틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔(79KS94)(0.199 g, 0.712 mmol)을 CHCl_3 (3mℓ)에 용해시키고, TFA(1mℓ)를 첨가하고, 혼합물을 30분간 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 염기성화하고(2M NaOH), 추출하고(CHCl_3), 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 농축시켰다. 얻어진 시럽을 GP3에 따라 반

응시켜, 표제의 화합물(79KS95)(0.126 g, 98%)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.84(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.13-1.46(m, 8H), 1.65-1.77(m, 3H), 1.88-2.00(m, 2H), 2.16(ddd, 2H, $J=5.3\text{Hz}$, 8.3Hz, 13.5Hz), 3.62(br s, 2H), 5.80(br s, 1H, NH); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 14.2($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.8($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.0, 28.3, 28.7, 28.8, 32.0, 35.1, 37.6, 54.0(C2+C5).

<202> **3.18 8-tert-부틸옥시카르보닐-3-헥실-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄(79KS81)**

<203> 8-tert-부틸옥시카르보닐-3-헥실-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔(79KS79)(0.035g, 0.119 mmol)을 GP3에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(79KS81) (0.027 g, 77%)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.85(m, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.10-1.40(m, 11H), 1.45(s, 9H, Boc- CH_3), 1.51-1.55(m, 2H), 1.58-1.63(m, 2H), 1.69-1.82(m, 1H), 1.85-1.95(m, 2H), 4.05-4.25(m, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 14.2($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.8($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 26.9, 28.2, 28.5, 28.8(Boc- CH_3), 29.7, 32.1, 37.2, 37.7, 38.5, 53.5, 54.2, 79.0($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 153.7(C=O).

<204> **3.19 전체적인 방법 4(GP4)**

<205> NaH(미네랄 오일 중의 55%, 5당량)를 헵탄(2-10ml)으로 세척하고, 무수 THF(5-20ml)로 커버하였다. 그런 다음, 이것을 교반한 뒤, 1-tert-부틸옥시카르보닐피페리딘-4-올(1.0당량)의 무수 THF 용액(5-20ml)을 조심스럽게 첨가하였다. 30분간 교반을 계속한 뒤, 알킬할라이드(1.2당량)를 소량 첨가하였다. 추가 18시간 동안 교반을 계속한 뒤, 물(100ml)을 첨가해 냉각시켰다. 그런 다음, 혼합물을 추출하고(EtOAc), 조합한 유기상을 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과시키고, 진공 농축시켜 얻은 시럽을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 ; EtOAc/헵탄 1:6)로 정제하여, 원하는 산물을 얻었다.

<206> **3.20 1-tert-부틸옥시카르보닐-4-(프로프-2-엔-1-옥시)-피페리딘 (104KS20)**

<207> NaH(16.4 g, 미네랄 오일 중의 55%, 375 mmol), 1-tert-부틸옥시카르보닐피페리딘-4-올(15.1g, 75.0 mmol) 및 알릴 브로마이드(10.9 g, 90.0 mmol)를 GP4에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(104KS20)(14.8 g, 82%)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.45(s, 9H, Boc- CH_3), 1.45-1.60(m, 2H), 1.76-1.86(m, 2H), 3.08(ddd, 2H, $J=4.1\text{Hz}$, 9.5Hz, 13.4Hz), 3.45-3.54(m, 1H), 3.70-3.84(m, 2H), 3.98-4.07(m, 2H), 5.16(m, 1H, $J=10.8\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.27(m, 1H, $J=16.7\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.85-5.98(m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 28.7(Boc- CH_3), 31.3, 41.6, 69.1, 74.2, 79.6($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 116.8($-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.4($-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 155.1(C=O).

<208> **3.21 1-tert-부틸옥시카르보닐-4-(사이클로부틸메톡시)피페리딘(61KS5)**

<209> NaH(0.398 g, 미네랄 오일 중의 55%, 9.94 mmol), 1-tert-부틸옥시카르보닐피페리딘-4-올(2.00 g, 9.94 mmol) 및 (브로모메틸)사이클로부탄(1.35 g, 9.04 mmol)를 GP4에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(61KS51)(0.212 g, 9%)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.40-1.58(m, 11H), 1.68-1.96(m, 6H), 2.00-2.15(m, 2H), 2.55(m, 1H), 3.10(ddd, 2H, $J=3.0\text{Hz}$, 8.3Hz, 13.3Hz), 3.35-3.50(m, 3H), 3.70-3.83(m, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 18.8, 25.3, 28.7(Boc- CH_3), 31.4, 35.6, 41.5, 72.9, 74.7, 79.6($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 155.1(C=O).

<210> **3.22 1-tert-부틸옥시카르보닐-4-하이드록시메틸-피페리딘(61KS81)**

<211> 4-(하이드록시메틸)피페리딘(0.953 g, 8.27 mmol)을 디옥산/물(1:1, 50ml)에 용해시킨 다음, Boc_2O (2.17 g, 9.92 mmol) 및 NaHCO_3 (8.77 g, 82.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 뒤, DCM로 추출하였다. 조합한 유기상을 시트르산(5% sol.) 및 NaHCO_3 수용액으로 연속 세척한 뒤, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 용매를 증발시켜, 표제의 화합물(61KS81)(1.75 g, 98%)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.15(dq, 2H, $J=4.8\text{Hz}$, 12.4Hz), 1.45(s, 9H, Boc- CH_3), 1.58-1.75(m, 3H), 2.70(t, 2H, $J=12.0\text{Hz}$), 3.49(d, 2H, $J=6.0\text{Hz}$,

-CH₂OH), 4.00-4.23(m, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 28.7(Boc-CH₃), 30.3, 39.0, 43.7, 67.3, 67.8, 79.5(-C(CH₃)₃), 155.1(C=O).

<212> **3.23 1-tert-부틸옥시카르보닐-4-메톡시메틸-피페리딘(61KS83)**

<213> MeI(0.094 g, 0.659 mmol, 1.1당량), 1-tert-부틸옥시카르보닐-4-하이드록시메틸피페리딘(61KS81)(0.129 g, 0.599 mmol, 1.0당량) 및 NaH(0.029 g, 미네랄 오일 중의 55%, 0.719 mmol, 1.2당량)를 GP4에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(61KS83)(0.076 g, 56%)을 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.10(dq, 2H, J=4.7Hz, 12.2Hz), 1.40(s, 9H, Boc-CH₃), 1.60-1.75(m, 3H), 2.63(t, 2H, J=12.7Hz), 3.18(d, 2H, J=6.0Hz, -CH₂OCH₃), 3.29(s, 3H, -CH₂OCH₃), 3.94-4.15(m, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 28.6(Boc-CH₃), 29.2, 36.7, 43.9, 59.0, 77.8, 79.4(-C(CH₃)₃), 155.0(C=O).

<214> **3.24 1-tert-부틸옥시카르보닐-4-에톡시메틸-피페리딘(61KS90)**

<215> 1-tert-부틸옥시카르보닐-4-하이드록시메틸-피페리딘(61KS81)(0.100 g, 0.464 mmol), NaH(0.093 g, 미네랄 오일 중의 55%, 2.32 mmol) 및 EtOMs(0.345 g, 2.78 mmol)를 GP4에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(61KS90)(0.071 g, 63%)을 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.08(dq, 2H, J=4.1Hz, 12.9Hz), 1.14(t, 3H, 6.8Hz, -CH₂OCH₂CH₃), 1.42(s, 9H, Boc-CH₃), 1.631.75(m, 3H), 2.65(t, 2H, 12.8Hz), 3.21(d, 2H, J=6.1Hz, -CH₂OCH₂CH₃), 3.42(q, 2H, J=6.8Hz, CH₂OCH₂CH₃), 3.96-4.14(m, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 15.3(-CH₂OCH₂CH₃), 28.6(Boc-CH₃), 29.3, 36.8, 66.6, 75.6, 79.4(-C(CH₃)₃), 155.1(C=O).

<216> **3.25 1-tert-부틸옥시카르보닐-4-하이드록시에틸-피페리딘(61KS82)**

<217> 4-피페리딘에탄올(1.05 g, 8.13 mmol)을 디옥산/물(1:1, 50ml)에 용해시킨 뒤, Boc₂O(2.13 g, 9.76 mmol) 및 NaHCO₃(8.62 g, 81.3mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 뒤, DCM으로 추출하였다. 조합한 유기상을 시트르산(5% sol.) 및 NaHCO₃ 수용액으로 연속 세척한 뒤, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과시키고, 용매를 증발시켜, 표제의 화합물(61KS82)(1.77 g, 95%)을 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.12(dq, 2H, J=4.6Hz, 11.8Hz), 1.351-1.55(m, 14H), 2.70(t, 2H, J=12.8Hz), 3.70(t, 2H, J=6.3Hz, -CH₂CH₂OH), 3.95-4.20(m, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 28.7(Boc-CH₃), 32.8, 39.5, 44.2, 60.5, 67.3, 79.4(-C(CH₃)₃), 155.1(C=O).

<218> **3.26 1-tert-부틸옥시카르보닐-4-(2-메톡시에틸)-피페리딘(61KS86)**

<219> MeI(3.72 g, 2.62 mmol), 1-tert-부틸옥시카르보닐-4-하이드록시에틸-피페리딘(61KS82)(1.00g, 4.36 mmol) 및 NaH(0.872 g, 미네랄 오일 중의 55%, 21.8 mmol)를 GP4에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(61KS86)(0.447 g, 42%)을 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.10(dq, 2H, J=4.2Hz, 12.2Hz), 1.38-1.70(m, 14H), 2.68(t, 2H, 12.6Hz), 3.32(s, 3H, -CH₂CH₂OCH₃), 3.40(t, 2H, J=6.0Hz, -CH₂CH₂OCH₃), 4.00-4.15(m, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 28.7(Boc-CH₃), 32.4, 33.1, 36.4, 44.1, 58.8(-CH₂CH₂OCH₃), 70.4(-CH₂CH₂OCH₃), 79.4(-C(CH₃)₃), 155.1(C=O).

<220> **3.27 전체적인 절차 5(GP5)**

<221> 알켄(1.0당량)을 MeOH(10-50ml)에 용해시키고, 암모늄 포르메이트(10당량)를 첨가하였다. 그런 다음, 반응 플라스크에 아르곤을 충전한 뒤, Pd(10%)/C(30-700mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반한 뒤, 여과기로써 셀라이트를 이용해 촉매를 여과시켜 제거하였다. 산물의 농축물을 DCM(5-30ml)에 넣고, 코튼 우울(cotton wool)을 통해 여과시키고, 농축하여 원하는 산물을 얻었다.

<222> **3.28 1-tert-부틸옥시카르보닐-4-프로폭시-피페리딘(104KS21)**

<223> 1-tert-부틸옥시카르보닐-4-(프로프-2-엔-1-옥시)-피페리딘(104KS20)(7.60 g, 31.5 mmol), 암모늄 포르메이트(20 g, 315 mmol) 및 Pd(10%)/C(0.500 g)를 GP5에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(104KS21)(5.61 g, 73%)을 얻

었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.90(m, 3H), 1.42(s, 9H, Boc-CH₃), 1.35-1.60(m, 4H), 1.70-1.85(m, 2H), 3.00-3.15(m, 2H), 3.30-3.44(m, 3H), 3.65-3.70(2H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 10.8(-OCH₂CH₂CH₃), 23.5(-OCH₂CH₂CH₃), 28.6(Boc-CH₃), 31.3, 41.5(C2 및 C3), 69.9, 74.5(C₄ 및 -OCH₂CH₂CH₃), 79.5(-C(CH₃)₃), 155.0(C=O).

<224> **3.29 1-tert-부틸옥시카르보닐-4-(이소부톡시)-피페리딘(61KS66)**

<225> 3-브로모-2-메틸프로펜(0.578 g, 4.28 mmol), NaH(0.189 g, 미네랄 오일 중의 55%, 4.71 mmol), 1-tert-부틸옥시카르보닐피페리딘-4-올(0.948 g, 4.71 mmol), Pd(10%)/C(0.700 g), 암모늄 포르메이트(1.84 g, 2.91 mmol)를 GP4 및 GP5에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(61KS66)(0.740 g, 67%, 2단계로 실시)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.90(d, 6H, J=6.7Hz, -OCH₂CH(CH₃)₂), 1.44(s, 9H, Boc-CH₃), 1.46-1.56(m, 2H), 1.73-1.87(m, 3H), 3.15(ddd, 2H, J=3.2Hz, 8.5Hz, 13.1Hz), 3.19(d, 2H, J=6.7Hz, -OCH₂CH(CH₃)₂), 3.39(tt, 1H, J=3.2Hz, 8.0Hz), 3.65-3.76(m, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 19.6, 28.6, 28.7(Boc-CH₃), 31.2, 41.4, 74.6(C₄), 75.2(-OCH₂CH(CH₃)₂), 79.5(-C(CH₃)₃), 155.1(C=O).

<226> **3.30 4-프로필옥시피페리딘(79KS66)**

<227> 교반 하에, Boc-보호된 피페리딘 1-t-부틸옥시카르보닐-4-프로필옥시피페리딘(104KS21)(12.6g, 51.8 mmol)의 DCM(30ml) 용액에 TFA(25ml)를 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류 시럽에 2M NaOH(20ml)를 첨가하고, 이 혼합물을 DCM을 추출하였다. 조합한 유기상을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 농축시켜, 노란색 오일로서 표제의 화합물(79KS66)(7.4 g, quant.)을 얻었다. 이 물질은 추가의 정제 없이 다음 반응 단계에 사용하였다. ^1H NMR(CDCl_3): δ 0.89(t, 3H, J=7.4Hz, -OCH₂CH₂CH₃), 1.40-1.50(m, 2H), 1.55(sixt, 2H, J=7.4Hz, -OCH₂CH₂CH₃), 1.84-1.94(m, 2H), 2.64(ddd, 2H, J=3.0Hz, 9.8Hz, 12.7Hz), 3.35(dt, 2H, J=1.5Hz, 12.7Hz), 3.21(br s, 1H, NH), 3.30-3.37(m, 1H, H₄), 3.35(td, 2H, J=1.2Hz, 7.4Hz, -OCH₂CH₂CH₃); ^{13}C NMR(CDCl_3): δ 10.8(-OCH₂CH₂CH₃), 23.5(-OCH₂CH₂CH₃), 32.5, 44.1(C2 및 C3), 69.7(-OCH₂CH₂CH₃), 74.8(C₄).

<228> **3.31 4-사이클로헥실메틸-피페리딘(56NK128)**

<229> 이산화백금(200 mg)을 4-벤질피페리딘(1.75 g, 10 mmol)의 EtOH(20ml) 용액에 첨가하고, HCl의 디옥산(20ml, 4 M) 용액을 첨가하였다. 플라스크를 비우고, 수소를 채우는 과정을 2회 반복하였다. 반응물을 실온 하에 72시간 동안 격렬하게 교반한 뒤, 산화백금(200 mg)을 첨가하고, 반응물을 실온 하에 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 용리액으로서 EtOAc를 이용하여 셀라이트를 통해 여과시키고, 진공 하에서 용질을 농축시켰다. 에테르(50ml)를 첨가하고, 반응물을 진공 하에서 농축시켰다. 물(50ml) 및 에테르(50ml)를 첨가한 뒤, 수산화나트륨(2 M)을 첨가하여 pH를 12로 만들었다. 상을 분리하고, 수상을 에테르(2×50ml)로 추출하였다. 유기 상을 조합하고, 염수(20ml)로 세척하고, 건조시키고(K_2CO_3), 여과시키고, 조심스럽게 진공 농축시켜, 조제 상태의 표제의 화합물(56NK128)을 연노란색 오일로서 얻었다(1.42 g, 78%). ^1H NMR(CDCl_3) δ 3.04(m, 2H), 2.56(m, 2H), 1.72-1.55(m, 9H), 1.45(m, 1H), 1.32(m, 1H), 1.18(m, 2H), 1.05(m, 4H), 0.83(m, 2H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=182.3(\text{calc. } 182.2)$.

<230> **3.32 4-(2-부톡시에틸)피페리딘(56NK129)**

<231> 4-(2-에톡시에틸)피리딘(0.151 g, 1.0 mmol)을 EtOH(4ml) 및 아세트산(0.5ml)에 용해시키고, 플라스크를 비우고, 수소를 채우는 과정을 2회 반복하였다. 산화백금(0.040 g)을 첨가하고, 반응물을 실온 하에서 18시간 동안 격렬하게 교반하였다. 반응 혼합물을 용리액으로서 EtOAc를 이용하여 셀라이트를 통하여 여과시키고, 용질을 진공 농축시켰다. 에테르(20ml)를 첨가하고, 반응물을 진공 농축시켰다. 수산화나트륨(2ml, 2 M)을 첨가하고, 산물을 에테르(2×20ml)로 추출하였다. 유기상을 건조시키고(K_2CO_3), 여과시키고, 조심스럽게 진공 농축시켜, 조제 상태의 표제의 화합물(56NK129)을 노란색 오일로서 얻었다(0.154 g, 98%). ^1H NMR(CDCl_3) δ 3.45(m, 4H), 3.03(m, 2H), 2.58(m, 2H), 1.76(br. s, 1H), 1.66(m, 2H), 1.51(m, 3H), 1.18(t, J=7.5Hz, 3H),

1.11(m, 2H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[M+H]^+=158.2$ (calc. 158.2).

3.33 4-사이클로헥실피페리딘(75NK45)

이산화백금(0.200 g)을 4-페닐피페리딘(1.55 g, 10 mmol)의 EtOH(40ml) 용액 및 HCl의 디옥산(5ml, 4 M) 용액에 첨가하였다. 플라스크를 비우고, 수소를 채우는 과정을 2회 반복하였다. 반응물을 실온 하에서 72시간 동안 격렬하게 교반한 뒤, 용리액으로서 EtOAc을 이용하여 셀라이트를 통해 여과시키고, 용질을 진공 농축시켜, 백색 고체를 얻었다. 물(30ml)을 첨가한 뒤, 수산화나트륨(20ml, 2 M)을 첨가하고, 산물을 EtOAc(3×50ml)로 추출하였다. 유기상을 염수(20ml)로 세척하고, 건조시키고(K_2CO_3), 여과시키고, 조심스럽게 진공 농축시켜, 조제 상태의 표제의 화합물(75NK45)을 연노란색 오일로서 수득하였다(1.38 g, 82%). 1H NMR($CDCl_3$) δ 3.07(m, 2H), 2.58(m, 2H), 1.93(br. S, 1H), 1.71(m, 4H), 1.64(m, 4H), 1.16(m, 6H), 0.95(m, 2H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[M+H]^+=168.2$ (calc. 168.3).

3.35 전체적인 절차6(GP6)

4ml 바이알(vial)에 아닐린(1당량) 및 카르보닐디이미다졸(1.3당량)의 DMF 용액(1ml)을 충전하고, 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 4M HCl(1ml)을 첨가하였다. 산물을 에틸 아세테이트(2×1ml)로 추출하고, 조합한 유기층을 WHATMAM FT 5.0 μ m PTFE 칼럼을 통해 여과시켰다. 용질을 진공 농축시키고, 추가 정제 없이 사용하였다.

3.36 4-메틸-3H-벤조사졸-2-온(86KK20a)

2-하이드록시-6-메틸아닐린(0.154g, 1.25 mmol) 및 카르보닐디이미다졸 (0.250 g, 1.54 mmol)을 GP6에 따라 반응시켜, 조제 상태의 표제의 화합물(86KK20a)을 얻었다.

3.37 5,7-디메틸-3H-벤조사졸-2-온(86KK20b)

2-하이드록시-3,5-디메틸아닐린(0.66 g, 1.21 mmol) 및 카르보닐디이미다졸(0.250 g, 1.54 mmol)을 GP6에 따라 반응시켜, 조제 상태의 표제의 화합물 (86KK20b)을 얻었다.

3.38 6-메틸-3H-벤조사졸-2-온(86KK20c)

2-하이드록시-4-메틸아닐린(0.145 g, 1.17 mmol) 및 카르보닐디이미다졸 (0.250 g, 1.54 mmol)을 GP6에 따라 반응시켜, 조제 상태의 표제의 화합물(86KK20c)을 얻었다.

3.39 5-메틸-3H-벤조사졸-2(86KK20d)

2-하이드록시-5-메틸아닐린(0.147 g, 1.19 mmol) 및 카르보닐디이미다졸 (0.250 g, 1.54 mmol)을 GP6에 따라 반응시켜, 조제 상태의 표제의 화합물 (86KK20d)을 얻었다.

3.40 5-t-부틸-3H-벤조사졸-2-온(86KK20e)

2-하이드록시-5-t-부틸아닐린(0.203 g, 1.23 mmol) 및 카르보닐디이미다졸(0.250 g, 1.54 mmol)을 GP6에 따라 반응시켜, 조제 상태의 표제의 화합물(86KK20e)을 얻었다.

3.41 6-클로로-3H-벤조사졸-2-온(86KK20f)

4-클로로-2-하이드록시아닐린(0.179 g, 1.25 mmol) 및 카르보닐디이미다졸(0.250 g, 1.54 mmol)을 GP6에 따라 반응시켜, 조제 상태의 표제의 화합물(86KK20f)을 얻었다.

3.42 5-메톡시-3H-벤조사졸-2-온(86KK20i)

2-하이드록시-5-메톡시아닐린(0.175 g, 1.26 mmol) 및 카르보닐디이미다졸(0.250 g, 1.54 mmol)을 GP6에 따라 반응시켜, 조제 상태의 표제의 화합물(86KK20i)을 얻었다.

3.43 6-플루오로-3H-벤조사졸-2-온(86KK20j)

4-플루오로-2-하이드록시아닐린(0.154 g, 1.21 mmol) 및 카르보닐디이미다졸(0.250 g, 1.54 mmol)을 GP6에 따라 반응시켜, 조제 상태의 표제의 화합물(86KK20j)을 얻었다.

3.44 5-플루오로-3H-벤조사졸-2-온(86KK20k)

- <253> 5-플루오로-2-하이드록시아닐린(0.117 g, 0.92 mmol) 및 카르보닐디이미다졸(0.250 g, 1.54 mmol)을 GP6에 따라 반응시켜, 조제 상태의 표제의 화합물(86KK20k)을 얻었다.
- <254> **3.45 전체적인 절차 7(GP7)**
- <255> 4ml 바이알에 하이드록시벤조산(1당량) 및 카르보닐디이미다졸(1.2당량)의 THF 용액(1ml)을 충전하고, 60℃ 하에 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 4M HCl을 첨가하고(1ml), 산물을 EtOAc(2×1ml)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 농축시키고, 속성(flash) 칼럼 크로마토그래피(CC)로 정제하여, 산물을 얻었다.
- <256> **3.46 5,7-디클로로-6-에틸-3H-벤조사졸-2-온(97KK10)**
- <257> 3,5-디클로로-4-에틸-2-하이드록시벤조산(0.288 g, 1.40 mmol) 및 카르보닐디이미다졸(0.275 g, 1.70 mmol)을 GP7에 따라 반응시켰다. 속성 CC(SiO₂; DCM/MeOH 40:1)로 정제하여, 표제의 화합물(97KK10)(0.269 g, 83%)을 얻었다. ¹H-NMR(MeOH) δ 1.14(t, J=7.4Hz, CH₃), 2.92(q, J=7.4Hz, CH₂), 7.04(s, 1H); ¹³C-NMR(MeOH) δ 13.2, 24.9, 110.4, 116.4, 130.2, 130.9, 134.4, 141.2, 155.8.
- <258> **3.47 7-플루오로-3H-벤조사졸-2-온(97KK09a)**
- <259> 3-플루오로-2-하이드록시벤조산(0.265 g, 2.08 mmol) 및 카르보닐디이미다졸(0.352 g, 2.17 mmol)을 GP7에 따라 반응시켰다. 속성 CC(SiO₂; DCM/MeOH 20:1)로 정제하여, 표제의 화합물(97KK09a)(0.189 g, 59%)을 얻었다. ¹H-NMR(CDC1₃) δ 6.90-6.85(m, 1H), 7.38-7.33(m, 1H), 7.86-7.83(m, 1H), 10.38(br. s, 1H).
- <260> **3.48 5-브로모-7-플루오로-3H-벤조사졸-2-온(97KK09b)**
- <261> 5-브로모-3-플루오로-2-하이드록시벤조산(0.080 g, 0.39 mmol) 및 카르보닐디이미다졸(0.075 g, 0.46 mmol)을 GP7에 따라 반응시켰다. 속성 CC(SiO₂; DCM/MeOH 20:1)로 정제하여, 표제의 화합물(97KK09b)(0.055 g, 61%)을 얻었다. ¹H-NMR(MeOD) δ 6.90-6.85(m, 1H), 7.10-7.03(m, 1H).
- <262> **3.49 5,7-디클로로-6-메틸-3H-벤조사졸-2-온(97KK09c)**
- <263> 3,5-디클로로-2-하이드록시-4-메틸벤조산(0.331 g, 1.72 mmol) 및 카르보닐디이미다졸(0.285 g, 1.76 mmol)을 GP7에 따라 반응시켰다. 속성 CC(SiO₂; DCM/MeOH 20:1)로 정제하여, 표제의 화합물(97KK09c)(0.240 g, 64%)을 얻었다. ¹H-NMR(MeOD) δ 2.43(s, CH₃), 7.05(s, 1H).
- <264> **3.50 6,7-디플루오로-3-벤조사졸-2-온(97KK11)**
- <265> 3,4-디플루오로-2-하이드록시벤조산(0.329 g, 2.27 mmol) 및 카르보닐디이미다졸(0.390 g, 2.41 mmol)을 GP7에 따라 반응시켰다. 속성 CC(SiO₂; DCM/MeOH 40:1)로 정제하여, 표제의 화합물(97KK11)(0.139 g, 36%)을 얻었다. ¹H-NMR(MeOD) δ 6.83-6.80(m, 1H), 7.08-7.01(m, 1H); ¹³C-NMR(MeOD) δ 105.6(J=4.5Hz, J=7.8Hz), 112.6(J=20.3Hz), 129.6, 133.1(J=4.5Hz, J=10.3Hz), 136.7(J=17.8Hz, J=250.3Hz), 148.1(J=10.0Hz, J=240.0Hz), 156.3.
- <266> **3.51 전체적인 절차 8(GP8)**
- <267> 4ml 바이알에 카르복시산(1당량), 디페닐포스포릴 아자이드(1당량), 트리에틸아민(1당량), 및 톨루엔(4ml)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 대기 하의 110℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물 실온으로 냉각시키고, 물(1ml)을 첨가하고, 산물을 에틸 아세테이트(2×1ml)로 추출하였다. 조합한 유기층 진공 농축시키고, Isco CombiFlash Sq 16x로 정제하여 산물을 얻었다.
- <268> **3.52 7-메틸-3H-벤조사졸-2-온(86KK37a)**
- <269> 2-하이드록시-3-메틸벤조산(0.303 g, 1.99mmol), 디페닐포스포릴 아자이드(0.548 g, 1.99 mmol), 및 Et₃N(0.201 g, 1.99 mmol)을 GP8에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[10 g 실리카 칼럼, 용리: 0-50% EtOAc의 n-헵탄 용액(31분) 및 50% EtOAc의 n-헵탄 용액(20분)]로 정제하여, 표제의 화합물(86KK37a)(0.204 g,

69%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.39(s, CH_3), 7.08-7.04(m, 1H), 6.94-6.92(m, 2H), 9.29(br. s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 14.7, 107.7, 121.0, 124.1, 124.5, 129.1, 142.9, 156.2.

<270> **3.53 7-이소프로필-3H-벤족사졸-2-온(86KK37b)**

<271> 2-하이드록시-3-이소프로필벤조산(0.342 g, 1.90 mmol), 디페닐포스포릴 아자이드(0.523 g, 1.90 mmol), 및 Et_3N (0.192 g, 1.90 mmol)을 GP8에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[10 g 실리카 칼럼, 용리: 0-50% EtOAc의 n-헵탄 용액(31분) 및 50% EtOAc의 n-헵탄 용액(20분)]로 정제하여, 표제의 화합물(97KK37b)(0.263 g, 78%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.33(d, $J=7.0$, 2 CH_3), 3.24(p, $J=7.0$, CH), 7.00-6.94(m, 2H), 7.12-7.10(m, 1H), 9.58(br. S, 1H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 22.5, 28.9, 107.8, 120.6, 124.4, 129.3, 131.9, 141.8, 156.5.

<272> **3.54 5,7-다이소프로필-3H-벤족사졸-2-온(86KK39a)**

<273> *2-하이드록시-3,5-다이소프로필벤조산(0.378 g, 1.70 mmol), 디페닐포스포릴 아자이드(0.468 g, 1.70 mmol), 및 Et_3N (0.172 g, 1.70 mmol)을 GP8에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[10 g 실리카 칼럼, 용리: 0-50% EtOAc의 n-헵탄 용액(41분) 및 50% EtOAc의 n-헵탄 용액(10분)]로 정제하여, 표제의 화합물(86KK39a)(0.234 g, 63%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.25(d, $J=7.0$, CH_3), 1.25(d, $J=6.8$, CH_3), 1.34(d, $J=6.8$, CH_3), 1.34(d, $J=7.0$, CH_3), 2.94-2.87(m, CH), 3.24-3.17(m, CH), 6.89-6.83(m, 2H), 10.23(br. S, 1H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 22.6, 24.5, 29.4, 34.6, 105.9, 118.9, 129.6, 131.2, 140.1, 145.7, 157.3.

<274> **3.55 5,7-디브로모-3H-벤족사졸-2-온(86KK39c)**

<275> 3,5-디브로모-2-하이드록시벤조산(0.477 g, 1.61 mmol), 디페닐포스포릴 아자이드(0.443 g, 1.61 mmol), 및 Et_3N (0.163 g, 1.61 mmol)을 GP8에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[(10 g 실리카 칼럼, 용리: 0-50% EtOAc의 n-헵탄 용액(31분) 및 50% EtOAc의 n-헵탄 용액(20분)]로 정제하여, 표제의 화합물(86KK39c)(0.345 g, 73%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{MeOD} + \text{CDCl}_3)$ δ 7.17(s, 1H), 7.38(s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{MeOD} + \text{CDCl}_3)$ δ 103.2, 113.0, 117.4, 128.3, 133.3, 142.4, 155.2.

<276> **3.56 6-메톡시-3H-벤족사졸-2-온(86KK39d)**

<277> *2-하이드록시-4-메톡시벤조산(0.433 g, 2.58 mmol), 디페닐포스포릴 아자이드(0.548 g, 2.58 mmol), 및 Et_3N (0.261 g, 2.58 mmol)을 GP8에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[(10 g 실리카 칼럼, 용리: 0-50% EtOAc의 n-헵탄 용액(31분) 및 50% EtOAc의 n-헵탄 용액(20분)]로 정제하여, 표제의 화합물(86KK39d)(0.216 g, 50%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$ δ 3.70(s, OCH_3), 6.70-6.68(m, 1H), 6.97-6.94(m, 2H), 11.36(br. s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{DMSO})$ δ 56.5, 97.7, 109.9, 110.6, 124.3, 144.7, 155.5, 155.9.

<278> **3.57 4,6-디메톡시-3H-벤족사졸-2-온(86KK39e)**

<279> 2-하이드록시-4,6-디메톡시벤조산(0.456 g, 2.30 mmol), 디페닐포스포릴 아자이드(0.633 g, 2.30 mmol), 및 Et_3N (0.233 g, 2.30 mmol)을 GP8에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[10 g 실리카 칼럼, 용리: 0-50% EtOAc의 n-헵탄 용액(31분) 및 50% EtOAc의 n-헵탄 용액(20분)]로 정제하여, 표제의 화합물(86KK39e)(0.050 g, 11%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$ δ 3.71(s, OCH_3), 3.81(s, OCH_3), 6.41(d, $J=2.2$, 1H), 6.56(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 11.50(br. s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{DMSO})$ δ 56.5, 56.6, 89.8, 95.6, 113.0, 144.9, 145.0, 155.4, 156.7.

<280> **3.58 4,5,7-트리클로로-3H-벤족사졸-2-온(97KK26)**

<281> 3,5,6-트리클로로-2-하이드록시벤조산(0.498 g, 2.06 mmol), 디페닐포스포릴 아자이드(0.567 g, 2.06 mmol), 및 Et_3N (0.208 g, 2.06 mmol)을 GP8에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[10 g 실리카 칼럼, 용리: 0-30% EtOAc의 n-헵탄 용액(43분) 및 30% EtOAc의 n-헵탄 용액(10분)]을 이용해 정제하여, 표제의 화합물

97KK26)(0.344 g, 70%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{MeOD})$ δ 7.24(s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{MeOD})$ δ 113.3, 114.8, 123.8, 128.8, 132.3, 140.4, 155.0.

<282> **3.59 5,7-디요오도-3H-벤족사졸-2-온(92LH49)**

<283> 4ml 바이알에 2-하이드록시-3,5-디요오도벤조산(0.780 g, 2.00 mmol), 디페닐포스포릴 아자이드(0.202 g, 1.99 mmol), 트리에틸아민(0.550 g, 2.00 mmol), 및 톨루엔(4ml)을 충전하였다. 혼합물을 아르곤 대기 하에 100°C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(1ml)을 첨가하고, 산물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(2×1ml). 조합한 유기층 진공 농축시키, 속성 $\text{CC}(\text{SiO}_2; \text{DCM}/\text{MeOH}$ 9:1 및 헵탄/EtOAc 1:1)로 2회 정제하여, 표제의 화합물(92LH49)(0.205 g, 26%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$ δ 7.34-7.32(m, 1H), 7.71-7.70(m, 1H), 11.96(br. s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{DMSO})$ δ 75.3, 88.0, 117.7, 131.6, 136.8, 144.9, 152.6.

<284> **3.60 4-메톡시-3H-벤족사졸-2-온(92LH58)**

<285> 4ml 바이알에 2-하이드록시-6-메톡시벤조산(0.336 g, 2.00 mmol), 디페닐포스포릴 아자이드(0.202 g, 1.99 mmol), 트리에틸아민(0.550 g, 2.00 mmol), 및 톨루엔(4ml)을 충전하였다. 혼합물을 아르곤 대기 하의 100°C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(1ml)을 첨가하고, 산물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(2×1ml). 조합한 유기층을 진공 농축시켜, 조제 상태의 표제의 화합물(92LH58)(0.345 g)을 얻었다.

<286> **3.61 7-니트로-3H-벤족사졸-2-온(92LH59)**

<287> 4ml 바이알에 2-하이드록시-3-니트로벤조산(0.66 g, 2.00 mmol), 디페닐포스포릴 아자이드(0.202 g, 1.99 mmol), 트리에틸아민(0.550 g, 2.00 mmol), 및 톨루엔(4ml)을 충전하였다. 혼합물을 아르곤 대기 하의 100°C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(1ml)을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다(2×1ml). 수상에 SiO_2 를 첨가하고, 진공 농축시켰다. 산물을 속성 $\text{CC}(\text{SiO}_2; \text{EtOAc})$ 로 정제하여, 표제의 화합물(92LH59)(0.230 g, 64%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$ δ 7.42 7.30(m, 2H), 7.86-7.84(m, 1H).

<288> **3.62 4-메틸-7-이소프로필-3H-벤족사졸-2-온(92LH71)**

<289> 4ml 바이알에 2-하이드록시-3-이소프로필-6-메틸벤조산(0.389 g, 2.00 mmol), 디페닐포스포릴 아자이드(0.202 g, 1.99 mmol), 트리에틸아민(0.550 g, 2.00 mmol), 및 톨루엔(4ml)을 충전하였다. 혼합물을 아르곤 대기 하의 100°C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(1ml)을 첨가하고, 산물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(2×1ml). 조합한 유기층을 진공 농축시킨 뒤, prep. RP-HPLC[조건: 정지상, Luna 15um C18; 칼럼, 250×21.2 mm; 이동상, 20ml/분, $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, 암모늄아세테이트 완충액(25nM)]로 정제하여, 표제의 화합물(92LH71)(0.100 g, 26%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 1.34-1.29(m, 6 H), 2.37-2.35(m, 3H), 3.22-3.17(m, 1H), 6.94-6.87(m, 2H), 10.70(br. s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 15.8, 22.5, 28.8, 118.0, 120.2, 125.4, 128.6, 129.0, 141.4, 157.4.

<290> **3.63 7-메틸-4-이소프로필-3H-벤족사졸-2-온(92LH76)**

<291> 4ml 바이알에 2-하이드록시-3-메틸-6-이소프로필벤조산(0.389 g, 2.00 mmol), 디페닐포스포릴 아자이드(0.202 g, 1.99 mmol), 트리에틸아민(0.550 g, 2.00 mmol), 및 톨루엔(4ml)을 충전하였다. 혼합물을 아르곤 대기 하의 100°C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(1ml)을 첨가하고, 산물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(2×1ml). 조합한 유기층을 진공 농축시킨 뒤, prep. RP-HPLC[조건: 정지상, Luna 15um C18; 칼럼, 250×21.2 mm; 이동상, 20ml/분, $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, 암모늄아세테이트 완충액(25nM)]을 이용해 정제하여, 표제의 화합물(92LH76)(0.066 g, 17%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{MeOD})$ δ 1.25(d, J=6.9Hz, CH_3), 1.26(d, J=7.0Hz, CH_3), 2.30(s, CH_3), 3.01(quint, J=6.9Hz, CH), 6.95-6.86(m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 14.2, 22.9, 30.1, 118.5, 121.4, 124.8, 128.6, 129.9, 143.6, 157.6.

<292> **3.64 전체적인 절차 9(GP9)**

<293> 반응 플라스크에 벤조티아졸-2-온(1당량), 클로로요오도알칸(1당량), 및 염기(1.5당량)의 MeCH 용액(3ml)을 충

진하고, 실온 하에 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 첨가하고, 산물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 농축시킨 뒤, 속성 칼럼 크로마토그래피 (CC)로 정제하였다.

3.65 3-(2-클로로에틸)-3H-벤조티아졸-2-온(62KK38)

2-하이드록시벤조티아졸(0.508 g, 3.29 mmol), 2-클로로-1-요오도에탄 (0.499 g, 2.52 mmol), 및 K_2CO_3 (0.547 g, 3.96 mmol)의 MeCN 용액(10mℓ)을 GP9에 따라 반응시켰다. CC(Al_2O_3 ; DCM/n.헵탄 1:2)로 정제하여, 표제의 화합물 (62KK38)(0.292 g, 54%)을 얻었다.

3.66 3-(3-클로로프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(62KK21)

2-하이드록시벤조티아졸(1.003 g, 6.50 mmol), 3-클로로-1-요오도프로판 (1.361 g, 6.66 mmol), 및 K_2CO_3 (1.021 g, 7.39 mmol)의 MeCN 용액(20mℓ)을 GP9에 따라 반응시켰다. CC(SiO_2 ; DCM/n.헵탄 1:1)로 정제하여, 표제의 화합물 (62KK21)(0.847 g, 57%)을 얻었다.

3.67 3-(4-클로로부틸)-3H-벤조티아졸-2-온(62KK29)

2-하이드록시벤조티아졸(0.496 g, 3.22 mmol), 4-클로로-1-요오도부탄 (0.722 g, 3.24 mmol), 및 K_2CO_3 (0.576 g, 4.17 mmol)의 MeCN 용액(13mℓ)을 GP9에 따라 반응시켰다. CC(SiO_2 ; DCM/n.헵탄 1:1)로 정제하여, 표제의 화합물 (62KK30)(0.487 g, 63%)을 얻었다.

3.68 3-(2-클로로에틸)-3H-벤조사졸-2-온(62KK39)

3H-벤조사졸-2-온(0.425 g, 3.05 mmol), 2-클로로-1-요오도에탄(0.563 g, 2.84mmol), 및 K_2CO_3 (0.647 g, 4.68 mmol)의 MeCN 용액(10mℓ)을 GP9에 따라 반응시켰다. CC(Al_2O_3 ; DCM/n-헵탄 1:2)로 정제하여, 표제의 화합물 (62KK39)(0.158 g, 28%)을 얻었다.

3.69 3-(3-클로로프로필)-3H-벤조사졸-2-온(62KK30)

3H-벤조사졸-2-온(0.580 g, 4.16 mmol), 3-클로로-1-요오도프로판(0.854 g, 4.18 mmol), 및 K_2CO_3 (0.691g, 5.00 mmol)의 MeCN 용액(10mℓ)을 GP9에 따라 반응시켰다. CC(SiO_2 ; DCM/n-헵탄 1:1, DCM)로 정제하여, 표제의 화합물 (62KK30)(0.133 g, 14%)을 얻었다.

3.70 3-(4-클로로부틸)-3H-벤조사졸-2-온(62KK28)

3H-벤조사졸-2-온(0.419 g, 3.01 mmol), 4-클로로-1-요오도부탄(0.677 g, 3.04 mmol), 및 K_2CO_3 (0.500 g, 3.62 mmol)의 MeCN 용액(12mℓ)을 GP9에 따라 반응시켰다. CC(SiO_2 ; DCM/n-헵탄 1:1, DCM)로 정제하여, 표제의 화합물 (62KK28)(0.309 g, 45%)을 얻었다.

3.71 3-(5-클로로펜틸)-3H-벤조티아졸-2-온(107LH01)

2-하이드록시벤조티아졸(0.302 g, 2.0 mmol), 5-클로로-1-요오도펜탄 (0.370 g, 2.0 mmol), 및 Cs_2CO_3 (0.977 g, 3.0 mmol)을 GP9에 따라 반응시켰다. 속성 CC(SiO_2 ; DCM)로 정제하여, 표제의 화합물(107LH01)(0.461 g, 90 %)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.591.53(m, 2H), 1.87-1.75(m, 4H), 3.53(t, J=6.6Hz, CH_2), 3.96(t, J=7.2Hz, CH_2), 7.44-7.03(m, 4H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 24.2, 27.0, 32.2, 42.6, 44.7, 110.6, 122.8, 123.0, 123.2, 126.4, 137.2, 170.0.

3.72 3-(6-클로로헥실)-3H-벤조티아졸-2-온(107LH02)

2-하이드록시벤조티아졸(0.302 g, 2.0 mmol), 6-클로로-1-요오도헥산 (0.398 g, 2.0 mmol), 및 Cs_2CO_3 (0.977 g, 3.0 mmol)을 GP9에 따라 반응시켰다. 속성 CC(SiO_2 ; DCM)로 정제하여, 표제의 화합물(107LH02)(0.491 g, 91%)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.531.40(m, 4H), 1.80-1.73(m, 4H), 3.52(t, J=6.6Hz, CH_2), 3.95(t, J=7.2Hz, CH_2), 7.44-7.03(m, 4H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 26.2, 26.6, 27.6, 32.5, 42.7, 45.0, 110.6, 122.8,

123.0, 123.1, 126.4, 137.2, 170.0.

<310> **3.73 전체적인 절차 10(GP10)**

<311> 4ml 바이알에 벤족사졸-2-온(1당량), 3-클로로-1-요오도프로판(1.2당량), 및 Cs_2CO_3 (1.2당량)의 CH_3CN 용액(1 ml)을 충전하고, 실온 하에 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(1ml)에 첨가하고, 산물을 EtOAc로 추출하였다($2 \times 1\text{ml}$). 조합한 유기층을 WHATMAN FT 5.0um PTFE 칼럼을 통해 여과시키고, 진공 농축시킨 뒤, Isco CombiFlash Sq 16 \times 로 정제하여 산물을 얻었다.

<312> **3.74 3-(3-클로로프로필)-4-메틸-3H-벤족사졸-2-온(86KK21a)**

<313> 조제 4-메틸-3H-벤족사졸-2-온(86KK20a) DMF 용액, 3-클로로-1-요오도프로판(0.480 g, 1.47 mmol), 및 Cs_2CO_3 (0.299 g, 1.46 mmol)을 GP10에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[10 g 실리카 칼럼, 용리: 0-25% EtOAc의 n-헵탄 용액(33분) 및 25% EtOAc의 n-헵탄 용액(10분)]을 이용해 정제하여, 표제의 화합물(86KK21a)(0.111g)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.37-2.21(m, CH_2), 2.55(s, CH_3), 3.65(t, $J=6.1\text{Hz}$, CH_2), 4.14(t, $J=6.8\text{Hz}$, CH_2), 7.03-6.90(m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 17.7, 32.6, 41.6, 41.9, 108.3, 120.0, 122.6, 127.2, 128.9, 143.1, 155.2.

<314> **3.75 3-(3-클로로프로필)-5,7-디메틸-3H-벤족사졸-2-온(86KK21b)**

<315> 조제의 5,7-디메틸-3H-벤족사졸-2-온(86KK20b) DMF 용액, 클로로-1-요오도프로판(0.480 g, 1.47 mmol), 및 Cs_2CO_3 (0.299 g, 1.46 mmol)을 GP10에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[10 g 실리카 칼럼, 용리: 0-25% EtOAc의 n-헵탄 용액(33분) 및 25% EtOAc의 n-헵탄 용액(10분)]을 이용해 정제하여, 표제의 화합물(86KK21b)(0.094g)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.28-2.21(m, CH_2), 2.32(s, CH_3), 2.35(s, CH_3), 3.59(t, $J=5.9\text{Hz}$, CH_2), 3.94(t, $J=6.7\text{Hz}$, CH_2), 6.68(s, 1H), 6.73(s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 14.6, 21.7, 30.9, 39.7, 42.0, 106.4, 120.4, 124.9, 130.9, 133.9, 139.5, 155.1.

<316> **3.76 3-(3-클로로프로필)-6-메틸-3H-벤족사졸-2-온(86KK21c)**

<317> 조제의 6-메틸-3H-벤족사졸-2-온(86KK20c) DMF 용액, 3-클로로-1-요오도프로판(0.480 g, 1.47 mmol), 및 Cs_2CO_3 (0.299 g, 1.46 mmol)을 GP10에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[10 g 실리카 칼럼, 용리: 0-25% EtOAc의 n-헵탄 용액(33분) 및 25% EtOAc의 n-헵탄 용액(3분)]로 정제하여, 표제의 화합물(86KK21c)(0.092g)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.28-2.21(m, CH_2), 2.38(s, CH_3), 3.58(t, $J=6.5\text{Hz}$, CH_2), 3.97(t, $J=6.7\text{Hz}$, CH_2), 7.01-6.92(m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 21.6, 30.9, 39.7, 41.9, 108.0, 111.0, 124.5, 129.0, 133.0, 143.0, 154.8.

<318> **3.77 3-(3-클로로프로필)-5-메틸-3H-벤족사졸-2-온(86KK21d)**

<319> 조제의 5-메틸-3H-벤족사졸-2-온(86KK20d) DMF 용액, 3-클로로-1-요오도프로판(0.480 g, 1.47 mmol), 및 Cs_2CO_3 (0.299 g, 1.46 mmol)을 GP10에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[10 g 실리카 칼럼, 용리: 0-25% EtOAc의 n-헵탄 용액(33분) 및 25% EtOAc의 n-헵탄 용액(3분)]로 정제하여, 표제의 화합물(86KK21d)(0.062g)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 2.29-2.22(m, CH_2), 2.40(s, CH_3), 3.60(t, $J=5.9\text{Hz}$, CH_2), 3.97(t, $J=6.7\text{Hz}$, CH_2), 6.91-6.87(m, 2H), 7.07-7.05(m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 21.7, 30.9, 39.7, 41.9, 109.0, 109.9, 123.1, 131.3, 134.2, 140.9, 155.0.

<320> **3.78 5-t-부틸-3-(3-클로로프로필)-3H-벤족사졸-2-온(86KK21e)**

<321> 조제의 5-t-부틸-3H-벤족사졸-2-온(86KK20e) DMF 용액, 3-클로로-1-요오도프로판(0.480 g, 1.47 mmol), 및 Cs_2CO_3 (0.299 g, 1.46 mmol)을 GP10에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[10 g 실리카 칼럼, 용리: 0-25% EtOAc의 n-헵탄 용액(33분) 및 25% EtOAc의 n-헵탄 용액(3분)]로 정제하여, 표제의 화합물

(86KK21e)(0.102g)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.35(br. s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.31-2.25(m, CH_2), 3.61(t, $J=5.9\text{Hz}$, CH_2), 4.02(t, $J=6.7$, CH_2), 7.14-7.10(m, 3H). $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 31.1, 31.9, 35.2, 39.4, 42.0, 105.7, 109.6, 119.6, 131.2, 140.8, 148.0, 155.1.

<322> **3.79 3-(3-클로로프로필)-6-클로로-3H-벤족사졸-2-온(86KK21f)**

<323> 조제의 6-클로로-3H-벤족사졸-2-온(86KK20f) DMF 용액, 3-클로로-1-요오도프로판(0.480 g, 1.47 mmol), 및 Cs_2CO_3 (0.299 g, 1.46 mmol)을 GP10에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[10 g 실리카 칼럼, 용리: 0-20% EtOAc의 n-헵탄 용액(33분) 및 20% EtOAc의 n-헵탄 용액(3분)]로 정제하여, 표제의 화합물(86KK21f)(0.200g)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.22-2.16(m, CH_2), 3.52(t, $J=5.9\text{Hz}$, CH_2), 3.93(t, $J=6.6\text{Hz}$, CH_2), 6.94-6.92(m, 1H), 7.19-7.11(m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 30.2, 39.3, 41.2, 108.4, 110.8, 123.8, 127.8, 129.6, 142.6, 153.8.

<324> **3.80 3-(3-클로로프로필)-5-메톡시-3H-벤족사졸-2-온(86KK21i)**

<325> 조제의 5-메톡시-3H-벤족사졸-2-온(86KK20i) DMF 용액, 3-클로로-1-요오도프로판(0.480 g, 1.47 mmol), 및 Cs_2CO_3 (0.299 g, 1.46 mmol)을 GP10에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[10 g 실리카 칼럼, 용리: 0-20% EtOAc의 n-헵탄 용액(33분) 및 20% EtOAc의 n-헵탄 용액(3분)]로 정제하여, 표제의 화합물(86KK21i)(0.079g)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 2.25-2.22(m, CH_2), 3.60-3.57(m, CH_2), 3.97-3.93(m, CH_2), 3.80(s, OCH_3), 6.65-6.58(m, 2H), 7.07-7.04(m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 30.7, 39.5, 41.8, 56.1, 95.6, 107.1, 110.4, 132.0, 136.7, 155.1, 156.9.

<326> **3.81 3-(3-클로로프로필)-6-플루오로-3H-벤족사졸-2-온(86KK21j)**

<327> 조제의 6-플루오로-3H-벤족사졸-2-온(86KK20j) DMF 용액, 3-클로로-1-요오도프로판(0.480 g, 1.47 mmol), 및 Cs_2CO_3 (0.299 g, 1.46 mmol)을 GP10에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[10 g 실리카 칼럼, 용리: 0-20% EtOAc의 n-헵탄 용액(33분) 및 20% EtOAc의 n-헵탄 용액(3분)]로 정제하여, 표제의 화합물(86KK21j)(0.157g)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.22-2.15(m, CH_2), 3.53(t, $J=6.1\text{Hz}$, CH_2), 3.92(t, $J=6.6\text{Hz}$, CH_2), 6.95-6.82(m, 3H); $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$ δ 30.6, 39.7, 41.7, 99.5($J=28.7\text{Hz}$), 108.3 ($J=9.4\text{Hz}$), 110.5($J=24.2\text{Hz}$), 127.5($J=1.9\text{Hz}$), 142.7($J=13.6\text{Hz}$), 154.5, 158.8($J=241.6$).

<328> **3.82 3-(3-클로로프로필)-5-플루오로-3H-벤족사졸-2-온(86KK21k)**

<329> 조제의 5-플루오로-3H-벤족사졸-2-온(86KK20k) DMF 용액, 3-클로로-1-요오도프로판(0.480 g, 1.47 mmol), 및 Cs_2CO_3 (0.299 g, 1.46 mmol)을 GP10에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[10 g 실리카 칼럼, 용리: 0-20% EtOAc의 n-헵탄 용액(35분) 및 20% EtOAc의 n-헵탄 용액(3분)]로 정제하여, 표제의 화합물(86KK21k)(0.078g)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.28(quint, $J=6.3\text{Hz}$, CH_2), 3.62(t, $J=6.1\text{Hz}$, CH_2), 4.00(t, $J=6.7\text{Hz}$, CH_2), 6.87-6.80(m, 2H), 7.16-7.13(m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 30.6, 39.9, 41.7, 97.0($J=29.7$), 108.8($J=24.8$), 110.8($J=9.7$), 132.1($J=12.6$), 138.6, 154.8, 159.7($J=242.0\text{Hz}$).

<330> **3.83 전체적인 절차 11(GP11)**

<331> 4mL 바이알에 3-H-벤족사졸-2-온(1당량), 3-브로모프로판올(1.2당량), 디에틸 아조디카르복실레이트(1.2당량), 및 트리페닐포스핀(1.2당량)의 THF 용액(2mL)을 충전하였다. 혼합물을 아르곤 대기 하에 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시킨 뒤, Isco CombiFlasch Sq16x로 정제하여 산물을 얻었다.

<332> **3.84 3-(3-브로모프로필)-6-메톡시-3H-벤족사졸-2-온(97KK01a)**

<333> 6-메톡시-3H-벤족사졸-2-온(86KK39d)(0.093 g, 0.56 mmol), 브로모프로판-1-올(0.093 g, 0.67 mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트(0.117 g, 0.67 mmol), 및 PPh_3 (0.176 g, 0.67 mmol)의 THF 용액(4mL)을 GP11에 따라 반

응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[4 g 실리카 칼럼, 용리: 0-80% DCM의 n-헵탄 용액(37분) 및 80% DCM의 n-헵탄 용액(10분)]로 정제하여, 표제의 화합물(97KK01a)(0.114 g, 71%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{MeOD} + \text{CDCl}_3)$ δ 2.30(m, CH_2), 3.44(t, $J=6.5$, CH_2), 3.95(t, $J=6.9$, CH_2), 6.78-6.75(m, 1H), 6.856.84(m, 1H), 7.05-7.03(m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{MeOD} + \text{CDCl}_3)$ δ 30.2, 31.5, 41.4, 56.4, 98.3, 109.5, 110.3, 125.3, 144.1, 156.1, 157.3.

<334> **3.85 3-(3-브로모프로필)-5,7-디브로모-3H-벤족사졸-2-온(97KK01b)**

<335> 5,7-디브로모-3H-벤족사졸-2-온(86KK39c)(0.138 g, 0.47 mmol), 브로모프로판-1-올(0.078 g, 0.56 mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트(0.098 g, 0.56 mmol), 및 PPh_3 (0.148 g, 0.56 mmol)의 THF 용액(4mL)을 GP11에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[4 g 실리카 칼럼, 용리: 0-60% DCM의 n-헵탄 용액(36분) 및 60% DCM의 n-헵탄 용액(15분)]로 정제하여, 표제의 화합물(97KK09b)(0.152 g, 87%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{MeOD} + \text{CDCl}_3)$ δ 2.35-2.30(m, CH_2), 3.44(t, $J=6.3$, CH_2), 3.96(t, $J=6.8\text{Hz}$, CH_2), 7.25(s, 1H), 7.41(s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{MeOD} + \text{CDCl}_3)$ δ 29.7, 30.8, 41.8, 103.6, 111.4, 117.4, 128.5, 133.3, 140.4, 153.9.

<336> **3.86 3-(3-브로모프로필)-7-메틸-3H-벤족사졸-2-온(97KK03a)**

<337> 7-메틸-3H-벤족사졸-2-온(86KK37a)(0.100 g, 0.67 mmol), 3-브로모프로판-1-올(0.112 g, 0.80 mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트(0.140 g, 0.80 mmol), 및 PPh_3 (0.211 g, 0.80 mmol)의 THF 용액(4mL)을 GP11에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[4 g 실리카 칼럼, 용리: 0-60% DCM의 n-헵탄 용액(36분) 및 60% DCM의 n-헵탄 용액(15분)]로 정제하여, 조제 상태의 표제의 화합물(97KK03a)(0.072 g)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{MeOD})$ δ 2.31-2.26(m, CH_2), 3.46(t, $J=6.5\text{Hz}$, CH_2), 3.94(t, $J=6.6$, CH_2), 7.10-6.91(m, 3H).

<338> **3.87 3-(3-브로모프로필)-7-이소프로필-3H-벤족사졸-2-온(97KK03b)**

<339> 7-이소프로필-3H-벤족사졸-2-온(86KK37b)(0.131 g, 0.74 mmol), 3-브로모프로판-1-올(0.123 g, 0.89 mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트(0.155 g, 0.89 mmol), 및 PPh_3 (0.233 g, 0.89 mmol)의 THF 용액(4mL)을 GP11에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[4 g 실리카 칼럼, 용리: 0-60% DCM의 n-헵탄 용액(35분) 및 60% DCM의 n-헵탄 용액(15분)]로 정제하여 조제 상태의 표제의 화합물(97KK03b)(0.089g)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{MeOD})$ δ 1.29(d, $J=7.0$, 2CH_3), 2.29(quint, $J=6.7\text{Hz}$, CH_2), 3.18(sept, $J=6.9\text{Hz}$, CH), 3.47(t, $J=6.5\text{Hz}$, CH_2), 3.97(t, $J=6.9$, CH_2), 7.04-7.00(m, 2H), 7.17-7.13(m, 1H).

<340> **3.88 3-(3-브로모프로필)-5,7-디이소프로필-3H-벤족사졸-2-온(97KK03c)**

<341> 5,7-디이소프로필-3H-벤족사졸-2-온(86KK39a)(0.110 g, 0.50 mmol), 3-브로모프로판-1-올(0.083 g, 0.60 mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트(0.104 g, 0.60 mmol), 및 PPh_3 (0.157 g, 0.60 mmol)의 THF 용액(4mL)을 GP11에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[4 g 실리카 칼럼, 용리액0-60% DCM의 n-헵탄 용액(35분) 및 60% DCM의 n-헵탄 용액(15분)]로 정제하여, 조제 상태의 표제의 화합물(97KK03c)(0.078g)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{MeOD})$ δ 1.25(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2CH_3), 1.30(d, $J=7.0\text{Hz}$, 2CH_3), 2.30(quint, 6.7Hz , CH_2), 2.93(sept, $J=6.8\text{Hz}$, CH), 3.15(sept, $J=6.9\text{Hz}$, CH), 3.49(t, $J=6.5\text{Hz}$, CH_2), 3.98(t, $J=6.7\text{Hz}$, CH_2), 6.88(s, 1H), 6.96(s, 1H).

<342> **3.89 3-(3-브로모프로필)-4,6-디메톡시-3H-벤족사졸-2-온(97KK05b)**

<343> 4,6-디메톡시-3H-벤족사졸-2-온(86KK39e)(0.050 g, 0.26 mmol), 3-브로모프로판-1-올(0.043 g, 0.31 mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트(0.54 g, 0.31 mmol), 및 PPh_3 (0.82 g, 0.31 mmol)의 THF 용액(4mL)을 GP11에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[4 g 실리카 칼럼, 용리: 0-60% DCM의 n-헵탄 용액(35분) 및 60% DCM의 n-헵탄 용액(15분)]로 정제하여, 표제의 화합물(97KK05b)(0.035 g, 43%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{MeOD})$ δ 2.30(quint, $J=6.7\text{Hz}$, CH_2), 3.43(t, $J=6.6\text{Hz}$, CH_2), 3.77(s, OCH_3), 3.88(s, OCH_3), 4.07(t, $J=6.8\text{Hz}$, CH_2), 6.47-6.37(m, 2H).

- <344> **3.90 3-(3-브로모프로필)-7-플루오로-3H-벤조사졸-2-온(97KK12a)**
- <345> 7-플루오로-3H-벤조사졸-2-온(97KK09a)(0.186 g, 1.21 mmol), 3-브로모프로판-1-올(0.202 g, 1.45 mmol), 디에틸 아조디카복실레이트(0.253 g, 1.45 mmol), 및 PPh_3 (0.381 g, 1.45 mmol)의 THF 용액(4mL)을 GP11에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[4 g 실리카 칼럼, 용리: 0-50% DCM의 n-헵탄 용액(46분) 및 50% DCM의 n-헵탄 용액(10분)]로 정제하여, 표제의 화합물(97KK12a)(0.100 g, 30%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.32-2.26(m, CH_2), 3.38(t, $\text{J}=6.1\text{Hz}$, CH_2), 3.94(t, $\text{J}=6.9\text{Hz}$, CH_2), 6.87-6.82(m, 1H), 7.10-7.05(m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 29.8, 30.8, 41.4, 104.4($\text{J}=3.9\text{Hz}$), 110.8($\text{J}=16.8\text{Hz}$), 124.8($\text{J}=7.1\text{Hz}$), 139.8($\text{J}=14.5\text{Hz}$), 133.8($\text{J}=4.8\text{Hz}$), 146.2($\text{J}=250.3\text{Hz}$), 154.0
- <346> **3.91 3-(3-브로모프로필-5,7-디클로로-6-메틸-3H-벤조사졸-2-온(97KK12b))**
- <347> 5,7-디클로로-6-메틸-3H-벤조사졸-2-온(97KK09c)(0.239 g, 1.10 mmol), 3-브로모프로판-1-올(0.183 g, 1.32 mmol), 디에틸 아조디카복실레이트(0.230 g, 1.32 mmol), 및 PPh_3 (0.346 g, 1.32 mmol)의 THF 용액(4mL)을 GP11에 따라 반응시켰다. Isco CombiFlash Sq 16x[4 g 실리카 칼럼, 용리액0-50% DCM의 n-헵탄 용액(46분) 및 50% DCM의 n-헵탄 용액(10분)]로 정제하여, 조제 상태의 표제의 화합물(97KK12b)(0.051 g)을 얻었다.
- <348> **3.92 전체적인 절차 12(GP12)**
- <349> 헤테로사이클(1당량) 및 NaI(2당량)의 아세톤 용액(1mL/mmol)을 72시간 동안 50℃로 가열한 뒤, 실온으로 냉각시켰다. 소듐 트리실레이트 수용액(10-20mL)을 첨가하고, 산물은 EtOAc으로 추출하였다(2×20 -100mL). 유기층을 건조시키고(K_2CO_3), 여과시키고, 진공 농축시킨 뒤, 정제하였다
- <350> **3.93 1-(2-요오도에틸)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(56NK93)**
- <351> 1-(2-클로로에틸)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(178mg, 0.905 mmol)을 GP12에 따라 반응시켰다. 조제 산물 Isco CombiFlash Sq 16x[4.1 g 실리카 칼럼, 용리: 헵탄(5분), 0-40% EtOAc의 헵탄 용액(20분), 40% EtOAc의 헵탄 용액(10분)]로 정제하여, 표제의 화합물(56NK93)을 연노란색 오일로서 수득하였다(204 mg, 78%). $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 9.26(br. s, 1H), 7.10(m, 3H), 7.04(m, 1H), 4.28(t, $\text{J}=7.6\text{Hz}$, 2H), 3.44(t, $\text{J}=7.6\text{Hz}$, 2H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=289.0$.
- <352> **3.94 1-(4-요오도부틸)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(56NK94)**
- <353> 1-(4-클로로부틸)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(456mg, 2.03 mmol)을 GP12에 따라 반응시켰다. 조제 산물을 Isco CombiFlash Sq 16x[10 g 실리카 칼럼, 용리: 헵탄(2분), 0-40% EtOAc의 헵탄 용액(31분), 40% EtOAc의 헵탄 용액(15분)]로 정제하여, 표제의 화합물(56NK94)을 연노란색 오일로서 수득하였다(491 mg, 77%). $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 9.28(br. s, 1H), 7.10(m, 3H), 7.02(m, 1H), 3.92(m, 2H), 3.25(m, 2H), 1.92(m, 4H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=317.0$.
- <354> **3.95 1-(3-요오도프로필)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(56NK36)**
- <355> 1-(3-클로로프로필)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(10.5g, 50 mmol)을 GP12에 따라 반응시켰다. 조제 산물을 EtOAc로부터 재결정화하여, 표제의 화합물(56NK36)을 백색 분말로서 얻었다(12.15 g, 80%). $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 9.93(br. s, 1H), 7.11(m, 1H), 4.00(t, $\text{J}=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.22(t, $\text{J}=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.34(pent, $\text{J}=6.8\text{Hz}$, 2H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+ 02.1$.
- <356> **3.96 1-(3-메틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(56NK85))**
- <357> 1-(3-클로로프로필)-3-메틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(852mg, 3.79 mmol)을 GP12에 따라 반응시켰다. 조제 산물을 Isco CombiFlash Sq 16x[10 g 실리카 칼럼, 용리: 헵탄(1분), 0-40% EtOAc의 헵탄 용액(25분), 40% EtOAc의 헵탄 용액(10분)]로 정제하여, 표제의 화합물(56NK85)을 연노란색 오일로서 수득하였다(1.02 g, 86%). $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.10(m, 3H), 6.98(m, 1H), 3.98(t, $\text{J}=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.42(s, 3H), 3.20(t, $\text{J}=6.8\text{Hz}$,

2H), 2.31(pent, J=6.8Hz, 2H); ^{13}C NMR(CDCl₃) δ 154.30, 130.01, 129.23, 121.28, 107.48, 107.47, 41.59, 32.40, 27.06, 2.17; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=317.0.

<358> **3.97 1-(2-클로로에틸)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(56NK91)**

<359> 소듐 하이드라이드(400 mg, 10 mmol, 오일 중의 60%)를 아르곤 대기 하에서 무수 DMF(10ml)로 세척한 뒤, DMF(10ml)를 첨가하였다. 아르곤 하의 0℃에서 DMF 중의 NaH 슬러리를 서서히 2-하이드록시벤조이미다졸(1.34 g, 10 mmol)의 DMF 용액(10ml)에 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 20분간 교반한 뒤, 1-클로로-2-요오도에탄(1.90 g, 10 mmol)의 DMF 용액(5ml)을 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온 하에 1.5시간 동안 교반한 뒤, 물(10 ml)을 첨가하고, HCl(2M, 몇 방울)을 첨가하여 반응물을 산성화한 뒤, 탄산수소나트륨 수용액을 이용해 염기성으로 만들었다. 산물을 EtOAc로 추출하고(3×30ml), 유기층을 소듐 트리설페이트 수용액(10ml), 황산마그네슘 수용액(4%, 2×10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 건조시키고(K₂CO₃), 여과시키고, 진공 농축시킨 뒤, Isco CombiFlash Sq 16x[10 g 실리카 칼럼, 용리: 헵탄(5분), 0-40% EtOAc의 헵탄 용액(35분), 40% EtOAc의 헵탄 용액(20분)]로 정제하여, 표제의 화합물(56NK91)을 연노란색 오일로서 수득하였다(162 mg, 8%). ^1H NMR(CDCl₃) δ 8.70(br. s, 1H), 7.09(m, 4H), 4.22(t, J=6.5Hz, 2H), 3.84(t, J=6.5Hz, 2H); ^{13}C NMR(CDCl₃) δ 155.11, 130.28, 127.74, 121.91, 121.60, 109.63, 108.45, 42.75, 41.16.

<360> **3.98 1-(4-클로로부틸) 3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(56NK92)**

<361> 소듐 하이드라이드(400 mg, 10 mmol, 오일 중 60%)를 아르곤 대기 하에 무수 DMF(10ml)로 세척한 뒤, DMF(10ml)를 첨가하였다. DMF 중의 NaH를 0℃에서 아르곤 하에 서서히 2-하이드록시벤조이미다졸(1.34 g, 10 mmol)의 DMF 용액(10ml)에 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 20분간 교반한 뒤, 1-클로로-2-요오도에탄(1.90 g, 10 mmol)의 DMF 용액(5ml)을 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온 하에 1.5시간 동안 교반한 뒤, 물(10ml)을 첨가하고, HCl(2M, 몇방울)을 첨가하여 반응물을 산성화한 뒤, 탄산수소나트륨 수용액을 이용하여 염기성으로 만들었다. 산물을 EtOAc로 추출하고(3×30ml), 유기층을 소듐 트리설페이트 수용액(10ml), 황산마그네슘 수용액(4%, 2×10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 건조시키고(K₂CO₃), 여과시키고, 진공 농축시킨 뒤, Isco CombiFlash Sq 16x[10 g 실리카 칼럼, 용리: 헵탄(5분), 0-40% EtOAc의 헵탄 용액(35분), 40% EtOAc의 헵탄 용액(20분)]로 정제하여, 표제의 화합물(56NK92)을 연노란색 오일로서 수득하였다(416 mg, 19%). ^1H NMR(CDCl₃) δ 10.48(br. S, 1H), 7.26-7.00(m, 4H), 3.95(t, J=6.8Hz, 2H), 3.59(t, J=6.3Hz, 2H), 1.97(m, 2H), 1.87(m, 2H); ^{13}C NMR(CDCl₃) δ 158.88, 130.08, 128.14, 121.56, 121.25, 109.82, 107.74, 44.32, 39.88, 29.53, 25.66; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=225.2.

<362> **3.99 1-(3-클로로프로필)-3-메틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(56NK91)**

<363> 1-(3-클로로프로필)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(2.10g, 10mmol), 메틸 요오다이드(1.5ml, 25 mmol), 수산화나트륨(2 M, 5ml, 10 mmol) 및 MeCN(10ml)을 실온 하에 18시간 동안 교반하였다. 물(10ml)을 첨가하고, 산물은 EtOAc으로 추출하였다(2×30ml). 유기층을 소듐 티오설페이트 수용액(5ml), 염수(10ml)로 세척한 뒤, 건조시키고(K₂CO₃), 여과시키고, 진공 농축시킨 뒤, Isco CombiFlash Sq 16x[35 g 실리카 칼럼, 용리: 헵탄(1분), 0-50% EtOAc의 헵탄 용액(40분), 50% EtOAc의 헵탄 용액(40분)]로 정제하여, 표제의 화합물(56NK01)을 연노란색 오일로서 수득하였다(1.93 g, 86%). ^1H NMR(CDCl₃) δ 7.10(m, 3H), 6.98(m, 1H), 4.06(t, J=6.6Hz, 2H), 3.85(t, J=6.6Hz, 2H), 3.42(s, 3H), 2.25(pent, J=6.6Hz, 2H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=225.1.

<364> **3.100 3-(4-클로부틸)-3H-벤조사졸-2-티온(56NK132)**

<365> 요오드(127 mg, 0.5 mmol)의 DMF 용액(2ml)을 2-(4-클로로부틸설파닐)-벤조사졸(697 mg, 2.88 mmol)에 첨가하고, 반응물을 24시간 동안 125℃로 가열한 뒤, 실온으로 냉각하였다. 소듐 티오설페이트 수용액(5ml)을 첨가하고, 산물을 에테르로 추출하였다(3×30ml). 유기상을 황산나트륨 수용액(4%, 2×10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 건조시키고(K₂CO₃), 여과시키고, 진공 농축시켰다. 조제 산물을 Isco CombiFlash Sq 16x[4.1 g 실리카 칼럼, 용리: 헵탄(3분), 0-10% EtOAc의 헵탄 용액(25분), 10% EtOAc의 헵탄 용액(2분)]로 정제하여, 표제의 화합

물(56NK132)을 백색 분말로써 얻었다(68 mg, 10%). ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.36(m, 1H), 7.28(m, 2H), 7.13(m, 1H), 4.25(t, J=7.2Hz, 2H), 3.62(t, J=6.2Hz, 2H), 2.06(m, 2H), 1.92(m, 2H).

<366> **3.101 1-(3-클로로프로필)-1H-인돌-2,3-디온(85LM02)**

<367> 500ml 플라스크에 1H-인돌-2,3-디온(이사틴)(3.62 g, 25 mmol), 1-클로로-3-요오도프로판(2.8ml, 27 mmol), 및 Cs_2CO_3 (18 g, 55 mmol)의 MeCN 용액(200ml)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 48시간 동안 교반하였다. 물(50 ml) 및 EtOAc(50ml)를 첨가하고, 상을 분리하였다. 수상을 EtOAc로 재추출하였다(50ml). 조합한 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 건조물로 증발시켰다. 조제 산물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 ; EtOAc/n-헵탄 1:4)로 정제하여, 표제의 화합물(85LM02)(4.2 g, 80%)을 얻었다. ^1H -NMR(CDCl_3) δ 2.20(qv, 2H), 3.60(t, 2H), 3.90(t, 2H), 7.00(d, 1H), 7.15(t, 1H), 7.55-7.65(m, 2H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=224.2$.

<368> **3.102 1-(3-요오도프로필)-1H-인돌-2,3-디온(85LM05)**

<369> 50ml 플라스크에 화합물 1-(3-클로로프로필)-1H-인돌-2,3-디온 (85LM02)(0.232 g, 1 mmol) 및 NaI(0.327 g, 2.2 mmol)의 아세톤 용액(10ml)을 증진하고, 50℃ 하에 24시간 동안 교반하였다. 물(10ml)을 첨가하고, 상을 분리하였다. 수상을 아세톤으로 재추출하였다(10ml). 조합한 유기상을 건조시키고(Na_2SO_4), 건조물로 증발시켜, 조제 상태의 표제의 화합물(85LM05)(0.294g)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.20(qv, 2H), 3.20(t, 2H), 3.80(t, 2H), 7.0(d, 1H), 7.15(t, 1H), 7.55-7.65(m, 2H).

<370> **3.103 3-(1H-인돌-3-일)프로판-1-올(85LM16B)**

<371> 무수 THF(140ml) 중의 LiAlH_4 (2.48g, 65mmol)의 현탁액을 500ml 플라스크 내에서 교반하였다. 3-(1H-인돌-3-일)프로피온산(5.38g, 28 mmol)을 무수 THF(20ml)에 용해시키고, 서서히 첨가하였다. 혼합물을 35℃로 교반하였다. 35℃에서 2시간 및 실온에서 하룻밤 동안 연속하여 교반하였다. 물(20ml)을 매우 느린 속도로 점적하여 첨가한 뒤, $\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ (1:1)(50ml)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물에 NaOH를 첨가하고(pH7이 될 때까지), 두 상을 분리하였다. 유기상을 건조시키고(Na_2SO_4), 건조물로 증발시켜, 조제 상태의 표제의 화합물(85LM16B)(5.0 g)을 얻었다. 얻어진 물질은 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. ^1H NMR(CD_3OD) δ 1.92(qv, 2H), 2.80(t, 2H), 3.61(t, 2H), 7.00(t, 1H), 7.05(t, 1H), 7.33(d, 1H), 7.55(d, 1H).

<372> **3.104 톨루엔-4-술폰산-3-(1H-인돌-3-일)프로필 에스테르(85LM17)**

<373> 조제의 3-(1H-인돌-3-일)프로판-1-올(85LM16B)(5.0 g, 29 mmol) 및 피리딘(10ml, 160 mmol)을 100ml 플라스크 중의 무수 THF(140ml)에 용해시켰다. 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, 무수 THF(10ml)에 용해된 p-톨루엔설포닐 클로라이드(10.9 g, 57 mmol)를 서서히 첨가한 뒤, -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 20분 동안 실온으로 가열하였다. 용액을 H_2SO_4 (10ml, 1M), 중탄산나트륨 포화 용액(10ml), 및 마지막으로 물(10ml)로 세척하였다. 유기상을 건조시키고(Na_2SO_4), 건조물로 증발시켜, 조제 상태의 표제의 화합물(85LM17)(4.0 g)을 얻었다. 얻어진 물질은 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

<374> **3.105 3-(3-브로모-2-하이드록시프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(85LM04)**

<375> 50ml 플라스크에 2-하이드록시벤조티아졸(0.650 g, 4.3 mmol), 1,3-디브로모-2-프로판올(0.22ml, 2.2 mmol) 및 Cs_2CO_3 (3.0 g, 9.2 mmol)의 MeCN 용액(20ml)을 증진하고, 40℃ 하에 24시간 동안 교반하였다. 물(10ml) 및 EtOAc(10ml)를 첨가하고, 상을 분리하였다. 수상을 EtOAc(10ml)로 재추출하였다. 조합한 유기상을 건조시키고(Na_2SO_4), 건조물로 증발시켜, 조제 상태의 표제의 화합물(85LM04)(0.308 g)을 얻었다. 얻어진 물질은 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

<376> **3.106 3-(3-클로로-2-메틸-프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(85LM13)**

<377> 50ml 플라스크에 2-하이드록시벤조티아졸(0.603 g, 4.0 mmol), 1-브로모-3-클로로-2-메틸프로판(0.56ml, 4.8 mmol) 및 Cs_2CO_3 (2.86 g, 8.8 mmol)의 CH_3CN 용액(20ml)을 증진하고, 40℃ 하에 24시간 동안 교반하였다. 물(10ml) 및 EtOAc(10ml)를 첨가하고, 상을 분리하였다. 수상을 EtOAc로 재추출하였다(10ml). 조합한 유기상을

건조시키고(Na_2SO_4), 건조물로 증발시켰다. 조제 산물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 ; EtOAc/n-헵탄 1:8)에 적용하여, 표제의 화합물(85LM13)(0.769 g, 80%)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.10(d, 3H), 2.45(octet, 1H), 3.55(d, 2H), 3.90(dd, 1H), 4.05(dd, 1H), 7.107.20(m, 2H), 7.35(t, 1H), 7.40(d, 1H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=242.1$.

<378> 3.107 전체적인 절차 13(GP13)

<379> 100ml 플라스크에 (R)-3-브로모-2-메틸-프로판올 또는 (S)-3-브로모-2-메틸-프로판올(1당량), 2-하이드록시벤조티아졸(1당량) mmol), 및 Cs_2CO_3 (1당량)의 MeCN 용액(30ml)을 첨가하고, 50°C 하에 48시간 동안 교반하였다. 물(20ml) 및 EtOAc(20ml)를 첨가하고, 상을 분리하였다. 수상을 EtOAc로 재추출하였다(20ml). 조합한 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공 농축시켜, 조제 상태의 산물을 얻었다. 얻어진 물질은 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

<380> 3.108 3-((R)-3-하이드록시-2-메틸프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(85LM72-60)

<381> (S)-3-브로모-2-메틸프로판올(0.760 g, 5.0 mmol), 2-하이드록시벤조티아졸(0.751 g, 5.0 mmol), 및 Cs_2CO_3 (1.6 g, 5.0 mmol)의 MeCN 용액(30ml)을 GP13에 따라 반응시켜, 조제 상태의 표제의 화합물(85LM72-60)(1.3 g)을 얻었다.

<382> 3.109 3-((S)-3-하이드록시-2-메틸프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(85LM89-76)

<383> (R)-3-브로모-2-메틸프로판올(0.760 g, 5.0 mmol), 2-하이드록시벤조티아졸(0.751 g, 5.0 mmol), 및 Cs_2CO_3 (1.6 g, 5.0 mmol)의 MeCN 용액(30ml)을 GP13에 따라 반응시켜, 조제 상태의 표제의 화합물(85LM89-76)(1.3 g)을 얻었다.

<384> 3.110 전체적인 절차 14(GP14)

<385> 3-하이드록시알킬-3H-벤조티아졸-2-온(1당량) 및 피리딘(4당량)을 100ml 플라스크 중의 DCM(50ml)에 용해시켰다. 혼합물을 교반하고, -78°C로 냉각한 뒤, 무수 DCM(10ml)에 용해된 p-톨루엔설포닐 클로라이드(5당량)를 첨가하였다. -78°C에서 1시간 및 실온에서 2시간 동안 연속하여 교반하였다. 용액을 염산(10ml, 1M), 중탄산나트륨 포화 용액(10ml), 및 마지막으로 물(10ml)로 세척하였다. 유기상을 건조시키고(Na_2SO_4), 건조물로 증발시켰다. 조제 산물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 ; DCM)로 정제하였다.

<386> 3.111 톨루엔-4-술포산 (R)-2-메틸(2-옥소벤조티아졸-3-일)-프로필 에스테르(85LM73-61)

<387> 3-((R)-3-하이드록시-2-메틸프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(85LM72-60)(1.3 g, 2.8 mmol), 피리딘(0.900 g, 11.4 mmol), 및 p-톨루엔설포닐 클로라이드(2.7 g, 14.2 mmol)을 GP14에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(85LM73-61)(0.90 g, 48%-2단계)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.0(d, 3H), 2.45(m, 4H), 3.80-3.90(m, 2H), 3.90-4.00(m, 2H), 7.0(d, 1H), 7.15(t, 1H), 7.25-7.35(m, 3H), 7.40(d, 1H), 7.75(d, 2H).

<388> 3.112 톨루엔-4-술포산 (S)-2-메틸-3-(2-옥소-벤조티아졸-3-일)-프로필 에스테르(85LM9077)

<389> 3-((S)-3-하이드록시-2-메틸프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(85LM89-76)(1.3 g, 2.8 mmol), 피리딘(0.900 g, 11.4 mmol), 및 p-톨루엔설포닐 클로라이드(2.7 g, 14.2 mmol)을 GP14에 따라 반응시켜, 표제의 화합물((85LM90-77)(0.90 g, 46%-2단계)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.0(d, 3H), 2.45(m, 4H), 3.80-3.90(m, 2H), 3.90-4.00(m, 2H), 7.0(d, 1H), 7.15(t, 1H), 7.25-7.35(m, 3H), 7.40(d, 1H), 7.75(d, 2H).

<390> 3.113 3-(3-요오도프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(61KS80)

<391> 3-(3-클로로프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(62KK21)(1.58 g, 6.94 mmol)을 아세톤(10ml)에 용해시키고, NaI(2.08 g, 13.9 mmol)를 첨가하였다. 교반 하에, 혼합물을 50°C로 18시간 동안 가열하였다. Na_2SO_4 포화 용액(5ml)을 첨가한 뒤, 여과하였다(EtOAc). 유기상을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 진공 농축시켜, 표제의 화합물(61KS80)(2.17 g, 98%)을 무색 오일로서 얻었다. 상기 화합물은 장기 방치 시, 백색 고체로 결정화되었다. 이는 추가의 정제 없이도 다음 반응에 충분히 사용 가능할 정도로 순수하였다. ^1H NMR(CDCl_3) 2.25(q, 2H,

$J=7.0\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$), 3.22(t, 2H, $J=7.0\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$), 4.04(t, 2H, $J=7.0\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$), 7.13-7.46(m, 4H, Ar); ^{13}C NMR(CDCl_3) 0.0 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$), 29.8($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$), 41.7($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$), 108.8, 121.1, 121.1, 121.6, 124.8, 135.2(Ar), 168.3(C=O).

<392> **3.114 전체적인 절차 15(GP15)**

<393> 4mℓ 바이알에 3-클로로알킬-3H-벤조사졸-2-온(1당량), 4-부틸피페리딘(1당량), NaI(0.100 g, 0.67 mmol), 및 K_2CO_3 (0.075 g, 0.54 mmol)의 MeCN 용액(1mℓ)을 충전하고, 50℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM를 첨가하였다(2mℓ). 이소시아네이트 수지(ca. 3당량, 1.1 mmol/g)를 첨가하고, 혼합물을 실온 하에 24시간 동안 방치하였다. 혼합물을 코튼을 통해 여과시키고, 산성 이온-교환 칼럼에 걸었다. 칼럼을 MeOH(2 칼럼 부피)로 세척하고, 10% 암모늄 하이드록사이드의 MeOH 용액(2 칼럼 부피)을 이용해 칼럼으로부터 산물을 용리시키고, 진공 농축시켰다.

<394> **3.115 3-[2-(4-부틸피페리딘-1-일)에틸]-3H-벤조티아졸-2-온(67KK20a)**

<395> 3-(2-클로로에틸)-3H-벤조티아졸-2-온(62KK38)(0.043 g, 0.2 mmol) 및 4-부틸피페리딘(0.028 g, 0.2 mmol)을 GP15에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(67KK20a)(0.008 g, 13%)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=319.4$.

<396> **3.116 3[2-에틸피페리딘-1-일]-3H-벤조트티아졸-2-온(67KK17f)**

<397> 3-(2-클로로에틸)-3H-벤조티아졸-2-온(62KK38)(0.032 g, 0.15 mmol) 및 2-에틸피페리딘(0.017 g, 0.15 mmol)을 GP15에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(67KK17f)(0.003 g, 7%)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=291.3$.

<398> **3.117 3-[2-(4-메틸피페리딘-1-일)에틸]-3H-벤조티아졸-2-온(67KK20c)**

<399> 3-(2-클로로에틸)-3H-벤조티아졸-2-온(62KK38)(0.043 g, 0.2 mmol) 및 4-메틸피페리딘(0.020 g, 0.2 mmol)을 GP15에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(67KK20c)(0.008 g, 14%)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=277.3$.

<400> ***3.118 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-3H-벤조티아졸-2-온(62KK40d)**

<401> 3-(3-클로로프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(62KK21)(0.046 g, 0.2 mmol) 및 4-부틸피페리딘(0.028 g, 0.2 mmol)을 GP15에 따라 반응시켜, 표제의 화합물을 얻었다(62KK40d)(0.042 g, 63%). HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=333.1$.

<402> **3.119 3-[3-(2-에틸피페리딘-1-일)프로필]-3H-벤조티아졸-2-온(67KK01f)**

<403> 3-(3-클로로프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(62KK21)(0.048 g, 0.21 mmol) 및 2-에틸피페리딘(0.022 g, 0.19 mmol)을 GP15에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(67KK01f)(0.015 g, 26%)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=305.1$.

<404> **3.120 3-[3-(4-메틸피페리딘-1-일)프로필]-3H-벤조티아졸-2-온(67KK01g)**

<405> 3-(3-클로로프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(62KK21)(0.048 g, 0.21 mmol) 및 4-메틸피페리딘(0.020 g, 0.20 mmol)을 GP15에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(67KK01g)(0.024 g, 41%)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=291.0$.

<406> **3.121 3-[4-(4-부틸피페리딘-1-일)부틸]-3H-벤조티아졸-2-온(62KK40e)**

<407> 3-(4-클로로부틸)-3H-벤조티아졸-2-온(62KK29)(0.049 g, 0.20 mmol) 및 4-부틸피페리딘(0.028 g, 0.20 mmol)을 GP15에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(62KK40e)(0.032 g, 46%)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=347.1$.

<408> **3.122 3-[4-(2-에틸피페리딘-1-일)부틸]-3H-벤조티아졸-2-온(67KK04f)**

<409> 3-(4-클로로부틸)-3H-벤조티아졸-2-온(62KK29)(0.025 g, 0.10 mmol) 및 2-에틸피페리딘(0.011 g, 0.10 mmol)을

GP15에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(67KK04f)(0.015 g, 47%)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[M+H]^+$ = 319.1.

<410> **3.123 3-[4-(4-메틸피페리딘-1-일)부틸]-3H-벤조티아졸-2-온(67KK40g)**

<411> 3-(4-클로로부틸)-3H-벤조티아졸-2-온(62KK29)(0.025 g, 0.10 mmol) 및 4-메틸피페리딘(0.010 g, 0.10 mmol)을 GP15에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(67KK04g)(0.019 g, 62%)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[M+H]^+$ = 305.1.

<412> **3.124 3-[2-(4-부틸피페리딘-1-일)에틸]-3H-벤조티아졸-2-온(62KK40f)**

<413> 3-(2-클로로에틸)-3H-벤조티아졸-2-온(62E39)(0.039 g, 0.20 mmol) 및 4-부틸피페리딘(0.028 g, 0.20 mmol)을 GP15에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(62KK40f)(0.014 g, 23%)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[M+H]^+$ = 303.1

<414> **3.125 3-[2-(2-에틸피페리딘-1-일)에틸]-3H-벤조티아졸-2-온(67KK16-f)**

<415> 3-(2-클로로에틸)-3H-벤조티아졸-2-온(62KK39)(0.032 g, 0.16 mmol) 및 2-에틸피페리딘(0.017 g, 0.15 mmol)을 GP15에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(67KK16-f)(0.006 g, 15%)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[M+H]^+$ = 275.4.

<416> **3.126 3-[2-(4-메틸피페리딘-1-일)에틸]-3H-벤조티아졸-2-온(67KK16-g)**

<417> 3-(2-클로로에틸)-3H-벤조티아졸-2-온(62KK39)(0.032 g, 0.16 mmol) 및 4-메틸피페리딘(0.015 g, 0.15 mmol)을 GP15에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(67KK16-g)(0.015 g, 38%)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[M+H]^+$ = 261.3.

<418> **3.127 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-3H-벤조티아졸-2-온(62KK40g)**

<419> 3-(3-클로로프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(62KK30)(0.042 g, 0.20 mmol) 및 4-부틸피페리딘(0.028 g, 0.20 mmol)을 GP15에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(62KK40g)(0.033 g, 52%)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[M+H]^+$ = 317.3.

<420> **3.128 3-[3-(2-에틸피페리딘-1-일)프로필]-3H-벤조티아졸-2-온(67KK07-f)**

<421> 3-(3-클로로프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(62KK30)(0.021 g, 0.10 mmol) 및 2-에틸피페리딘(0.011 g, 0.10 mmol)을 GP15에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(67KK07-f)(0.013 g, 45%)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[M+H]^+$ = 289.1.

<422> **3.129 3-[3-(4-메틸피페리딘-1-일)프로필]-3H-벤조티아졸-2-온(67KK07-g)**

<423> 3-(3-클로로프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(62KK30)(0.021 g, 0.10 mmol) 및 4-메틸피페리딘(0.010 g, 0.10 mmol)을 GP15에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(67KK07-g)(0.016 g, 58%)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[M+H]^+$ = 275.1

<424> **3.130 3-[4-(4-부틸피페리딘-1-일)부틸]-3H-벤조티아졸-2-온(62KK40h)**

<425> 3-(4-클로로부틸)-3H-벤조티아졸-2-온(62KK28)(0.045 g, 0.20 mmol) 및 4-부틸피페리딘(0.028 g, 0.20 mmol)을 GP15에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(62KK40h)(0.031 g, 47%)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[M+H]^+$ = 331.2.

<426> **3.131 3-[4-(2-에틸피페리딘-1-일)부틸]-3H-벤조티아졸-2-온(67KK06-f)**

<427> 3-(4-클로로부틸)-3H-벤조티아졸-2-온(62KK28)(0.023 g, 0.10 mmol) 및 2-에틸피페리딘(0.011 g, 0.10 mmol)을 GP15에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(67KK06-f)(0.007 g, 23%)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[M+H]^+$ = 303.1.

<428> **3.132 3-[4-(4-메틸피페리딘-1-일)부틸]-3H-벤조티아졸-2-온(67KK016-g)**

- <429> 3-(4-클로로부틸)-3H-벤조사졸-2-온(62KK28)(0.023 g, 0.10 mmol) 및 4-메틸피페리딘(0.010 g, 0.10 mmol)을 GP15에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(67KK06-g)(0.009 g, 31%)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[M+H]^+ = 289.1$.
- <430> ***3.133 전체적인 절차 16(GP16)**
- <431> 4ml 바이알에 3-(3-클로로프로필)-3H-벤조사졸-2-온(1당량), 4-부틸피페리딘(1.2당량), NaI(0.100 g, 0.67 mmol), 및 K_2CO_3 (0.075 g, 0.54 mmol)의 MeCN 용액(1ml)을 충전하고, 50℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(1ml)을 첨가하고, 산물은 EtOAc으로 추출하였다($2 \times 1ml$). 조합한 유기층을 산성 이온-교환 칼럼에 가하였다. 칼럼을 MeOH(2 칼럼 부피)로 세척하고, 10% 수산화암모늄의 MeOH 용액(2 칼럼 부피)을 이용하여 산물을 칼럼으로부터 용리시키고, 진공 농축시켰다. 산물을 속성 CC 및/또는 prep. RP-HPLC[조건: 정지상, Luna 15um C18; 칼럼, 250×21.2 mm; 이동상, 20ml/분, $H_2O/MeCN$, 암모늄아세테이트 완충액 (25nM)]을 이용해 정제하였다.
- <432> **3.134 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-4-메틸-3H-벤조사졸-2-온(86KK25a)**
- <433> 3-(3-클로로프로필)-4-메틸-3H-벤조사졸-2-온(86KK21a)(0.063 g, 0.28 mmol) 및 4-부틸피페리딘(0.044 g, 0.31 mmol)을 GP16에 따라 반응시켰다. prep. RP-HPLC로 정제하여, 표제의 화합물(86KK25a)(0.039 g, 42%)을 얻었다. 1H NMR($CD_3OD + CDCl_3$) δ 0.87(t, J=6.7Hz, CH_3), 1.30-1.08(m, 9H), 1.62(d, J=11.9Hz, 2H), 1.97-1.87(m, 4H), 2.42(t, J=7.2Hz, CH_2), 2.55(s, CH_3), 2.86(d, J=11.7Hz, 2H), 4.03(t, J=7.0, CH_2), 7.05-6.94(m, 3H); ^{13}C NMR($CD_3OD + CDCl_3$) δ 14.4, 17.6, 23.8, 27.8, 30.0, 33.0, 36.7, 37.2, 43.0, 55.0, 56.8, 108.7, 121.5, 123.4, 128.1, 129.9, 144.1, 156.8; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[M+H]^+ = 331.3(MH^+)$.
- <434> **3.135 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-5,7-디메틸-3H-벤조사졸-2-온(86KK25b)**
- <435> 3-(3-클로로프로필)-5,7-디메틸-3H-벤조사졸-2-온(86KK21b)(0.043 g, 0.18 mmol) 및 4-부틸피페리딘(0.028 g, 0.20 mmol)을 GP16에 따라 반응시켰다. prep. RP-HPLC로 정제하여, 표제의 화합물(86KK25b)(0.032 g, 52%)을 얻었다. 1H NMR($CD_3OD + CDCl_3$) δ 0.88(t, J=6.5Hz, CH_3), 1.27-1.11(m, 9H), 1.64(d, J=12.1Hz, 2H), 1.98-1.87(m, 4H), 2.30(s, CH_3), 2.35(s, CH_3), 2.39-2.35(m, 2H), 2.84(d, J=11.7Hz, 2H), 3.84(t, J=6.7Hz, CH_2), 6.75(s, 1H), 6.81(s, 1H); ^{13}C NMR($CD_3OD + CDCl_3$) δ 14.4, 14.4, 21.6, 23.8, 25.6, 29.9, 33.0, 36.6, 37.2, 41.5, 54.9, 56.7, 107.9, 120.8, 125.5, 131.8, 134.9, 140.3, 156.6; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[M+H]^+ = 345.3$
- <436> **3.136 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-6-메틸-3H-벤조사졸-2-온(86KK25c)**
- <437> 3-(3-클로로프로필)-6-메틸-3H-벤조사졸-2-온(86KK21c)(0.052 g, 0.23 mmol) 및 4-부틸피페리딘(0.035 g, 0.25 mmol)을 GP16에 따라 반응시켰다. prep. RP-HPLC로 정제하여, 표제의 화합물(86KK25c)(0.014 g, 18%)을 얻었다. 1H NMR($CD_3OD + CDCl_3$) δ 0.88(t, J=7.0, CH_3), 1.29-1.12(m, 9H), 1.65(d, J=11.1Hz, 2H), 2.00-1.89(m, 4H), 2.38(s, CH_3), 2.41-2.38(m, 2H), 2.86(d, J=11.9Hz, 2H), 3.87(t, J=6.8, CH_2), 7.06-7.04(m, 3H); ^{13}C NMR($CD_3OD + CDCl_3$) δ 14.4, 21.4, 23.7, 25.6, 29.9, 32.9, 36.6, 37.1, 41.5, 54.8, 56.7, 109.5, 111.3, 125.4, 129.9, 133.9, 143.9, 156.4; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[M+H]^+ = 331.3$.
- <438> **3.137 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-5-메틸-3H-벤조사졸-2-온(86KK25d)**
- <439> 3-(3-클로로프로필)-5-메틸-3H-벤조사졸-2-온(86KK21d)(0.032 g, 0.14 mmol) 및 4-부틸피페리딘(0.021 g, 0.15 mmol)을 GP16에 따라 반응시켰다. prep. RP-HPLC로 정제하여, 표제의 화합물(86KK25d)(0.022 g, 48%)을 얻었다. 1H NMR($CD_3OD + CDCl_3$) δ 0.89(t, J=7.0, CH_3), 1.29-1.15(m, 9H), 1.64(d, J=10.6, 2H), 1.98-1.67(m, 4H), 2.372.41(m, 2H), 2.39(s, CH_3), 2.86(d, J=11.9Hz, 2H), 3.87(t, J=6.9, CH_2), 6.92-7.09(m, 3H); ^{13}C

NMR(CD₃OD + CDCl₃) δ 14.4, 21.6, 23.8, 25.7, 29.9, 33.0, 36.6, 37.2, 41.4, 54.9, 56.6, 110.3, 110.4, 123.9, 132.3, 135.2, 141.9, 156.6; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=331.3.

<440> **3.138 5-t-부틸-3-[(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-3H-벤족사졸-2-온(86KK25e)**

<441> 5-t-부틸-3-(3-클로로프로필)-3H-벤족사졸-2-온(86KK21e)(0.056 g, 0.21 mmol) 및 4-부틸피페리딘(0.032 g, 0.23 mmol)을 GP16에 따라 반응시켰다. prep. RP-HPLC로 정제하여, 표제의 화합물(86KK25e)(0.103 g, 50%)을 얻었다. ¹H NMR(CD₃OD + CDCl₃) δ 0.88(t, J=6.6Hz, CH₃), 1.34-1.11(m, 18H), 1.63(d, J=11.3Hz, 2H), 1.88-1.99(m, 4H), 2.41(t, J=7.2Hz, CH₂), 2.86(d, J=11.9Hz, 2H), 3.91(t, J=6.8Hz, CH₂), 7.19-7.11(m, 3H); ¹³C NMR(CD₃OD + CDCl₃) δ 14.4, 23.7, 25.7, 29.9, 32.0, 33.0, 35.7, 36.6, 37.1, 41.4, 54.9, 56.8, 107.0, 110.0, 120.4, 132.0, 141.7, 148.9, 156.7; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=373.3.

<442> **3.139 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-6-클로로-3H-벤족사졸-2-온(86KK25f)**

<443> 3-(3-클로로프로필)-6-클로로-3H-벤족사졸-2-온(86KK21f)(0.138 g, 0.56 mmol) 및 4-부틸피페리딘(0.088 g, 0.62 mmol)을 GP16에 따라 반응시켰다. prep. RP-HPLC로 정제하여, 표제의 화합물(86KK25f)(0.103 g, 53%)을 얻었다. ¹H NMR(CD₃OD) δ 0.89(t, J=6.9, CH₃), 1.31-1.08(m, 9H), 1.62(d, J=11.9, 2H), 1.84-1.98(m, 4H), 2.38(t, J=7.0Hz, CH₂), 2.83(d, J=11.9Hz, 2H), 3.89(t, J=6.7Hz, CH₂), 7.28-7.17(m, 3H); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 14.4, 23.9, 25.6, 30.1, 33.1, 36.8, 37.4, 41.9, 55.0, 56.8, 110.9, 111.5, 125.1, 128.7, 131.6, 144.3, 155.9; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=351.2.

<444> **3.140 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-5-메톡시-3H-벤족사졸-2-온(86KK22i)**

<445> 3-(3-클로로프로필)-5-메톡시-3H-벤족사졸-2-온(86KK21i)(0.041 g, 0.17 mmol) 및 4-부틸피페리딘(0.027 g, 0.19 mmol)을 GP16에 따라 반응시켰다. prep. RP-HPLC로 정제하여, 표제의 화합물(86KK22i)(0.103 g, 36%)을 얻었다. ¹H NMR(CD₃OD + CDCl₃) δ 0.88(t, J=6.9Hz, CH₃), 1.28-1.13(m, 9H), 1.65(d, J=12.1Hz, 2H), 1.98-1.89(m, 4H), 2.39(t, J=7.2Hz, CH₂), 2.86(d, J=11.9Hz, 2H), 3.81(s, OCH₃), 3.86(t, J=6.9Hz, CH₂), 6.67-6.65(m, 1H), 6.77-6.76(m, 1H), 7.11-7.09(m, 1H); ¹³C NMR(CD₃OD + CDCl₃) δ 14.3, 23.7, 25.6, 29.8, 32.9, 36.5, 37.1, 41.4, 54.8, 56.4, 56.6, 96.9, 108.1, 110.9, 132.9, 137.7, 156.8, 158.1; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=347.1.

<446> **3.141 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-5-플루오로-3H-벤족사졸-2-온(86KK22k)**

<447> 3-(3-클로로프로필)-5-플루오로-3H-벤족사졸-2-온(86KK21k)(0.039 g, 0.17 mmol) 및 4-부틸피페리딘(0.027 g, 0.19 mmol)을 GP16에 따라 반응시켰다. prep. RP-HPLC로 정제하여, 표제의 화합물을 얻었다(86KK22k)(0.032 g, 56%). ¹H NMR(CD₃OD) δ 0.89(t, J=7.0Hz, CH₃), 1.29-1.09(m, 9H), 1.64(d, J=11.9Hz, 2H), 1.99-1.86(m, 4H), 2.38(t, J=7.0Hz, CH₂), 2.84(d, J=11.7Hz, CH₂), 3.89(t, J=6.8Hz, CH₂), 6.88-6.83(m, 1H), 7.227.09(m, 2H); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 14.4, 23.9, 25.5, 30.1, 33.2, 36.8, 37.4, 41.9, 55.0, 56.8, 98.6(J = 30.3Hz), 109.4(J=25.2Hz), 111.4(J=9.7Hz), 133.7(J=13.2Hz), 140.0(J=2.3Hz), 156.7, 161.1(J=240.0Hz); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=335.1

<448> **3.142 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-6-플루오로-3H-벤족사졸-2-온(97KK28)**

<449> 3-(3-클로로프로필)-6-플루오로-3H-벤족사졸-2-온(86KK21j)(0.090 g, 0.39 mmol) 및 4-부틸피페리딘(0.070 g, 0.50 mmol)을 GP16에 따라 반응시켰다. 속성 CC(SiO₂; DCM/MeOH 20:1) 및 prep. RP-HPLC로 정제하여, 표제의 화합물(97KK28)(0.065 g, 50%)을 얻었다. ¹H NMR(CD₃OD) δ 0.89(t, J=7.0, CH₃), 1.29-1.09(m, 9H), 1.64(d, J=11.7, CH₂), 1.99-1.86(m, 4H), 2.38(t, J=7.0Hz, CH₂), 2.84(d, J=11.9Hz, 2H), 3.90(t, J=6.9Hz, CH₂),

7.02-6.96(m, 1H), 7.21-7.10(m, 2H); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 14.4, 23.9, 25.6, 30.1, 33.2, 36.8, 37.4, 41.8, 55.0, 56.9, 99.9(J=29.4Hz), 110.4(J=9.4Hz), 111.4(J=24.2Hz), 129.0(J=1.9Hz), 144.1(J=13.6Hz), 156.4, 160.2(J=240.0Hz); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=335.3$

<450> **3.143 전체적인 절차 17(GP17)**

<451> 4ml 바이알에 3-(3-브로모프로필)-3H-벤조사졸-2-온(1당량), 4-부틸피페리딘(1.4당량), 및 K_2CO_3 (0.075 g, 0.54 mmol)의 MeCN 용액(1ml)을 충전하고, 60°C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(1ml)을 첨가하고, 산물 에틸 아세테이트로 추출하였다($2 \times 1\text{ml}$). 조합한 유기층을 산성 이온-교환 칼럼에 가하였다. 칼럼을 MeOH(2 칼럼 부피)로 세척하고, 산물을 10% 수산화암모늄의 MeOH 용액(2 칼럼 부피)을 이용해 칼럼으로부터 용리시켰다. 산물을 속성 CC 및/또는 prep. RP-HPLC[조건: 정지상, Luna 15um C18; 칼럼, 250 \times 21.2 mm; 이동상, 20ml/분, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, 암모늄아세테이트 완충액(25nM)]로 정제하였다.

<452> **3.144 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-6-메톡시-3H-벤조사졸-2-온(97KK02a)**

<453> 3-(3-브로모프로필)-6-메톡시-3H-벤조사졸-2-온(97KK01a)(0.093 g, 0.56 mmol) 및 4-부틸피페리딘(0.086 g, 0.61 mmol)을 GP17에 따라 반응시켰다. prep. RP-HPLC로 정제하여, 표제의 화합물(97KK02a)(0.114 g, 71%)을 얻었다. ^1H NMR(CD_3OD) δ 0.89(t, J=6.1Hz, CH_3), 1.27-1.12(m, 9H), 1.64(d, J=11.7Hz, 2H), 1.99-1.88(m, 4H), 2.39(t, J=7.2Hz, CH_2), 2.86(d, J=11.5Hz, 2H), 3.78(s, OCH_3), 3.86(t, J=6.6Hz, CH_2), 7.106.78(m, 3H); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 14.4, 23.9, 25.7, 30.1, 33.1, 36.8, 37.4, 41.6, 55.0, 56.5, 56.9, 98.3, 126.0, 144.7, 156.7, 157.8; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=347.3$.

<454> ***3.145 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-5,7-디브로모-3H-벤조사졸-2-온(97KK02b)**

<455> 3-(3-브로모프로필)-5,7-디브로모-3H-벤조사졸-2-온(97KK02b)(0.138 g, 0.47 mmol) 및 4-부틸피페리딘(0.069 g, 0.49 mmol)을 GP17에 따라 반응시켰다. prep. RP-HPLC로 정제하여, 표제의 화합물(97KK02b)(0.152 g, 78 %)을 얻었다. ^1H NMR($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) δ 0.80(t, J=6.6Hz, CH_3), 1.18-1.06(m, 9H), 1.61(d, J=12.1Hz, 2H), 1.95-1.89(m, 4H), 2.38(t, J=6.6Hz, CH_2), 2.81(d, J=11.7Hz, 2H), 3.81(t, J=6.6Hz, CH_2), 7.34-7.28(m, 2H); ^{13}C NMR($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) δ 14.3, 23.4, 24.8, 29.6, 32.4, 36.0, 36.7, 41.7, 54.4, 55.8, 103.5, 112.1, 117.6, 128.4, 134.0, 140.7, 154.5; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=473.0$.

<456> **3.146 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-7-메틸-3H-벤조사졸-2-온(97KK06a)**

<457> 조제의 3-(3-브로모프로필)-7-메틸-3H-벤조사졸-2-온(97KK03a)(0.074 g) 및 4-부틸피페리딘(0.052 g, 0.37 mmol)을 GP17에 따라 반응시켰다. prep. RP-HPLC로 정제하여, 표제의 화합물을 얻었다(97KK06a)(0.056g). ^1H NMR($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) δ 0.87(t, J=6.1Hz, CH_3), 1.26-1.17(m, 9H), 1.68(d, J=12.1Hz, 2H), 2.10-1.97(m, 4H), 2.34(s, CH_3), 2.53(t, J=7.4Hz, CH_2), 2.96(d, J=11.3Hz, 2H), 3.88(t, J=6.8Hz), 6.97-6.93(m, 2H), 7.11-7.08(m, 1H); ^{13}C NMR($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) δ 14.3, 14.4, 23.6, 23.8, 25.1, 29.7, 32.2, 36.0, 36.8, 41.2, 54.5, 56.2, 107.1, 121.2, 124.7, 125.0, 131.6, 142.1, 156.1; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=331.3$.

<458> **3.147 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-7-이소프로필-3H-벤조사졸-2-온(97KK06b)**

<459> 조제의 3-(3-브로모프로필)-7-이소프로필-3H-벤조사졸-2-온(97KK03b)(0.059 g) 및 4-부틸피페리딘(0.039 g, 0.28 mmol)을 GP17에 따라 반응시켰다. prep. RP-HPLC로 정제하여, 표제의 화합물(97KK06b)(0.044 g)을 얻었다. ^1H -NMR(CD_3OD) δ 0.88(t, J=6.3Hz, CH_3), 1.32-1.07(m, 15H), 1.61(d, J=12.1Hz, 2H), 1.991.84(m, 4H), 2.39(t, J=7.0Hz, CH_2), 2.83(d, J=11.3Hz, 2H), 3.19(sept, J=6.8Hz, CH), 3.89(t, J=6.7Hz, CH_2), 7.03-7.00(m, 2H), 7.17-7.13(M, 1H); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 14.4, 22.8, 23.9, 25.7, 29.9, 30.1, 33.2, 36.9, 37.4, 41.8, 55.0, 57.0, 107.7, 121.3, 125.2, 132.3, 132.3, 141.4, 156.5; HPLC-MS(암모늄 아세테이트)

$[M+H]^+ = 359.3$.

<460> **3.148 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-5,7-디이소프로필-3H-벤조사졸-2-온** (97KK07a)

<461> 조제의 3-(3-브로모프로필)-5,7-디이소프로필-3H-벤조사졸-2-온(97KK03c) (0.077 g, 0.28 mmol)을 GP17에 따라 반응시켰다. prep. RP-HPLC로 정제하여, 표제의 화합물(97KK07a)(0.056 g)을 얻었다. ^1H NMR(CD_3OD) δ 0.88(m, CH_3), 1.32-1.16(m, 21H), 1.69(d, $J=12.1\text{Hz}$, 2H), 2.17-2.01(m, 4H), 2.60(t, $J=7.2\text{Hz}$, CH_2), 3.03-2.92(m, 3H), 3.15(sept, $J=6.9\text{Hz}$, CH), 3.90(t, $J=6.7\text{Hz}$, CH_2), 6.88(s, 1H), 6.92(s, 1H); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 14.4, 22.8, 23.9, 24.8, 25.3, 30.0, 30.3, 32.5, 35.8, 36.3, 37.1, 41.3, 54.7, 56.5, 105.6, 119.5, 132.0, 132.3, 139.7, 146.9, 156.8; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[M+H]^+ = 401.4$.

<462> **3.149 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-4,6-디메톡시-3H-벤조사졸-2-온** (97KK07c)

<463> 3-(3-브로모프로필)-4,6-디메톡시-3H-벤조사졸-2-온(97KK05b)(0.033 g, 0.10 mmol) 및 4-부틸피페리딘(0.024 g, 0.17 mmol)을 GP17에 따라 반응시켰다. prep. RP-HPLC로 정제하여, 표제의 화합물(97KK07c)(0.023 g, 61%)을 얻었다. ^1H NMR(CD_3OD) δ 0.89(m, CH_3), 1.27-1.13(m, 9H), 1.66(d, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 2.03-1.95(m, 4H), 2.47(t, $J=6.8\text{Hz}$, CH_2), 2.94(d, $J=10.6\text{Hz}$, 2H), 3.78(s, OCH_3), 3.90(s, OCH_3), 3.96(t, $J=6.8\text{Hz}$, CH_2), 6.54-6.46(m, 2H); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 14.4, 23.8, 24.1, 29.9, 30.2, 35.0, 36.3, 53.8, 53.9, 54.1, 56.5, 115.3, 125.0, 129.6, 130.6, 131.1, 159.3, 161.1; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[M+H]^+ = 377.3$

<464> **3.150 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-7-플루오로-3H-벤조사졸-2-온** (9797KK13)

<465> 3-(3-브로모프로필)-7-플루오로-3H-벤조사졸-2-온(97KK12a)(0.100 g, 0.36 mmol) 및 4-부틸피페리딘(0.095 g, 0.67 mmol)을 GP17에 따라 반응시켰다. 속성 $\text{CC}(\text{SiO}_2; \text{DCM}/\text{MeOH } 10:1)$ 및 prep. RP-HPLC로 정제하여, 표제의 화합물(97KK13)(0.078 g, 65%)을 얻었다. ^1H NMR(CD_3OD) δ 0.88(t, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3), 1.29-1.07(m, 9H), 1.61(d, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 1.99-1.84(m, 4H), 2.39(t, $J=7.0\text{Hz}$, CH_2), 2.83(d, $J=11.7\text{Hz}$, 2H), 3.91(t, $J=6.8\text{Hz}$, CH_2), 6.97-6.92(m, 1H), 7.06-7.03(m, 1H), 7.22-7.17(m, 1H); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 14.4, 23.9, 25.5, 30.0, 33.1, 36.8, 37.4, 42.3, 55.0, 56.9, 106.3($J=3.9\text{Hz}$), 111.0($J=17.1\text{Hz}$), 125.8($J=6.8\text{Hz}$), 130.7($J=14.2\text{Hz}$), 135.3($J=4.8\text{Hz}$), 147.1($J=247.4$), 155.6; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[M+H]^+ = 335.3$.

<466> **3.151 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-5,7-디클로로-6-메틸-3H-벤조사졸-2-온** (97KK16)

<467> 조제의 3-(3-브로모프로필)-5,7-디클로로-6-메틸-3H-벤조사졸-2-온 (97KK12b)(0.051 g) 및 4-부틸피페리딘(0.041 g, 0.29 mmol)을 GP17에 따라 반응시켰다. prep. RP-HPLC로 정제하여, 표제의 화합물(97KK16)(0.016 g)을 얻었다. ^1H NMR($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) δ 0.88(t, $J=6.6\text{Hz}$, CH_3), 1.29-1.07(m, 9H), 1.63(d, $J=12.1\text{Hz}$, 2H), 1.97-1.87(m, 4H), 2.38(t, $J=7.2\text{Hz}$, CH_2), 2.44(s, CH_3), 2.83(d, $J=11.7\text{Hz}$, 2H), 3.87(t, $J=6.7\text{Hz}$, CH_2), 7.27(s, 1H); ^{13}C NMR($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) δ 14.4, 16.7, 23.8, 25.2, 29.9, 32.9, 36.5, 37.2, 42.0, 54.8, 56.4, 109.5, 117.0, 129.0, 130.8, 131.7, 139.5, 155.2; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[M+H]^+ = 399.2$.

<468> **3.152 전체적인 절차 18(GP18)**

<469> 4ml 바이알에 3H-벤조사졸-2-온(1당량), 3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로판-1-올(1.2당량), 디에틸 아조디카르복실레이트(1.2당량), 및 트리페닐포스핀(1.2당량)의 THF 용액(4ml)을 충전하고, 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물(1ml)을 첨가하고, 산물을 EtOAc로 추출하였다($2 \times 1\text{ml}$). 조합한 유기층을 산성 이온-교환 칼럼에 가하였다. 칼럼을 MeOH(2 칼럼 부피)로 세척하고, 산물을 10% 수산화암모늄의 MeOH 용액(2 칼럼 부피)을 이용해 칼럼으로부터 용리시켰다. 산물을 속성 CC 및/또는 prep. RP-HPLC[조건: 정지상, Luna 15um C18; 칼럼, $250 \times 21.2 \text{ mm}$; 이동상, 20ml/분, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, 암모늄아세테이트 완충액(25mM)]으로 정제하였다.

<470>

3.153 3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로판-1-올(92LH52)

<471>

바이알에 4-부틸피페리딘(0.706 g, 5.0 mmol), 3-브로모프로판-1-올 (0.694 g, 5.0 mmol), 및 K₂CO₃(0.967 g, 7.0 mmol)의 MeCN 용액(4mℓ)을 충전하고, 50℃에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 첨가하고, 산물을 EtOAc으로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 농축시켰다. 얻어진 물질은 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

<472>

3.154 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-5,7-디클로로-6-에틸-3H-벤조사졸-2-온(97KK14)

<473>

5,7-디클로로-6-에틸-3H-벤조사졸-2-온(97KK10)(0.257 g, 1.11 mmol), 3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로판-1-올 (0.272 g, 1.36 mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트(0.232 g, 1.33 mmol), 및 PPh₃(0.355 g, 1.35 mmol)의 THF 용액(4mℓ)을 GP18에 따라 반응시켰다. 속성 CC(SiO₂; DCM/MeOH 20:1) 및 prep. RP-HPLC로 정제하여, 표제의 화합물(97KK14)(0.058 g, 13%)을 얻었다. ¹H NMR(CD₃OD + CDCl₃) δ 0.87(t, J=6.6Hz, CH₃), 1.28-1.04(m, 12H), 1.61(d, J=11.9Hz, 2H), 1.95-1.85(m, 4H), 2.38(t, J=7.0Hz, CH₂), 2.81(d, J=11.7Hz, 2H), 2.93(q, J=7.4Hz, CH₂), 3.87(t, J=6.6Hz, CH₂), 7.23(s, 1H); ¹³C NMR(CD₃OD + CDCl₃) δ 13.2, 14.4, 23.6, 24.8, 25.1, 29.8, 32.8, 36.4, 37.1, 42.0, 54.7, 56.3, 109.6, 116.6, 130.2, 131.6, 134.5, 139.4, 155.1.

<474>

3.155 5-브로모-3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-7-플루오로-3H-벤조사졸-2-온(97KK15-a)

<475>

5-브로모-7-플루오로-3H-벤조사졸-2-온(97KK09b)(0.049 g, 0.21 mmol), 3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로판-1-올 (0.066 g, 0.33 mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트(0.044 g, 0.25 mmol), 및 PPh₃(0.071 g, 0.27 mmol)의 THF 용액(2mℓ)을 GP18에 따라 반응시켰다. 속성 CC(SiO₂; DCM/MeOH 20:1) 및 prep. RP-HPLC로 정제하여, 표제의 화합물(97KK15-a)(0.019 g, 22%)을 얻었다. ¹H NMR(CD₃OD + CDCl₃) δ 0.80(t, J=6.8Hz, CH₃), 1.23-1.04(m, 9H), 1.58(d, J=13.3Hz, 2H), 1.90-1.81(m, 4H), 2.30(t, J=7.0Hz, CH₂), 2.76(d, J=11.7Hz, 2H), 3.81(t, J=6.7Hz, CH₂), 7.20-7.06(m, 2H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=413.2.

<476>

3.156 3-[3-(부틸피페리딘-1-일)프로필]-6,7-디플루오로-3H-벤조사졸-2-온(97KI15-b)

<477>

6,7-디플루오로-3H-벤조사졸-2-온(97KK11)(0.136 g, 0.79mmol), 3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로판-1-올(0.196 g, 0.98 mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트(0.165 g, 0.95 mmol), 및 PPh₃(0.389 g, 1.48 mmol)의 THF 용액(2mℓ)을 GP18에 따라 반응시켰다. 속성 CC(SiO₂; DCM/MeOH 20:1) 및 prep. RP-HPLC로 정제하여, 표제의 화합물(97KK15-b)(0.063 g, 23%)을 얻었다. ¹H NMR(CD₃OD) δ 0.89(m, CH₃), 1.31-1.05(m, 9H), 1.64(d, J=12.5Hz, 2H), 2.00-1.87(m, 4H), 2.42(t, J=7.2, CH₂), 2.86(d, J=11.7Hz, 2H), 3.91(t, J=6.6Hz, CH₂), 7.03-6.99(m, 1H), 7.17-7.10(m, 1H); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 14.4, 23.9, 25.3, 30.0, 33.0, 36.7, 37.3, 42.2, 55.0, 56.8, 105.0(J=4.6Hz, J=7.7Hz), 112.7(J=20.4Hz), 130.7, 131.8(J=4.6Hz, J=10.8Hz), 136.8(J=18.5Hz, J=251.4Hz), 148.3(J=10.0, J=240.6Hz), 155.6; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=353.3.

<478>

3.157 3-[3-(부틸피페리딘-1-일)프로필]-4,5,7-트리클로로-3H-벤조사졸-2-온(97KK29)

<479>

4,5,7-트리클로로-3H-벤조사졸-2-온(97KK26)(0.342 g, 1.43 mmol), 3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로판-1-올(0.280 g, 1.40 mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트(0.299g, 1.72 mmol), 및 PPh₃(0.516 g, 1.97 mmol)의 THF 용액(5 mℓ)을 GP18에 따라 반응시켰다. 속성 CC(SiO₂; DCM/MeOH 20:1) 및 prep. RP-HPLC로 정제하여, 표제의 화합물 (97KK29)(0.085 g, 14%)을 얻었다. ¹H NMR(CD₃OD + CDCl₃) δ 0.88(t, J=6.7Hz, CH₃), 1.29-0.90(m, 9H), 1.65(d, J=13.5Hz, 2H), 2.11-1.89(m, 4H), 2.62(t, J=7.0Hz, CH₂), 2.96(d, J=11.9Hz, 2H), 4.23(t, J=6.8Hz, CH₂), 7.40(s, 1H); ¹³C NMR(CD₃OD + CDCl₃) δ 14.3, 23.8, 26.8, 29.8, 32.4, 36.1, 37.0, 43.4, 54.7, 56.5, 113.6, 115.4, 124.4, 130.1, 131.3, 140.0, 155.1; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=419.1.

<480> 3.158 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-4-메톡시-3벤족사졸-2-온(92LH60-1A)

<481> 4mℓ 바이알에 4-메톡시-3H-벤족사졸-2-온(92LH58)(0.345 g, 0.73 mmol), 3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로판-1-올(0.175 g, 0.88 mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트(0.152 g, 0.88 mmol), 및 트리페닐포스핀(0.230 g, 0.88 mmol)의 THF 용액(4mℓ)을 충전하고, 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 산성 이온-교환 칼럼에 가하였다. 칼럼을 MeOH(2 칼럼 부피)로 세척하고, 산물을 10% 수산화암모늄의 MeOH 용액(2 칼럼 부피)을 이용해 칼럼으로부터 용리시켰다. 산물을 속성 CC(SiO₂; EtOAc) 및 prep. RP-HPLC[조건: 정지상, Luna 15um C18; 칼럼, 250×21.2 mm; 이동상, 20mℓ/분, H₂O/MeCN, 암모늄아세테이트 완충액(25nM)]로 정제하여, 표제의 화합물(92LH60-1A)(0.135 g, 53%)을 얻었다. ¹H NMR(CD₃OD) δ 0.88(t, J=6.8Hz, CH₃), 1.28-1.06(m, 9H), 1.60(d, J=10.9Hz, 2H), 1.99-1.82(m, 4H), 2.38(t, J=7.0Hz, CH₂), 2.84(d, J=11.9Hz, 2H), 3.92(s, OCH₃), 3.98(t, J=6.8Hz, CH₂), 6.86-6.81(m, 2H), 7.07-7.03(m, 1H); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 13.2, 23.7, 27.2, 29.8, 32.9, 36.6, 37.1, 43.5, 54.8, 56.5, 56.8, 103.8, 108.3, 120.1, 123.8, 144.6, 146.3, 156.0; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=347.

<482> 3.159 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-7-니트로-3H-벤족사졸-2-온(92LH60-2A)

<483> 4mℓ 바이알에 7-니트로-3H-벤족사졸-2-온(92LH59)(0.090 g, 0.5 mmol), 3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로판-1-올(0.120 g, 0.60 mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트(0.153 g, 0.60 mmol), 및 트리페닐포스핀(0.230 g, 0.60 mmol)의 THF 용액(4mℓ)을 충전하고, 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 산성 이온-교환 칼럼에 가하였다. 칼럼을 MeOH(2 칼럼 부피)로 세척하고, 산물을 10% 수산화암모늄의 MeOH 용액(2 칼럼 부피)을 이용해 칼럼으로부터 용리시켰다. 산물을 속성 CC(SiO₂; EtOAc) 및 prep. RP-HPLC[조건: 정지상, Luna 15um C18; 칼럼, 250×21.2 mm; 이동상, 20mℓ/분, H₂O/MeCN, 암모늄아세테이트 완충액(25nM)]로 정제하여, 표제의 화합물을 얻었다(92LH60-2A)(0.067 g, 37%). ¹H NMR(CD₃OD) δ 0.88(t, J=6.6Hz, CH₃), 1.60-0.98(m, 9H), 1.81(d, J=12.7Hz, 2H), 2.01-1.84(m, 4H), 2.41(t, J=7.0Hz, CH₂), 2.80(d, J=11.7Hz, 2H), 4.00(t, J=6.8Hz, CH₂), 7.42-7.38(m, 1H), 7.62-7.59(m, 1H), 7.90-7.88(m, 1H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=362.

<484> 3.160 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-5,7-디요오도-3H-벤족사졸-2-온(92LH66)

<485> 4mℓ 바이알에 5,7-디요오도-3H-벤족사졸-2-온(92LH49)(0.166 g, 0.40 mmol), 3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로판-1-올(0.096 g, 0.48 mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트(0.084 g, 0.48 mmol), 및 트리페닐포스핀(0.126 g, 0.48 mmol)의 THF 용액(4mℓ)을 충전하고, 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 산성 이온-교환 칼럼에 가하였다. 10% 수산화암모늄의 MeOH 용액(2 칼럼 부피)을 이용해 산물을 칼럼으로부터 용리시켰다. 산물을 prep. RP-HPLC[조건: 정지상, Luna 15um C18; 칼럼, 250×21.2 mm; 이동상, 20mℓ/분, H₂O/MeCN, 암모늄아세테이트 완충액(25nM)]로 정제하여, 표제의 화합물(92LH66)(0.068 g, 30%)을 얻었다. ¹H NMR(CD₃OD) δ 0.80(t, J=7.0Hz, CH₃), 1.20-1.12(m, 9H), 1.53(d, J=13.1Hz, 2H), 1.91-1.80(m, 4H), 2.33(t, J=7.0Hz, CH₂), 2.76(d, J=11.7Hz, 2H), 3.78(t, J=6.5Hz, CH₂), 7.68-7.47(m, 2H); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 14.4, 23.9, 25.0, 30.1, 33.1, 36.7, 37.4, 42.2, 55.0, 56.6, 74.6, 87.8, 118.9, 133.9, 139.6, 145.6, 154.7; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=569.

<486> 3.161 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-4-메틸-7-이소프로필-3-벤족사졸-2-온(92LH75)

<487> 4mℓ 바이알에 4-메틸-7-이소프로필-3H-벤족사졸-2-온(92LH71)(0.100 g, 0.52 mmol), 3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로판-1-올(0.124 g, 0.62 mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트(0.109 g, 0.62 mmol), 및 트리페닐포스핀(0.164 g, 0.62 mmol)의 THF 용액(4mℓ)을 충전하고, 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 산성 이온-교환 칼럼에 가하였다. 칼럼을 MeOH(2 칼럼 부피)로 세척하고, 산물을 10% 수산화암모늄의 MeOH 용액(2 칼럼 부피)을 이용해 칼럼으로부터 용리시켰다. 산물을 prep. RP-HPLC[조건: 정지상, Luna 15um C18; 칼럼, 250×21.2 mm; 이동상, 20mℓ/분, H₂O/MeCN, 암모늄아세테이트 완충액(25nM)]로 정제하여, 표제의 화합물

(92LH75)(0.100 g, 52%)을 얻었다. ^1H NMR(CD_3OD) δ 0.90(m, CH_3), 1.33-1.21(m, 15H), 1.76(d, $J=13.5\text{Hz}$, 2H), 2.08(quint, 7.8Hz, CH_2), 2.40-2.34(m, 2H), 2.53(s, CH_3), 2.82-2.78(m, 2H), 3.19-3.14(m, 3H), 4.08(t, $J=6.9\text{Hz}$, CH_2), 6.94-6.90(m, 2H); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 14.4, 17.4, 22.7, 23.8, 27.0, 29.4, 29.9, 31.9, 35.8, 36.9, 42.4, 54.5, 56.1, 119.0, 121.1, 128.2, 129.6, 130.0, 141.6, 157.0; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=373$.

<488> **3.162 3-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필]-7-메틸-4-이소프로필-3H-벤조사졸-2-온(92LH77)**

<489> 4mL 바이알에 7-메틸-4-이소프로필-3H-벤조사졸-2-온(92LH76)(0.066 g, 0.35 mmol), 3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로판-1-올(0.084 g, 0.42 mmol), 디에틸 아조디카복실레이트(0.073 g, 0.42 mmol), 및 트리페닐포스핀(0.110 g, 0.42 mmol)의 THF 용액(4mL)을 충전하고, 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 산성 이온-교환 칼럼에 가하였다. 칼럼을 MeOH(2 칼럼 부피)로 세척하고, 산물을 10% 수산화암모늄의 MeOH 용액(2 칼럼 부피)을 이용해 칼럼으로부터 용리시켰다. 산물을 prep. RP-HPLC[조건: 정지상, Luna 15umC18; 칼럼, 250 \times 21.2 mm; 이동상, 20mL/분, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, 암모늄아세테이트 완충액(25nM)]로 정제하여, 표제의 화합물(92LH77)(0.035 g, 27%)을 얻었다. ^1H NMR(CD_3OD) δ 0.90(t, $J=6.3\text{Hz}$, CH_3), 1.33-1.13(m, 15H), 1.68(d, $J=12.7\text{Hz}$, 2H), 2.11-1.94(m, 4H), 2.30(s, CH_3), 2.58(t, $J=7.2\text{Hz}$, CH_2), 2.98(d, $J=11.5\text{Hz}$, 2H), 3.36-3.31(m, 1H), 4.07(t, $J=7.0\text{Hz}$, CH_2), 7.10-6.93(m, 2H); ^{13}C -NMR(CD_3OD) δ 14.2, 14.4, 23.9, 24.4, 26.9, 28.1, 30.0, 32.7, 36.4, 37.2, 43.5, 55.0, 56.7, 118.8, 122.4, 125.5, 127.8, 130.6, 142.6, 157.3; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=373$.

<490> **3.163 전체적인 절차 19(GP19)**

<491> 4mL 바이알에 3-클로로알킬-3H-벤조티아졸-2-온(1당량), 피페리딘(1당량), KI(1.3당량), 및 K_2CO_3 (1.3당량)의 MeCN 용액(2mL)을 충전하고, 50°C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 산물을 EtOAc을 추출하고, 조합한 유기층을 농축시켰다. 산물을 속성 CC(SiO_2 ; EtOAc, MeOH/EtOAc 1:4)으로 정제하였다.

<492> **3.164 3-[5-(4-부틸피페리딘-1-일)펜틸]-3H-벤조티아졸-2-온(107LH03-1)**

<493> 3-(5-클로로펜틸)-3H-벤조티아졸-2-온(107LH01)(0.203 g, 0.9 mmol), 4-부틸피페리딘(0.127 g, 0.9 mmol), KI(0.200 g, 1.2 mmol), 및 K_2CO_3 (0.166 g, 1.2 mmol)의 MeCN 용액(2mL)을 GP19에 따라 반응시켰다. 속성 CC(SiO_2 ; EtOAc, MeOH/EtOAc 1:4)로 정제하여, 표제의 화합물(107LH03-1)(0.173 g, 53%)을 얻었다. ^1H NMR(CD_3OD) δ 0.88(m, CH_3), 1.38-1.19(m, 11H), 1.76-1.50(m, 6H), 1.94-1.89(m, 2H), 2.28(t, $J=7.4\text{Hz}$, CH_2), 2.88(d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 3.96(t, $J=7.0\text{Hz}$, CH_2), 7.23-7.14(m, 2H), 7.36-7.32(m, 1H), 7.48-7.46(m, 1H); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 14.5, 23.9, 25.7, 27.0, 28.5, 30.1, 32.9, 36.7, 37.3, 43.5, 54.9, 59.8, 112.3, 123.5, 123.7, 124.3, 127.7, 138.4, 171.4; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=361.3$.

<494> **3.165 3-[5-4-프로필옥시피페리딘-1-일)펜틸]-3H-벤조티아졸-2-온(107LH03-2)**

<495> 3-(5-클로로펜틸)-3H-벤조티아졸-2-온(107LH01)(0.203 g, 0.9 mmol), 4-프로필옥시피페리딘(0.129 g, 0.9 mmol), KI(0.200 g, 1.2 mmol), 및 K_2CO_3 (0.166 g, 1.2 mmol)의 MeCN 용액(2mL)을 GP19에 따라 반응시켰다. 속성 CC(SiO_2 ; EtOAc, MeOH/EtOAc 1:4)로 정제하여, 표제의 화합물(107LH03-2)(0.153 g, 47%)을 얻었다. ^1H NMR(CD_3OD) δ 0.90(t, $J=7.4\text{Hz}$, CH_3), 1.61-1.30(m, 9H), 1.76-1.69(m, 2H), 1.90-1.84(m, 2H), 2.232.18(m, 2H), 2.35-2.31(m, 2H), 2.76-2.74(m, 2H), 3.39-3.29(m, 2H), 3.95(t, $J=7.2\text{Hz}$, CH_2), 7.22-7.14(m, 2H), 7.36-7.32(m, 1H), 7.48-7.46(m, 1H); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 11.0, 24.2, 25.6, 27.0, 28.4, 31.6, 43.5, 51.9, 59.2, 70.6, 112.3, 123.5, 123.7, 124.4, 127.7, 138.4, 171.5; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=363.3$.

- <496> **3.166 3-[6-(4-부틸피페리딘-1-일)헥실]-3H-벤조티아졸-2-온(107LH04-1)**
- <497> 3-(6-클로로헥실)-3H-벤조티아졸-2-온(107LH02)(0.243 g, 0.9 mmol), 4-부틸피페리딘(0.127 g, 0.9 mmol), KI(0.200 g, 1.2 mmol), 및 K₂CO₃(0.166 g, 1.2 mmol)의 MeCN 용액(2mℓ)을 GP19에 따라 반응시켰다. 속성 CC(SiO₂; EtOAc, MeOH/EtOAc 1:4)로 정제하여, 표제의 화합물(107LH04-1)(0.186 g, 55%)을 얻었다. ¹H NMR(CD₃OD) δ 0.88(m, CH₃), 1.47-1.19(m, 15H), 1.72-1.63(m, 4H), 1.94-1.89(m, 2H), 2.28(t, J=7.4Hz, CH₂), 2.88(d, J=11.0Hz, 2H), 3.94(t, J=7.0Hz, CH₂), 7.21-7.15(m, 2H), 7.35-7.31(m, 1H), 7.47-7.45(m, 1H); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 14.5, 23.9, 27.2, 27.5, 28.3, 28.5, 30.1, 32.9, 36.7, 37.3, 43.6, 54.9, 59.9, 112.3, 123.5, 123.7, 124.3, 127.7, 138.4, 171.4; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=375.3.
- <498> **3.167 3-[6-(4-프로필옥시피페리딘-1-일)헥실]-3H-벤조티아졸-2-온(107LH04-21)**
- <499> 3-(6-클로로헥실)-3H-벤조티아졸-2-온(107LH02)(0.243 g, 0.9 mmol), 4-프로필옥시피페리딘(0.129 g, 0.9 mmol), KI(0.200 g, 1.2 mmol), 및 K₂CO₃(0.166 g, 1.2 mmol)의 MeCN 용액(2mℓ)을 GP19에 따라 반응시켰다. 속성 CC(SiO₂; EtOAc, MeOH/EtOAc 1:4)로 정제하여, 표제의 화합물을 얻었다(107LH04-1)(0.159 g, 47%). ¹H NMR(CD₃OD) δ 0.90(t, J=7.4Hz, CH₃), 1.89-1.34(m, 15H), 2.32-2.17(m, 4H), 2.73(br. s, 2H), 3.39-3.30(m, 2H), 3.94(t, J=6.7Hz, CH₂), 7.22-7.14(m, 2H), 7.35-7.32(m, 1H), 7.48-7.46(m, 1H); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 11.1, 24.3, 27.3, 27.5, 28.2, 28.5, 31.7, 43.5, 51.9, 59.4, 70.6, 112.3, 123.5, 123.7, 124.3, 127.7, 138.4, 171.4; HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=377.3.
- <500> **3.168 전체적인 절차 20(GP20)**
- <501> 7mℓ 바이알에 1-(3-클로로프로필)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(210 mg, 1.0 mmol), 아민(0.5 mmol), NaI(150 mg, 1.0 mmol), 탄산나트륨(106 mg, 1.0 mmol) 및 MeCN(2mℓ)을 충전하고, 60℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물(1mℓ)을 첨가하였다. 산물을 에틸 아세테이트로 추출하고(2×1mℓ), 유기층을 Varian SCX 이온 교환 칼럼에 가하였다. 칼럼을 MeOH(2 칼럼 부피)로 세척하고, 산물을 10% 암모늄 하이드록사이드의 MeOH 용액(2 칼럼 부피)을 이용하여 칼럼으로부터 용리시켰다. 용질을 진공 농축시키고, 아세톤에 용해시키고, 건조시키고(K₂CO₃), 진공 농축시킨 뒤, 추가 정제하였다.
- <502> **3.169 1-[3-[4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일]프로필]-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(45NL5)**
- <503> 2-피페리딘-4-에탄올(65 mg, 0.5 mmol)을 이용하여 GP20에 따라 반응을 실시하였다. 산물을 Isco CombiFlash Sq 16x(4.1g 실리카 칼럼, 용리액 DCM(5분), 0-20% MeOH의 DCM 용액(20분), 20% MeOH의 DCM 용액(15분))을 이용하여 정제하였다. MeOH(2mℓ) 및 HCl의 에테르 용액(2 M, 0.2mℓ)을 첨가하고, 용액을 농축하여, 표제의 화합물(45NK-55)을 하이드로클로라이드 염으로서 얻었다(4mg). ¹H NMR(CD₃OD) 1.44(m, 2H), 1.52(q, 2H), 1.74(m, 1H), 1.95(br. d, 2H), 2.17(m, 2H), 2.86(br. t, 2H), 3.08(m, 2H), 3.45(br. d, 2H), 3.61(t, 2H), 4.01(t, 2H), 7.14(m, 3H), 7.19(m, 1H); LC-MS [M+H]⁺ 304.2.
- <504> **3.170 1-[3-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)프로필]-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(45NK-561)**
- <505> *3,5-디메틸피페리딘(57 mg, 0.5 mmol)을 이용하여 GP20에 따라 반응을 실시하였다. MeOH(2mℓ) 및 HCl의 에테르 용액(2 M, 0.2mℓ)을 첨가하고, 용액을 농축하고, 산물을 MeOH-에테르로부터 재결정화하여, 표제의 화합물(45NK-56)을 하이드로클로라이드 염으로서 얻었다(17mg). ¹H NMR(CD₃OD) δ 0.95(d, 1H), 0.97(d, 4H), 1.21(d, 1H), 1.41(dt, 0.67H), 1.67(br. d, 0.67H), 1.83-1.97(m, 2H), 2.11(m, 0.33H), 2.22(m, 2H), 2.47(m, 2H), 3.00(dd, 0.933H), 3.17(m, 2H), 3.36-3.45(m, 2H), 3.96-4.08(m, 2H), 7.16(m, 3H), 7.21(m, 1H); LC-MS [M+H]⁺ 288.3(2 피크).
- <506> **3.171 1-[3-(4-메틸피페리딘-1-일)프로필]-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(45NK-58)**
- <507> 4-메틸피페리딘(50 mg, 0.5 mmol)을 이용하여 GP20에 따라 반응을 실시하였다. 산물을 Isco CombiFlash Sq

16x[4.1g 실리카 칼럼, 용리액 DCM(5분), 0-15% MeOH의 DCM 용액(20분), 15% MeOH의 DCM 용액(15분)]을 이용하여 정제하였다. MeOH(2mℓ) 및 HCl의 에테르 용액(2 M, 0.2mℓ)을 첨가하고, 용액을 농축하여, 표제의 화합물(45NK-58)을 하이드로클로라이드 염으로서 얻었다(24mg). ^1H NMR(CDC₁₃) δ 0.93(d, 3H), 1.54(m, 1H), 1.621.75(m, 4H), 2.28(tt, 2H), 2.53(br. t, 2H), 2.94(dd, 2H), 3.31(br. d, 2H), 3.94(t, 2H), 6.99(m, 3H), 7.09(m, 1H), 10.2(br. s, 1H); LC-MS [M+H]⁺=274.2.

<508> **3.172 1-[3-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)프로필]-1,3-디하이드로벤조**미다졸-2-온(45N60)

<509> 피페리딘-4-일 MeOH(58 mg, 0.5 mmol)을 이용하여 GP20에 따라 반응을 실시하였다. 산물을 Isco CombiFlash Sq 16x[4.1g 실리카 칼럼, 용리액 DCM(5분), 0-15% MeOH의 DCM 용액(20분), 15% MeOH의 DCM 용액(15분)]을 이용하여 정제하였다. MeOH(2mℓ) 및 HCl의 에테르 용액(2 M, 0.2mℓ)을 첨가하고, 용액을 농축하여, 표제의 화합물(45NK-60)을 하이드로클로라이드 염으로서 얻었다(28mg). ^1H NMR(CD₃OD) δ 1.46(dq, 2H), 1.69(m, 1H), 1.92(br. d, 2H), 2.16(tt, 2H), 2.76(br. t, 2H), 3.01(dd, 2H), 3.40(m, 2H), 3.43(d, 2H), 4.00(t, 2H), 7.08(m, 3H), 7.20(m, 1H); LC-MS [M+H]⁺=290.2.

<510> **3.173 1-[3-[4-(3-메틸부틸리덴)피페리딘-1-일]프로필]-1,3-디하이드로벤조**미다졸-2-온(45NK70)

<511> 4-(3-메틸부틸리덴)피페리딘 하이드로클로라이드(95 mg, 0.5 mmol)을 이용하여 GP20에 따라 반응을 실시하였다. 산물을 Isco CombiFlash Sq 16x(4.1g 실리카 칼럼, 용리액 DCM(5분), 0-15% MeOH의 DCM 용액(20분), 15% MeOH의 DCM 용액(15분))을 이용하여 정제하였다. MeOH(2mℓ) 및 HCl의 에테르 용액(2 M, 0.2mℓ)을 첨가하고, 용액을 농축하여, 표제의 화합물(45NK70)을 하이드로클로라이드 염으로서 얻었다(10 mg). ^1H -NMR(CD₃OD) δ 0.86(d, 6H), 1.55(sept, 1H), 1.86(t, 2H), 1.96(tt, 2H), 2.18(t, 2H), 2.22(t, 2H), 2.40(m, 6H), 3.93(t, 2H), 5.15(t, 1H), 7.06(m, 3H), 7.16(m, 1H); ^{13}C NMR(CD₃OD) δ 22.7, 26.6, 28.8, 30.1, 36.6, 37.2, 39.9, 55.7, 56.6, 109.3, 110.4, 122.4, 122.7, 123.0, 129.6, 131.6, 137.1, 156.9; LC-MS[M+H]⁺ 328.

<512> **3.174 1-[3-(4-펜틸피페리딘-1-일)프로필]-1,3-디하이드로벤조**이미다졸-2-온(45NK71)

<513> 4-펜틸피페리딘 하이드로클로라이드 트리플루오로아세테이트로 추출하였다(199 mg, 0.5 mmol)을 이용하여 GP20에 따라 반응을 실시하였다. 산물을 Isco CombiFlash Sq 16x(4.1g 실리카 칼럼, 용리액 DCM(5분), 0-15% MeOH의 DCM 용액(20분), 15% MeOH의 DCM 용액(15분))을 이용하여 정제하였다. MeOH(2mℓ) 및 HCl의 에테르 용액(2 M, 0.2mℓ)을 첨가하고, 용액을 농축하여, 표제의 화합물(45NK71)을 하이드로클로라이드 염으로서 얻었다(4mg). ^1H -NMR(CD₃OD) δ 0.88(t, 3H), 1.14-1.35(m, 11H), 1.66(br. d, 2H), 1.95(m, 4H), 2.42(dd, 2H), 2.90(br. d, 2H), 3.92(t, 2H), 7.06(m, 3H), 7.18(m, 1H); LC-MS [M+H]⁺ 330.3.

<514> **3.175 1-[3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필-3-메틸-1,3-디하이드로벤조**이미다졸-2-온(45NK110)

<515> 1-(3-클로로-프로필)-3-메틸-1,3-디하이드로-벤조이미다졸-2-온(450mg, 2.0 mmol), 4-부틸-피페리딘(282 mg, 2.0 mmol), NaI(300 mg, 2.0 mmol) 및 탄산나트륨(212 mg, 2.0 mmol)을 MeCN(5mℓ) 중에서 80℃ 하에 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물(5mℓ)을 첨가하고, 산물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(2 × 20mℓ). 유기층을 건조시키고(K₂CO₃), 여과시키고, 진공 농축시킨 뒤, Isco CombiFlash Sq 16x(10 g 실리카 칼럼, 용리: 0-15% MeOH의 DCM 용액(33분) 및 15% MeOH의 DCM 용액(13분))로 정제하여, 표제의 화합물(45NK110)(50 mg)을 얻었다. HCl(디옥산 중의 4M)을 첨가하여 하이드로클로라이드 염을 형성시키고, MeOH-Et₂O로부터 재결정화하고, 여과시키고, 건조시켰다. ^1H NMR(CD₃OD) δ 0.91(t, 3H), 1.31(m, 6H), 1.44(m, 2H), 1.54(m, 1H), 1.95(br. s, 2H), 2.22(m, 2H), 2.92(br. t, 2H), 3.15(m, 2H), 3.43(s, 3H), 3.55(m, 2H), 4.04(t, 2H), 7.17(m, 3H), 7.23(m, 1H); m. p. 157.7-158.4℃.

<516> **3.176 전체적인 절차 21(GP21)**

<517> 아민(0.10 mmol)의 DCM 용액(0.3mℓ) 및 요오다이드(0.12 mmol)의 DMF 용액(0.2mℓ)을 반응용기에 첨가하고, DCM(1mℓ)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 72시간 동안 교반한 뒤, 이소시아네이트 수지(ca. 50 mg, 1.1 mmol/g)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과시키고, MeOH(1mℓ)으로 세척하

여, MeOH(2 칼럼 부피)로 사전 세척한 SCX 이온 교환 칼럼에 가하였다. 칼럼을 MeOH(2 칼럼 부피)로 세척하고, 산물을 5% NH₃의 MeOH 수용액(1 칼럼 부피)을 이용해 칼럼으로부터 용리시키고, 진공 농축시켰다. 산물을 일반적인 prep. LC-MS 방법을 이용해 정제하고, 원하는 분획을 진공 농축시켜, 원하는 산물을 얻었다.

- <518> **3.177 1-(4-[4-사이클로헥실메틸-피페리딘-1-일]부틸)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온**(56NK118B-cpd2)
- <519> 4-(1-사이클로헥실메틸)피페리딘(18 mg, 0.10 mmol) 및 1-(4-요오도부틸)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(38 mg, 0.12 mmol)을 GP21에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(56NK118-cpd2)(1.5 mg)의 트리플루오로아세트이트 염을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세트이트) [M+H]⁺=370.5.
- <520> **3.178 1-(3-[4-사이클로헥실메틸-피페리딘-1-일]프로필)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온**(56NK138-A1)
- <521> 4-(1-사이클로헥실메틸)피페리딘(18 mg, 0.10 mmol) 및 1-(3-요오도프로필)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(36 mg, 0.12 mmol)을 GP21에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(56NK138-A1)(3.1 mg)의 트리플루오로아세트이트 염을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세트이트) [M+H]⁺=356.5.
- <522> **3.179 1-(3-[4-(2-에톡시에틸)피페리딘-1-일]프로필)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온**(56NK138-A2)
- <523> 4-(2-에톡시에틸)피페리딘(16 mg, 0.10 mmol) 및 1-(3-요오도프로필)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(36 mg, 0.12 mmol)을 GP21에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(56NK138-A2)(3.7 mg)의 트리플루오로아세트이트 염을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세트이트) [M+H]⁺=332.4.
- <524> **3.180 1-(3-[4-사이클로헥실메틸-피페리딘-1-일]프로필)-3-메틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온**(56NK138-B1)
- <525> 4-(1-사이클로헥실메틸)피페리딘(18 mg, 0.10 mmol) 및 1-(3-요오도프로필)-3-메틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(38 mg, 0.12 mmol)을 GP21에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(56NK138-B1)(1.3 mg)의 트리플루오로아세트이트 염을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세트이트) [M+H]⁺=370.5.
- <526> **3.181 1-(3-[4-(2-에톡시에틸)피페리딘-1-일]프로필)-3-메틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온**(56NK138-B2)
- <527> 4-(2-에톡시에틸)피페리딘(16 mg, 0.10 mmol) 및 1-(3-요오도프로필)-3-메틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(38 mg, 0.12 mmol)을 GP21에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(56NK138-B2)(7.3 mg)의 트리플루오로아세트이트 염을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세트이트) [M+H]⁺=346.5.
- <528> **3.182 3-(3-[4-사이클로헥실메틸-피페리딘-1-일]프로필)-3H-벤조티아졸-2-온**(56NK138-C1)
- <529> 4-(1-사이클로헥실메틸)피페리딘(18 mg, 0.10 mmol) 및 1-(3-요오도프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(38 mg, 0.12 mmol)을 GP21에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(56NK138-C1)(2.2 mg)의 트리플루오로아세트이트 염을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세트이트) [M+H]⁺=373.4.
- <530> **3.183 3-(3-[4-(2-에톡시에틸)피페리딘-1-일]프로필)-3H-벤조티아졸-2-온**(56NK138-C2)
- <531> 4-(2-에톡시에틸)피페리딘(16 mg, 0.10 mmol) 및 1-(3-요오도프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(38 mg, 0.12 mmol)을 GP21에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(56NK138-C₂)(2.5 mg)의 트리플루오로아세트이트 염을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세트이트) [M+H]⁺=349.4.
- <532> **3.184 1-(3-[4-알릴옥시-피페리딘-1-일]프로필)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온**(56NK136-A4)
- <533> 4-(1-사이클로헥실메틸)피페리딘(18 mg, 0.10 mmol) 및 1-(3-요오도프로필)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(36 mg, 0.12 mmol)을 GP21에 따라 반응시켜, 트리플루오로아세트이트 염의 형태로 표제의 화합물(56NK136-A4)(10.8mg)을 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.17(br. s, 1H), 7.03-7.26(m, 4H), 5.93(ap. ddd, J=17.2, 10.4, 5.5Hz, 1H), 5.26(ap. ddd, J=17.2, 3.2, 1.6Hz, 1H), 5.15(ap. ddd, J=10.4, 2.8, 1.4Hz, 1H), 3.99(ap. dt, J=5.5, 1.7Hz, 2H), 3.93(t, J=6.8Hz, 2H), 3.35(m, 1H), 2.73(m, 2H), 2.39(t, J=7.1Hz, 2H), 2.10(m, 2H), 1.95(tt, J=7.1, 6.8, 2H), 1.90(m, 2H), 1.63(m, 2H); HPLC-MS(암모늄 아세트이트) [M+H]⁺=316.40.

- <534> **3.185 1-(3-[4-알릴옥시-피페리딘-1-일]프로필)-3-메틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온** (56NK136-B4)
- <535> 4-(2-에톡시에틸)피페리딘(16 mg, 0.10 mmol) 및 1-(3-요오도프로필)-3-메틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온 (38 mg, 0.12 mmol)을 GP21에 따라 반응시켜, 트리플루오로아세트이트 염의 형태로서 표제의 화합물(56NK136-B4)(8.3 mg)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.07(m, 3H), 6.97(m, 1H), 5.93(ap. ddd, J=17.2, 10.4, 5.5Hz, 1H), 5.27(ap. ddd, J=17.2, 3.2, 1.7Hz, 1H), 5.15(ap. ddd, J=10.4, 3.0, 1.8Hz, 1H), 3.99(ap. dt, J=5.5, 1.7Hz, 2H), 3.94(t, J=6.9Hz, 2H), 3.42(s, 3H), 3.36(m, 1H), 2.72(m, 2H), 2.39(m, 2H), 2.10(m, 2H), 1.92(m, 4H), 1.61(m, 2H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=330.4$.
- <536> **3.186 전체적인 절차 22(GP22)**
- <537> 아민(0.10 mmol)의 DCM 용액(0.3ml) 및 요오다이드(0.12 mmol)의 DMF 용액(0.2ml)을 반응용기에 첨가하고, DCM(1ml)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 72시간 동안 교반한 뒤, 이소시아네이트 수지(ca. 50 mg, 1.1 mmol/g)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과시키고, MeOH(1ml)로 세척하여, MeOH(2 칼럼 부피)으로 사전 세척한 SCX 이온 교환 칼럼에 가하였다. 칼럼을 MeOH(2 칼럼 부피)로 세척하고, 산물을 5% NH_3 의 MeOH 수용액(1 칼럼 부피)을 이용하여 칼럼으로부터 용리시키고, 진공 농축시켰다. 산물을 일반적인 prep. LC-MS 방법으로 정제하고, 수산화나트륨(2M)을 첨가하여 원하는 분획의 pH를 12로 만들었다. 산물을 EtOAc($3 \times 5\text{ml}$)으로 추출하고, 유기층을 염수(5ml)로 세척하고, 건조시키고(K_2CO_3), 진공 농축시켜, 원하는 화합물을 얻었다.
- <538> **3.187 1-(3-[4-메틸-피페리딘-1-일]프로필)-3-메틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온** (56NK125-A)
- <539> 4-메틸피페리딘(10 mg, 0.10 mmol) 및 1-(3-요오도프로필)-3-메틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(38 mg, 0.12 mmol)을 GP22에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(56NK125-A)(8.4 mg)을 얻었다. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.07(m, 3H), 6.96(m, 1H), 3.94(t, J=7.0Hz, 2H), 3.41(s, 3H), 2.84(m, 2H), 2.37(m, 2H), 1.93(m, 4H), 1.61(m, 2H), 1.34(m, 1H), 1.24(m, 2H), 0.92(d, J=6.2Hz, 3H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=288.4$.
- <540> **3.188 1-[2-(4-부틸피페리딘-1-일)에틸]-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온** (56NK117-A)
- <541> 4-부틸피페리딘(14 mg, 0.10 mmol) 및 1-(2-요오도에틸)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(35mg, 0.12 mmol)을 GP22에 따라 반응시켜, 표제의 화합물을 얻었다(56NK117-A)(7.6 mg). HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=302.4$.
- <542> **3.189 1-[4-(4-부틸피페리딘-1-일)부틸]-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온** (56NK118-A)
- <543> 4-부틸피페리딘(14 mg, 0.10 mmol) 및 1-(4-요오도부틸)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(38mg, 0.12 mmol)을 GP22에 따라 반응시켜, 표제의 화합물을 얻었다(56NK118-A)(11.6mg). $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 9.02(br. s, 1H), 7.06(m, 3H), 7.01(m, 1H), 3.90(t, J=7.0Hz, 2H), 2.89(m, 2H), 2.37(m, 2H), 1.89(m, 2H), 1.79(m, 2H), 1.64(m, 4H), 1.23(m, 9H), 0.88(m, 3H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=330.4$.
- <544> **3.190 3-[4-(4-부틸피페리딘-1-일)부틸]-3H-벤조사졸-2-티온** (56NK139C1)
- <545> 3-(4-클로로부틸)-3H-벤조사졸-2-티온(68 mg, 0.28 mmol) 및 NaI(210 mg, 1.4 mmol)의 아세톤 용액(10ml)을 72 시간 동안 50°C로 가열한 뒤, 실온으로 냉각시키고, 실온의 소듐 트리셀레이트 수용액(10ml)을 첨가하고, 산물을 EtOAc로 추출하였다($2 \times 20\text{ml}$). 유기층을 건조시키고(K_2CO_3), 여과시키고, 진공 농축시켰다. DMF(0.2ml), DCM(1ml) 및 4-부틸피페리딘(14 mg, 0.1 mmol)의 아세토니트릴 용액(0.2ml)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 72 시간 동안 교반한 뒤, 이소시아네이트 수지(ca. 50 mg, 1.1 mmol/g)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 72시간 동안 교반한 뒤, 반응물을 여과시키고, MeOH(1ml)로 세척하여, MeOH(2 칼럼 부피)으로 사전 세척한 SCX 이온 교환 칼럼에 가하였다. 칼럼을 MeOH(2 칼럼 부피)로 세척하고, 산물을 5% NH_3 의 MeOH 수용액(1 칼럼 부피)을 이용해 칼럼으로부터 용리시키고, 진공 농축시켰다. 산물을 제조용 LC/MS(method TJ1)으로 정제하고, 원하는 분획을 진공 농축시켜, 트리플루오로아세트이트 염의 형태로서 표제의 화합물을 얻었다(56NK139C1)(0.4 mg). HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=347.4$.

- <546> **3.191 1-(3-[4-사이클로헥실피페리딘-1-일]프로필)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(75NK58-A2)**
- <547> 4-사이클로헥실피페리딘(33 mg, 0.20 mmol)의 DCM 용액(0.5ml) 및 MeCN(0.5ml)을 1-(3-요오도프로필)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(76 mg, 0.24 mmol), K₂CO₃(66 mg, 0.48 mmol) 및 NaI(72 mg, 0.48 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 36시간 동안 교반한 뒤, 소듐 트리설페이트 수용액(5ml)를 첨가하였다. 산물은 EtOAc으로 추출하고(2×10ml), 유기층을 건조시키고 (K₂CO₃), 여과시키고, 진공 농축시켰다. MeOH(1ml)을 첨가하고, 화합물을 MeOH(2 칼럼 부피)으로 사전 세척한 SCX 이온 교환 칼럼에 가하였다. 칼럼을 MeOH(2 칼럼 부피)로 세척하고, 산물을 5% NH₃의 MeOH 수용액(1 칼럼 부피)을 이용해 칼럼으로부터 용리시키고, 진공 농축시켰다. 산물을 제조용 LC/MS(method TJ1) 및 수산화나트륨(2M)을 첨가하여 원하는 분획의 pH를 12로 만들었다. 산물을 EtOAc(3×5ml)으로 추출하고, 유기층을 염수(5ml)로 세척하고, 건조시키고(K₂CO₃), 진공 농축시켜, 표제의 화합물(75NK58-A2)(12.1mg)을 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 9.25(br. s, 1H), 7.07(m, 4H), 3.93(t, J=7.0Hz, 2H), 2.93(m, 2H), 2.40(m, 2H), 1.98(pent, J=7.0Hz, 2H), 1.86(m, 2H), 1.69(m, 7H), 1.32-0.87(m, 9H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=342.3.
- <548> **3.192 1-(3-[4-사이클로헥실피페리딘-1-일]프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(75NK58-B2)**
- <549> 4-사이클로헥실피페리딘(33 mg, 0.20 mmol)의 DCM 용액(0.5ml) 및 MeCN(0.5ml)을 1-(3-요오도프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(77 mg, 0.24 mmol), K₂CO₃(66 mg, 0.48 mmol) 및 NaI(72 mg, 0.48 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 실온 하에 36시간 동안 교반한 뒤, 소듐 트리설페이트 수용액(5ml)를 첨가하였다. 산물은 EtOAc으로 추출하고 (2×10ml), 유기층을 건조시키고(K₂CO₃), 여과시키고, 진공 농축시켰다. MeOH(1ml)을 첨가하고, 화합물을 MeOH(2 칼럼 부피)으로 사전 세척한 SCX 이온 교환 칼럼에 가하였다. 칼럼을 MeOH(2 칼럼 부피)로 세척하고, 산물을 5% NH₃의 MeOH 수용액(1 칼럼 부피)을 이용해 칼럼으로부터 용리시키고, 진공 농축시켰다. 산물을 제조용 LC/MS(method TJ1)로 정제하고, 원하는 분획의 pH를 수산화나트륨(2M)을 첨가해 pH12로 만들었다. 산물을 EtOAc(3×5ml)으로 추출하고, 유기층 염수(5ml)로 세척하고, 건조시키고(K₂CO₃), 진공 농축시켜, 표제의 화합물(75NK58-B2)(9.1 mg)을 얻었다. HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=359.2.
- <550> **3.193 1-(3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필)-1H-인돌-2,3-디온(85LM03c)**
- <551> 50ml 플라스크에 4-부틸피페리딘(0.042 g, 0.30 mmol), 1-(3-요오도프로필)-1H-인돌-2,3-디온(85LM05)(0.113 g, 0.36 mmol) 및 K₂CO₃(0.062 g, 0.45 mmol)의 CH₃CN 용액(20ml)을 첨가하고, 50℃ 하에 24시간 동안 교반하였다. 물(10ml) 및 EtOAc(10ml)를 첨가하고, 상을 분리하였다. 수상을 EtOAc로 재추출하였다(10ml). 조합한 유기상을 건조시키고(Na₂SO₄), 건조물로 증발시켰다. 조제 산물을 칼럼 크로마토그래피(SiQ; EtOAc/n-헥탄 1:1 + 1% Et₃N)로 정제하여, 표제의 화합물(85LM03c)(0.012 g, 10%)을 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 0.95(t, 3H), 1.10-1.30(m, 8H), 1.60(d, 2H), 1.75-1.80(m, 1H), 1.85-1.95(m, 4H), 2.40(t, 2H), 2.80(d, 2H), 3.80(t, 2H), 7.0(d, 1H), 7.10(t, 1H), 7.55-7.65(m, 2H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=329.3.
- <552> **3.194 1-(3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필)-1,3-디하이드로-인돌-2-온(85LM12)**
- <553> 70% 과염소산(0.014ml)을 함유하는 화합물 1-(3-(4-부틸-피페리딘-1-일)-프로필)-1H-인돌-2,3-디온(85LM03c)(0.030 g, 0.09 mmol) 및 10% Pd/C 촉매(0.016 g)의 아세트산 용액(1.4ml)의 혼합물을 50℃에서 20시간 동안 수소화하였다. 촉매를 제거한 후(셀라이트를 통해 용액을 여과시킨 뒤, 에탄올로 세척), 용액을 증발시켰다. 물(10ml) 및 EtOAc(10ml)을 잔류물에 첨가한 뒤, 수산화나트륨(1-2방울)을 첨가하여 pH7로 만들었다. EtOAc상을 분리하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 건조물로 증발시켰다. 조제 산물을 칼럼 크로마토그래피(SiQ; EtOAc/n-헥탄 1:3 + 1% Et₃N)로 정제하여, 표제의 화합물(85LM12)(0.001 g, 4%)을 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 0.95(t, 3H), 1.10-1.30(m, 8H), 1.60(d, 2H), 1.75-1.80(m, 1H), 1.85-1.95(m, 4H), 2.40(t, 2H), 2.80(d, 2H), 3.48(s, 2H), 3.80(t, 2H), 6.90-6.95(m, 1H), 7.00-7.05(m, 1H), 7.20-7.30(m, 2H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=314.3.
- <554> **3.195 3-(3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필)-1H-인돌(85LM18)**

<555> 100ml 플라스크에 4-부틸피페리딘(1.7 g, 12.0 mmol), 조제의 톨루엔-4-술폰산 3-(1H-인돌-3-일)-프로필 에스테르(85LM17)(4.0 g) 및 K₂CO₃(2.0 g, 14.4 mmol)의 CH₃CN 용액(20ml)을 첨가하고, 50℃ 하에 24시간 동안 교반하였다. 물(20ml) 및 EtOAc(20ml)를 첨가하고, 상을 분리하였다. 수상을 EtOAc로 재추출하였다(20ml). 조합한 유기상을 건조시키고(Na₂SO₄), 건조물로 증발시켰다. 조제 산물을 칼럼 크로마토그래피(SiO₂; EtOAc/n-헵탄 1:3)로 정제하여, 표제의 화합물(85LM18)(0.8 g, 10%-3steps)을 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 0.95(t, 3H), 1.18-1.38(m, 8H), 1.65(d, 3H), 1.83-1.98(m, 4H), 2.40(t, 2H), 2.78(t, 2H), 2.90(d, 2H), 6.98(s, 1H), 7.10(t, 1H), 7.20(t, 1H), 7.35(d, 1H), 7.62(d, 1H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=299.3.

<556> **3.196 3-(3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필)-1,3-디하이드로-인돌-2-온(85LM23)**

<557> 3-(3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필)-1H-인돌(85LM18)(0.156 g, 0.52)을 10ml 플라스크 내의 DMSO(1ml)에 용해시키고, 실온에서 교반하였다. 진한 염산(0.04ml, 0.52 mmol)을 서서히 첨가하고, 24시간 동안 교반하였다. 물(10ml)을 첨가한 뒤, 중탄산나트륨 수용액(10-20ml)을 첨가해 pH를 7로 만든 뒤, EtOAc(2×20ml)로 추출하였다. 조합한 유기상을 건조시켜(Na₂SO₄), 건조물로 증발시켰다. 조제 산물을 칼럼 크로마토그래피(SiO₂; EtOAc/n-헵탄 1:10) 및 prep. RP-HPLC(조건: 정지상, Luna 15um C18; 칼럼, 250×21.2 mm; 이동상, 20ml/분, H₂O/CH₃CN, 암모늄아세테이트 완충액(25nM))로 정제하여, 표제의 화합물(85LM23)(0.002 g, 1%)을 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 0.95(t, 3H), 1.10-1.30(m, 8H), 1.50-1.70(m, 5H), 1.80-1.90(m, 2H), 1.90-2.00(m, 2H), 2.30(m, 2H), 2.85(m, 2H), 3.45(m, 2H), 6.80(d, 1H), 7.00(t, 1H), 7.20-7.30(m, 2H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=315.3.

<558> **3.197 전체적인 절차 23(GP23)**

<559> 7ml의 밀봉된 바이알에 4-프로폭시-피페리딘(1당량), 클로로알킬헤테로사이클(1당량), NaI(2당량) 및 K₂CO₃(당량)의 MeCN 용액(4ml)을 충전하고, 50℃ 하에 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20ml)에 넣은 뒤, EtOAc(2×20ml)로 추출하였다. 조합한 유기상을 건조시키고(Na₂SO₄), 건조물로 증발시켰다. 조제 산물을 칼럼 크로마토그래피(SiO₂; MeOH/DCM 1:20)로 정제하였다.

<560> **3.198 3-(3-(4-프로폭시피페리딘-1-일)-프로필)-3H-벤조사졸-2-온 (85LM37)**

<561> 3-(3-클로로프로필)-3H-벤조사졸-2-온(62KK30)(0.200 g, 0.95 mmol), 4-프로폭시피페리딘(0.138 g, 0.95 mmol), NaI(0.285 g, 1.90 mmol), 및 K₂CO₃(0.262 g, 1.90 mmol)을 GP23에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(85LM37)(0.211g, 70%)을 얻었다. ¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.95(t, 3H), 1.50-1.65(m, 4H), 1.80-1.90(m, 2H), 1.95-2.00(m, 2H), 2.00-2.10(m, 2H), 2.40(t, 2H), 2.65-2.75(m, 2H), 3.20-3.30(m, 1H), 3.40(t, 2H), 3.90(t, 2H), 7.05-7.15(m, 2H), 7.15-7.25(m, 2H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=319.3.

<562> **3.199 1-(3-(4-부틸피페리딘-1-일)프로필)-1,3-디하이드로-벤즈이미다졸-2-온 (85LM35)**

<563> 1-(3-클로로프로필)-1,3-디하이드로-벤즈이미다졸-2-온(0.200g, 0.95 mmol), 4-프로폭시피페리딘(0.138 g, 0.95 mmol), NaI(0.285 g, 1.90 mmol), 및 K₂CO₃(0.262 g, 1.90 mmol)을 GP23에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(85LM35)(0.183g, 60%)을 얻었다. ¹H-NMR(CD₃OD) δ 0.95(t, 3H), 1.50-1.65(m, 2H), 1.75-1.85(m, 2H), 1.95-2.05(m, 2H), 2.15(m, 2H), 2.85-3.00(m, 4H), 3.10-3.20(m, 2H), 3.40(t, 2H), 3.55(m, 1H), 4.00(t, 2H), 7.05-7.15(m, 3H), 7.20(d, 1H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) [M+H]⁺=318.3.

<564> **3.200 3-(3-(4-부틸-피페리딘-1-일)-2-하이드록시-프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(85LM15)**

<565> 50ml 플라스크에 4-부틸피페리딘(0.152 g, 1.1 mmol), 조제의 3-(3-브로모-2-하이드록시프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(85LM04)(0.308 g) 및 K₂CO₃(0.295 g, 2.1 mmol)의 MeCN 용액(10ml)을 충전하고, 50℃ 하에 24시간 동안 교반하였다. 물(10ml) 및 EtOAc(10ml)를 첨가하고, 상을 분리하였다. 수상을 EtOAc(10ml)로 재추출하였다. 조합한 유기상을 건조시키고(Na₂SO₄), 건조물로 증발시켰다. 조제 산물을 칼럼 크로마토그래피(SiO₂; EtOAc/n-헵

탄 1:3)로 정제하여, 표제의 화합물(85LM15)(0.261 g, 28%, 2단계)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.90-1.0(m, 6H), 1.15-1.30(m, 9H), 1.601.70(m, 2H), 1.90(t, 1H), 2.25(t, 1H), 2.40(m, 1H), 2.05(dd, 1H), 2.75(d, 1H), 2.90(d, 1H), 3.90(dd, 1H), 4.00-4.15(m, 2H), 7.10-7.20(m, 1H), 7.25-4.05(m, 3H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=349.1$.

<566> 3.201 전체적인 절차 24(GP24)

<567> 100ml 플라스크에 피페리딘(1당량), 3-(3-클로로-2-메틸프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(85LM13)(1.2당량), NaI(2당량) 및 K_2CO_3 (2당량)의 MeCN 용액(30ml)을 충전하고, 100℃ 하에 5일 동안 교반하였다. 물(20ml) 및 EtOAc(20ml)를 첨가하고, 상을 분리하였다. 수상을 EtOAc(50ml)로 재추출하였다. 조합한 유기상을 건조시키고(Na_2SO_4), 건조물로 증발시켰다. 조제 산물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 EtOAc/n-헵탄 1:3)로 정제하였다.

<568> 3.202 3-(3-(4-부틸-피페리딘-1-일)-2-메틸-프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(85LM14)

<569> 4-부틸피페리딘(0.471 g, 3.3 mmol), 3-(3-클로로-2-메틸프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(0.964 g, 4.0 mmol), NaI(1.0 g, 6.7 mmol), 및 K_2CO_3 (0.93 g, 6.7 mmol)를 GP24에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(85LM14)(0.344 g, 25%)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.90-1.0(m, 6H), 1.15-1.30(m, 9H), 1.55-1.65(m, 2H), 1.80(t, 1H), 1.95(t, 1H), 2.15-2.30(m, 3H), 2.70(d, 1H), 2.90(d, 1H), 3.80(dd, 1H), 4.05(dd, 1H), 7.10-7.20(m, 2H), 7.30(t, 1H), 7.40(d, 1H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=347.3$.

<570> 3.203 3-(3-(4-프로폭시-피페리딘-1-일)-2-메틸-프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(85LM49B)

<571> 4-프로폭시피페리딘(79KS66)(0.150 g, 0.62 mmol), 3-(3-클로로-2-메틸프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(85LM13)(0.179 g, 0.74 mmol), NaI(0.185 g, 1.2 mmol), 및 K_2CO_3 (0.172 g, 1.2 mmol)을 GP24에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(85LM49b)(0.049 g, 23%)을 얻었다. ^1H -NMR(CDCl_3) δ 0.90-1.0(m, 6H), 1.45-1.60(m, 4H), 1.80-1.90(m, 2H), 2.00(t, 1H), 2.10-2.30(m, 4H), 2.60(m, 1H), 2.80(m, 1H), 3.20(m, 1H), 3.40(t, 2H), 3.80(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 7.10-7.20(m, 2H), 7.30(d, 1H), 7.40(d, 1H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=349.2$.

<572> 3.204 전체적인 절차 25(GP25)

<573> 100ml 플라스크에 4-부틸-피페리딘(1당량), 톨루엔-4-술폰산 에스테르(1당량) 및 K_2CO_3 (1당량)의 MeCN 용액(20 ml)을 충전하고, 40℃ 하에 48시간 동안 교반하였다. 물(20ml) 및 EtOAc(20ml)를 첨가하고, 상을 분리하였다. 수상을 EtOAc(20ml)으로 추출하였다. 조합한 유기상을 건조시키고(Na_2SO_4), 건조물로 증발시켰다. 조제 산물을 CC(SiO_2 ; MeOH/DCM 1:50)로 정제하였다.

<574> 3.205 3-(3-(4-부틸-피페리딘-1-일)-(S)-3-하이드록시-2-메틸-프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(85LM74-62S)

<575> 톨루엔-4-술폰산 (R)-2-메틸-3-(2-옥소벤조티아졸-3-일)-프로필 에스테르 (85LM73-61)(0.900 g, 2.4 mmol), 4-부틸피페리딘(0-336 g, 2.4 mmol), 및 K_2CO_3 (0.30 g, 2.4 mmol)을 GP25에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(85LM74-62S)(0.450 g, 24%)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.90-1.0(m, 6H), 1.15-1.30(m, 9H), 1.55-1.65(m, 2H), 1.80(t, 1H), 1.95(t, 1H), 2.15-2.30(m, 3H), 2.70(d, 1H), 2.90(d, 1H), 3.80(dd, 1H), 4.05(dd, 1H), 7.10-7.20(m, 2H), 7.30(t, 1H), 7.40(d, 1H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[\text{M}+\text{H}]^+=347.3$.

<576> 3.206 3-(3-(4-부틸피페리딘-1-일)-(R)-3-하이드록시-2-메틸프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(85LM91-78R)

<577> 톨루엔-4-술폰산 (S)-2-메틸-3-(2-옥소-벤조티아졸-3-일)-프로필 에스테르(85LM90-77)(0.900 g, 2.4 mmol), 4-부틸피페리딘(0-336 g, 2.4 mmol), 및 K_2CO_3 (0.30 g, 2.4 mmol)을 GP25에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(85LM91-78R)(0.450 g, 24%)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.90-1.0(m, 6H), 1.15-1.30(m, 9H), 1.55-1.65(m, 2H), 1.80(t, 1H), 1.95(t, 1H), 2.15-2.30(m, 3H), 2.70(d, 1H), 2.90(d, 1H), 3.80(dd, 1H), 4.05(dd, 1H),

7.10-7.20(m, 2H), 7.30(t, 1H), 7.40(d, 1H); HPLC-MS(암모늄 아세테이트) $[M+H]^+$ =347.3.

<578> **3.207 전체적인 절차 26(GP26)**

<579> 3-(3-요오도프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(61KS80)(1.2당량), 아민(1.0당량), 및 K_2CO_3 (2.0당량)의 MeCN/DCM 용액(1:2, 3ml)을 40℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수지 결합 이소시아네이트(ArgoNaut Technologies Inc., PS-이소시아네이트, 3당량)를 첨가한 뒤, 18시간 동안 방치하였다. 그런 다음, 코튼 울을 통해 여과를 실시한 뒤, 이온교환(Varian BondElut^(R)-SCX, H^+)에 의하여 정제하였다. 2.5% NH_4OH 의 MeOH 용액을 이용하여 용리시켜, 표제의 화합물을 얻었다.

<580> **3.208 3-[3-(3-헵트-1-비닐-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)프릴]-3H-벤조티아졸-2-온(79KS38-5)**

<581> 3-헵트-1-이닐-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔(79KS36-5)(0.033 g, 0.188 mmol), 3-(3-요오도프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(61KS80)(0.072 g, 0.226 mmol), 및 K_2CO_3 (0.052 g, 0.376 mmol)을 GP26에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(79KS38-5)(0.018 g, 26%)을 얻었다. 1H NMR($CDCl_3$) δ 0.98(t, 3H, $J=7.5Hz$, $-CH_2CH_2CH_3$), 1.57(sixt, 2H, $J=7.5Hz$, $-CH_2CH_2CH_3$), 1.59(ddd, 1H, $J=6.8Hz$, 8.3Hz, $J=13.9Hz$), 1.71(d, 1H, $J=18.0Hz$), 1.85(td, 1H, $J=3.0Hz$, $J=9.0Hz$), 1.89-2.02(m, 3H), 2.11(m, 1H), 2.26(t, 2H, $J=7.2Hz$, $-CH_2CH_2CH_2-N$ (바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일 시스템 유래)), 2.53(m, 1H, $J=18.0Hz$), 2.56-2.68(m, 2H), 3.31(dd, 1H, $J=4.5Hz$, 8.1Hz), 3.35(t, 1H, $J=5.4Hz$), 4.04(t, 2H, $J=6.8Hz$, $N(Ar$ 유래)- $CH_2CH_2CH_2-$), 6.02(d, 1H, $J=5.6Hz$, H_2 (바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일 시스템 유래)), 7.01-7.44(m, 4H, Ar); ^{13}C NMR($CDCl_3$): δ 13.7, 21.5, 22.4, 26.7, 29.8, 33.8, 35.4, 41.3, 45.5, 55.6, 57.0, 80.7, 89.6, 111.1, 118.5, 122.7, 123.0, 123.1, 126.4, 135.3, 137.6, 170.2. HPLC-MS(암모늄 아세테이트): $[M+H]^+$ =367.31

<582> **3.209 3-[3-(3-헥스-비닐-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)프릴]-3H-벤조티아졸-2-온(79KS38-6)**

<583> 3-헥스-1-이닐-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔(79KS36-6)(0.049 g, 0.259mmol), 3-(3-요오도프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(61KS80)(0.099 g, 0.311 mmol) 및 K_2CO_3 (0.072 g, 0.518 mmol)을 GP26에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(79KS38-6)(0.053 g, 54%)을 얻었다. 1H NMR($CDCl_3$) δ 0.90(t, 3H, $J=7.0Hz$, $-CH_3$), 1.34-1.52(m, 4H, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.55(ddd, 1H, $J=6.6Hz$, 9.0Hz, 12.1Hz), 1.66(d, 1H, $J=17.6Hz$), 1.85(td, 1H, $J=2.6Hz$, 10.8Hz), 1.861.97(m, 3H), 2.06(m, 1H), 2.26(t, 2H, $J=7.2Hz$, $-CH_2CH_2CH_2-N$ (바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일 시스템 유래)), 2.49(d, 1H, $J=17.6Hz$), 2.56(m, 2H), 3.25(dd, 1H, $J=4.6Hz$, 6.9Hz), 3.28(t, 1H, $J=5.8Hz$), 4.02(t, 2H, $J=5.8Hz$, $N(Ar$ 유래)- $CH_2CH_2CH_2-$), 6.01(d, 1H, $J=6.8Hz$, H_2 (바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일 시스템 유래)); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 13.8, 19.2, 22.2, 26.8, 29.3, 31.1, 33.9, 35.4, 41.3, 45.6, 55.5, 56.9, 80.7, 89.4, 111.1, 118.4, 122.7, 123.0, 123.1, 126.4, 135.7, 137.7, 170.1; HPLC-MS(암모늄 아세테이트): $[M+H]^+$ =381.32

<584> **3.210 3-[3-(3-헵트-1-이닐-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)프릴]-3H-벤조티아졸-2-온(79KS38-7)**

<585> 3-헵트-1-이닐-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔(79KS36-7)(0.051 g, 0.250 mmol), 3-(3-요오도프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(61KS80)(0.096 g, 0.300 mmol) 및 K_2CO_3 (0.069 g, 0.500 mmol)을 GP26에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(79KS38-7)(0.057 g, 58%)을 얻었다. 1H NMR($CDCl_3$) δ 0.90(t, 3H, $J=7.1Hz$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.24-1.40(m, 4H), 1.44-1.54(m, 2H), 1.59(ddd, 1H, $J=5.5Hz$, 9.1Hz, 13.1Hz), 1.72(d, 1H, $J=18.0Hz$), 1.84(td, 1H, $J=2.8Hz$, 8.3Hz), 1.90-2.06(m, 3H), 2.06-2.18(m, 1H), 2.28(t, 2H, $J=6.9Hz$, $-CH_2CH_2CH_2-N$ (바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일 시스템 유래)), 2.52(d, 1H, $J=18.0Hz$), 2.64(m, 2H), 3.26-3.42(m, 2H), 4.04(t, 2H, $J=6.9Hz$, $N(Ar$ 유래)- $CH_2CH_2CH_2-$), 6.02(d, 1H, $J=5.9Hz$), 7.06-7.44(m, 4H, Ar); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 14.1,

19.5, 22.4, 26.6, 28.7, 29.8, 31.3, 33.8, 35.3, 41.2, 45.5, 55.6, 57.0, 80.5 및 90.0(sp C's), 111.1, 118.6, 122.6, 123.3, 126.4, 137.6(Ar), 170.2(C=O); HPLC-MS(암모늄 아세테이트): $[M+H]^+$ =395.34

<586> **3.211 3-[3-[3-(4-하이드록시-부트-1-에닐)-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]프로필]-3H-벤조티아졸-2-온(79KS38-2)**

<587> 4-(8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일)-부트-3-인-1-올(79KS36-2)(0.018 g, 0.102 mmol), 3-(3-요오도프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(61KS80) (0.039 g, 0.122 mmol) 및 K_2CO_3 (0.028 g, 0.204 mmol)을 GP26에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(79KS38-2)(0.022 g, 59%)을 얻었다. 1H NMR($CDCl_3$) δ 1.56(ddd, 1H, J=5.9Hz, 9.3Hz, 13.2Hz), 1.67(d, 1H, J=17.6Hz), 1.83(td, 1H, J=2.3Hz, 9.1Hz), 1.87(m, 6H), 2.02-2.15(m, 1H), 2.51(m, 1H, 17.6Hz), 2.54-2.64(m, 4H), 3.27(dd, 1H, J=4.7Hz, 7.1Hz), 3.31(t, 1H, J=5.7Hz), 3.71(t, 2H, J=6.3Hz, $-CH_2CH_2OH$), 4.04(t, 2H, J=7.0Hz, N(Ar 유래)- $CH_2CH_2CH_2-$), 6.08(d, 1H, J=5.6Hz, H_2 (바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일 시스템 유래)), 7.10-7.44(m, 4H, Ar); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 24.0, 26.8, 29.9, 33.8, 35.3, 41.3, 45.7, 55.5, 57.0, 61.3, 82.7, 85.4, 111.1, 117.9, 122.7, 123.0, 123.1, 126.4, 136.9, 137.7, 170.2. HPLC-MS(암모늄 아세테이트): $[M+H]^+$ =369.28

<588> **3.212 3-[3-(5-하이드록시-펜트-1-에닐)-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일] 프로프-3H-벤조티아졸-2-온(79KS38-3)**

<589> 5-(8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일)-펜트-4-인-1-올(79KS36-3)(0.045 g, 0.235 mmol), 3-(3-요오도프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(61KS80) (0.090 g, 0.282 mmol) 및 K_2CO_3 (0.065 g, 0.470 mmol)을 GP26에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(79KS38-3)(0.059 g, 66%)을 얻었다. 1H NMR($CDCl_3$): δ 1.57(ddd, 1H, J=6.2Hz, 9.4Hz, 13.4Hz), 1.68(d, 1H, J=17.9Hz), 1.72-2.00(m, 6H), 2.03-2.16(m, 1H), 2.42(t, 2H, J=6.9Hz), 2.50(d, 1H, 17.9Hz), 2.54-2.63(m, 2H), 3.28(td, 1H, J=4.8Hz, 6.9Hz), 3.74(t, 2H, J=6.0Hz, $-CH_2CH_2CH_2OH$), 4.40(t, 2H, J=7.2Hz, N(Ar 유래)- $CH_2CH_2CH_2-$), 6.04(d, 1H, J=4.5Hz), 7.10-7.44(m, 4H, Ar); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 16.2, 26.8, 29.9, 31.6, 33.8, 35.3, 41.3, 45.6, 55.5, 57.0, 62.0, 81.3, 88.5, 111.1, 118.2, 122.7, 123.0, 123.1, 126.4, 136.0, 137.6, 170.2; HPLC-MS(암모늄 아세테이트): $[M+H]^+$ =383.30

<590> **3.213 3-[3-(3-프로필-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-8-일)-프로필]-3H-벤조티아졸-2-온(79KS83-2)**

<591> 8-tert-부틸옥시카르보닐-3-프로필-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄(79KS75)(0.012 g, 0.0474 mmol)을 DCM(2ml)에 용해시킨 뒤, 교반 하에 TFA(0.5ml)를 첨가하였다. 출발물질이 완전히 전환될 때까지 혼합물을 교반시킨 뒤, 진공 농축시키고, 염기성화하고(2M NaOH), 추출하여(EtOAc), 재농축시켰다. 얻어진 오일을 GP26에 따라 3-(3-요오도프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(61KS80)(0.018 g, 0.0569 mmol) 및 K_2CO_3 (0.013 g, 0.0948 mmol)와 반응시켜, 표제의 화합물(79KS83-2)(0.011 g, 67%)을 얻었다. 1H NMR($CDCl_3$) δ 0.86(t, 3H, 7.2Hz, $-CH_2CH_2CH_3$), 1.10-1.20(m, 2H), 1.20-1.42(m, 4H), 1.42-1.50(m, 2H), 1.50-1.66(m, 3H), 1.80-1.98(m, 4H), 2.38-2.50(m, 2H), 3.05-3.15(m, 2H), 4.05(t, 2H, J=6.6Hz, N(Ar 유래)- $CH_2CH_2CH_2$), 7.10-7.44(m, 4H, Ar); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 14.5, 20.2, 26.8, 27.9, 37.8, 39.4, 41.2, 49.0, 59.8, 111.4, 122.7, 122.9, 123.1, 126.4, 137.7; HPLC-MS(암모늄 아세테이트): $[M+H]^+$ =377.16

<592> **3.214 3-[3-(3-부틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-8-일)-프로필]-3H-벤조티아졸-2-온(79KS96-2)**

<593> 8-tert-부틸옥시카르보닐-3-부틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄(79KS92)(0.045g, 0.168 mmol), 3-(3-요오도프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(61KS80) (0.064 g, 0.202 mmol) 및 K_2CO_3 (0.046 g, 0.336 mmol)을 GP26에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(79KS962)(0.019 g, 32%)을 얻었다. 1H NMR($CDCl_3$) δ 0.87(t, 3H, J=7.2Hz, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.12-1.64(m, 13H), 1.80-1.98(m, 4H), 2.43(t, 2H, J=6.4Hz), 3.18(br s, 2H), 4.05(t, 2H,

J=6.3Hz, N(Ar 유래)-CH₂CH₂CH₂), 7.10-7.43(m, 4H, Ar); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 14.3 (-CH₂CH₂CH₂CH₃), 23.1, 26.8, 28.2, 29.4, 36.8, 37.9, 41.2, 49.0, 59.7, 111.4, 122.7, 122.9, 123.1, 126.4, 137.7, 170.2(C=O); HPLC-MS(암모늄 아세테이트): [M+H]⁺= 359.27

<594> **3.215 3-[3-(3-펜틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-8-일)-프로필]-3H-벤조**아졸-2-온(79KS97-옥살레이트)

<595> 3-펜틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄(79KS95)(0.118 g, 0.651 mmol), 3-(3-요오도프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(61KS80)(0.064 g, 0.781 mmol) 및 K₂CO₃(0.046 g, 1.30 mmol)을 GP26에 따라 반응시켜, 79KS97(0.161 g, 66%)를 얻었다. 얻어진 산물을 Et₂O 및 미량의 MeOH에 용해시킨 뒤, 옥살산(얻어진 산물의 1.1당량)의 Et₂O 용액을 첨가하여 옥살레이트 염을 제조하였다. 얻어진 산물을 여과시켜, 표제의 화합물(79KS97-옥살레이트)을 얻었다. 유리된 염기의 NMR을 기록하였다. ¹H NMR (CDCl₃); δ 0.88(t, 3H, J=6.9Hz, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.17-1.38(m, 8H), 1.38-1.48(m, 2H), 1.56-1.75(m, 3H), 1.86-2.00(m, 4H), 2.08-2.22(m, 2H), 2.43(t, 2H, J=6.7Hz), 3.18(br s, 2H), 4.07(t, 2H, J=6.9Hz, N(Ar 유래)-CH₂CH₂CH₂), 7.12-7.43(m, 4H, Ar); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 14.3(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.9, 26.9, 27.3, 28.3, 28.5, 32.2, 35.7, 38.6, 41.2, 48.9, 58.9, 111.3, 122.7, 123.0, 123.1, 126.4, 137.7, 170.2(C=O); HPLC-MS(암모늄 아세테이트): [M+H]⁺=373.28

<596> **3.216 3-[3-(3-헥실-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-8-일)-프로필]-3H-벤**티아졸-2-온(79KS83-8)

<597> 8-tert-부틸옥시카르보닐-3-헥실-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄(79KS81)(0.031g, 0.105 mmol), 3-(3-요오도프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(61KS80) (0.040 g, 0.126 mmol) 및 K₂CO₃(0.029 g, 0.210 mmol)을 GP26에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(79KS838)(0.035 g, 86%)을 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 0.82-0.94(t, 3H, J=6.8Hz, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.10-1.37(m, 12H), 1.40-1.62(m, 5H), 1.80-1.95(m, 4H), 2.40(t, 2H, 6.2Hz), 3.18(br s, 2H), 4.04(t, 2H, J=6.8Hz, N(Ar 유래)-CH₂CH₂CH₂), 7.08-7.44(m, 4H, Ar); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 14.3(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.9, 26.8, 27.0, 27.1, 32.1, 37.2, 38.1, 41.3, 49.0, 59.7, 111.3, 122.7, 122.9, 123.1, 126.4, 137.8, 170.0(C=O); HPLC-MS(암모늄 아세테이트): [M+H]⁺=387.27

<598> **3.217 3-[3-(3-부틸리덴-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-8-일)-프로필]-3H-벤**조티아졸-2-온(61KS91-1)

<599> 교반 하에, THF(10mℓ) 중의 부틸포스포늄 브로마이드(1.70 g, 4.26 mmol)의 슬러리에 BuLi(2.66mℓ, 1.6M sol., 4.26 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 추가 2시간 동안 교반한 뒤, 0℃ 하에 N-보크노르트 로피논 (0.960 g, 4.26 mmol)의 무수 THF(5mℓ) 용액을 점적하여 첨가하였다. 반응 혼합물을 서서히 실온으로 냉각시킨 뒤, 하룻밤 동안 교반 하에 방치하였다. 얻어진 비균질 혼합물을 여과시키고, 진공 농축시킨 뒤, DCM 중에서 칼럼 크로마토그래피를 실시하여, 바이사이클 아민 32HS95(0.032 g, 3%)를 얻었다. 이어서, 이것을 DCM/TFA(1:1, 2mℓ)에 용해시키고, 농축시켰다. 얻어진 시럽에 2M NaOH(5mℓ)을 첨가하고, 혼합물을 추출하였다(DCM). 조합한 유기상을 건조시킨 후(Na₂SO₄), 여과시키고, 농축시켰다. 이 산물을 3-(3-요오도프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(61KS80)(0.146 g, 0.145 mmol) 및 K₂CO₃(0.033 g, 0.242 mmol)와 반응시켜, 표제의 화합물(61KS91-1)(0.025 g, 58%)을 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 0.88(t, 3H, J=7.2Hz, =CHCH₂CH₂CH₃), 1.35(sixt, 2H, J=7.2Hz, =CHCH₂CH₂CH₃), 1.43(t, 1H, J=8.6Hz), 1.55(t, 1H, J=8.6Hz), 1.76-1.92(m, 5H), 1.97(quint, 2H, J=7.2Hz), 2.22(d, 1H, J=14.4Hz), 2.27(d, 1H, J=14.4Hz), 2.50-2.64(m, 3H), 3.24-3.35(m, 2H), 4.01(t, 2H, 7.0Hz, N(Ar 유래)-CH₂CH₂CH₂), 5.22(t, 1H, J=7.4Hz), 7.20-7.42(m, 4H, Ar); HPLC-MS(암모늄 아세테이트): [M+H]⁺=357.40

<600> ***3.218 3-[3-(4-메톡시-1-피페리딘-1-일)-프로필]-3H-벤조티아졸-2-온**(61KS89-옥살레이트)

<601> 교반 하에, 1-tert-부틸옥시카르보닐-4-메톡시메틸-피페리딘(61KS83)(0.088 g, 0.385 mmol)의 DCM 용액(2mℓ)에 TFA(2mℓ)를 첨가하였다. 출발물질이 완전히 전환된 후, 혼합물을 염기성화하고(2M NaOH), DCM로 추출하였다. 조합한 유기상을 건조시킨 후(Na₂SO₄), 여과시키고, 농축시킨 뒤, 조제 산물을 3-(3-요오도프로

필)-3H-벤조티아졸-2-온(61KS80)(0.147 g, 0.462 mmol) 및 K_2CO_3 (0.106 g, 0.770 mmol)와 반응시켜, 표제의 화합물(61KS89)(0.086 g, 67%)을 얻었다. 얻어진 산물을 Et_2O 및 미량의 MeOH에 용해시킨 뒤, 옥살산(얻어진 산물의 1.1당량)의 Et_2O 용액을 첨가하여 옥살레이트 염을 제조하고, 여과시켜, 표제의 화합물(61KS89-옥살레이트)을 얻었다. 유리된 염기의 NMR을 기록하였다. 1H NMR($CDCl_3$) δ 1.23(dq, 2H, $J=3.9Hz$, 12.1Hz), 1.48-1.63(m, 1H), 1.64-1.73(m, 2H), 1.83-1.95(m, 4H), 2.35(t, 2H, $J=6.9Hz$), 2.84(m, 2H, $J=11.8Hz$), 3.19(d, 2H, $J=7.2Hz$, $-CH_2OCH_3$), 3.30(s, 3H, $-CH_2OCH_3$), 3.97(t, 2H, $J=7.2Hz$, N(Ar 유래)- $CH_2CH_2CH_2$), 7.07-7.40(m, 4H, Ar); ^{13}C NMR($CDCl_3$): δ 25.3, 29.5, 36.4, 41.3, 53.7, 55.7, 59.0, 78.2($-CH_2OCH_3$), 111.0, 122.7, 123.0, 123.19, 126.4, 137.6, 170.1(C=O); HPLC-MS(암모늄 아세테이트): $[M+H]^+ = 321.36$

<602> **3.219 3-[3-(4-에틸옥시메틸-피페리딘-1-일)-프로필]-3H-벤조티아졸-2-온**(61KS91-3-옥살레이트)

<603> 교반 하에, 1-tert-부틸옥시카르보닐-4-에톡시메틸-피페리딘(61KS90)(0.071 g, 0.292 mmol)의 DCM 용액(2ml)에 TFA(2ml)를 첨가하였다. 출발물질이 완전히 전환된 후, 얻어진 혼합물을 염기성화하고(2M NaOH), DCM으로 추출하였다. 조합한 유기상을 건조시킨 후(Na_2SO_4), 여과시키고, 농축시킨 뒤, GP26에 따라 조제 산물을 3-(3-요오도프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(61KS80)(0.112 g, 0.350 mmol) 및 K_2CO_3 (0.067 g, 0.484 mmol)과 반응시켜, 표제의 화합물(61KS91-3)(0.048 g, 49%)을 얻었다. 얻어진 산물을 Et_2O 및 미량의 MeOH에 용해시킨 뒤, 옥살산(얻어진 산물의 1.1당량)의 Et_2O 용액을 첨가하여, 옥살레이트 염을 제조하여, 여과시켜, 표제의 화합물(61KS91-3-옥살레이트)을 얻었다. 유리된 염기의 NMR을 기록하였다. 1H NMR($CDCl_3$) δ 1.16(t, 3H, $J=7.0Hz$, $-CH_2OCH_2CH_3$), 1.41(dq, 2H, $J=4.2Hz$, 12.6Hz), 1.56-1.70(m, 1H), 1.74-1.82(m, 2H), 2.05(quint, 2H, $J=7.0Hz$, N(Ar 유래)- $CH_2CH_2CH_2$), 2.13(td, 2H, $J=2.8Hz$, 11.8Hz), 2.57(t, 2H, $J=7.0Hz$, N(Ar 유래)- $CH_2CH_2CH_2$), 3.04(m, 2H, $J=1.2Hz$), 3.22(d, 2H, $J=6.2Hz$, $-CH_2OCH_2CH_3$), 3.43(q, 2H, $J=7.0Hz$, $-CH_2OCH_2CH_3$), 4.00(t, 2H, $J=7.0Hz$, N(Ar 유래)- $CH_2CH_2CH_2$), 7.10-7.40(m, 4H, Ar); HPLC-MS(암모늄 아세테이트): $[M+H]^+ = 335.39$

<604> **3.220 3-[3-(4-(2-메톡시에틸)-피페리딘-1-일)-프로필]-3H-벤조티아졸-2-온**(61KS91-2-옥살레이트)

<605> 교반 하에, 1-tert-부틸옥시카르보닐-4-(2-메톡시에틸)-피페리딘(61KS86)(0.100 g, 0.410 mmol)의 DCM 용액(2 ml)에 TFA(2ml)를 첨가하였다. 출발물질이 완전히 전환된 후, 얻어진 혼합물을 염기성화하고(2M NaOH), DCM으로 추출하였다. 조합한 유기상을 건조시킨 후(Na_2SO_4), 여과시키고, 농축시킨 뒤, GP26에 따라 조제 산물을 3-(3-요오도프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(61KS80)(0.157 g, 0.492 mmol) 및 K_2CO_3 (0.113 g, 0.820 mmol)과 반응시켜, 표제의 화합물(0.089 g, 65%)을 얻었다. 얻어진 산물을 Et_2O 및 미량의 MeOH에 용해시킨 뒤, 옥살산(얻어진 산물의 1.1당량)의 Et_2O 용액을 첨가하여, 옥살레이트 염을 제조하여, 여과시켜, 표제의 화합물(61KS91-2-옥살레이트)을 얻었다. 유리된 염기의 NMR을 기록하였다. 1H NMR($CDCl_3$) δ 1.23(dq, 2H, $J=12.1Hz$), 1.31-1.43(m, 1H), 1.49(q, 2H, $J=6.3Hz$, $-CH_2CH_2OCH_3$), 1.62-1.70(m, 2H), 1.85-1.96(m, 4H), 2.37(t, 2H, $J=7.3Hz$, N(Ar 유래)- $CH_2CH_2CH_2$), 2.80-2.88(m, 2H, $J=12.0Hz$), 3.30(s, 3H, $-CH_2CH_2OCH_3$), 3.38(t, 2H, $J=6.3Hz$, $-CH_2CH_2OCH_3$), 3.98(t, 2H, $J=7.3Hz$, N(Ar 유래)- $CH_2CH_2CH_2$), 7.08-7.40(m, 4H, Ar); HPLC-MS(암모늄 아세테이트): $[M+H]^+ = 335.39$

<606> **3.221 전체적인 방법 27(GP27)**

<607> Boc-보호된 아민(1.0eq)의 DCM 용액(2ml)에 TFA(2ml)를 첨가한 뒤, 진공 농축시켰다. 잔류 시럽을 MeCN(3 ml)에 용해시킨 뒤, 3-(3-클로로프로필)-3H-벤조티아졸-2-온(61KS67)(0.046 g, 0.204 mmol, 1.3당량), NaI(0.031 g, 0.204 mmol, 1.3당량) 및 Na_2CO_3 (0.083 g, 0.785 mmol, 5당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 과량의 사이클로헥실 이소시아네이트(4.0당량)를 첨가하고, 80 °C에서 추가 30

분 동안 교반을 계속한 뒤, 반응 혼합물을 이온교환 칼럼(Varian BondElut^(R)-SCX, H⁺)에 걸고, 2.5% NH₄OH의 MeOH 용액을 이용하여 용리시켰다. 용매를 증발시켜, 원하는 산물을 수득하였다. 얻어진 산물을 Et₂O에 넣고, 옥살산(1.1당량)의 Et₂O 용액을 첨가하였다. 백색 침전물을 여과시켜, 건조시켰다. 유리된 염기의 NMR 스펙트럼을 기록하였다.

<608> **3.222 3-[3-(4-(프로프-2-엔-1-옥시)-피페리딘-1-일)-프로필]-3H-벤조티아졸-2-온**(61KS69-옥살레이트)

<609> 1-tert-부틸옥시카르보닐-4-(프로프-2-엔-1-옥시)-피페리딘(104KS20)(0.038 g, 0.157 mmol)을 GP27에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(61KS69-옥살레이트)(0.040 g, 77%)을 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.54-1.65(m, 2H), 1.80-1.94(m, 5H), 2.06(td, J=2.0Hz, 11Hz), 2.36(t, 2H, 7.0Hz), 2.66-2.75(m, 2H), 3.34(sept, 1H, J=4.3Hz), 3.96-4.04(m, 4H), 5.14(ddt, 1H, J=1.5Hz, J=11Hz, -OCH₂CH=CH₂H₁), 5.26(ddt, 1H, J=1.8Hz, 17.6Hz, -OCH₂CH=CH₂H₁), 5.91(ddt, 1H, J=5.5Hz, 11Hz, 17.6Hz, -OCH₂CH=CH₂H₁), 7.10-7.42(m, 4H, Ar); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 25.4, 31.7, 41.2, 51.5, 55.2, 69.0 및 74.8(C4 및 -OCH₂CH=CH₂H₁), 111.0, 116.7, 122.8, 123.0, 123.1, 126.4, 135.6, 137.6(Ar), 170.2(C=O). HPLC-MS(암모늄 아세테이트): [M+H]⁺=333.35

<610> **3.223 3-[3-(4-프로폭시-피페리딘-1-)-프로필]-3H-벤조티아졸-2-온**(61KS70-1-옥살레이트)

<611> 1-tert-부틸옥시카르보닐-4-프로폭시-피페리딘(104KS21)(0.049 g, 0.200 mmol)을 GP27에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(61KS70-1-옥살레이트)(0.056 g, 80%)을 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 0.90(t, 3H, J=7.1Hz, -OCH₂CH₂CH₃), 1.50-1.63(m, 4H), 1.82-1.95(m, 4H), 2.06(td, 2H, J=2.4Hz, 10.8Hz), 2.35(t, 2H, J=6.8Hz), 2.70(dt, 2H, J=4.8Hz, 8.0Hz), 3.26(sept, 1H, J=4.3Hz), 3.37(t, 2H, J=6.8Hz), 3.99(t, 2H, J=7.0Hz), 7.09-7.42(m, 4H, Ar); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 10.9(-OCH₂CH₂CH₃), 23.5, 25.3, 31.4, 41.1, 51.4, 55.2, 69.8 및 74.9(-OCH₂CH₂CH₃ 및 C4), 111.1, 122.8, 122.9, 123.2, 126.5, 137.5(Ar), 170.3(C=O). HPLC-MS(암모늄 아세테이트): [M+H]⁺=335.37

<612> **3.224 3-[3-(4-이소부톡시-피페리딘-1-일)-프로필]-3H-벤조티아졸-2-온**(61KS70-2-옥살레이트)

<613> 1-tert-부틸옥시카르보닐-4-(이소부톡시)-피페리딘(61KS66)(0.051g, 0.200 mmol)을 GP27에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(61KS70-2-옥살레이트)(0.059 g, 85%)을 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 0.89(d, 6H, J=6.6Hz, -OCH₂CH(CH₃)₃), 1.52-1.63(m, 2H), 1.81(nonet, 1H, J=6.9Hz, -OCH₂CH(CH₃)₃), 1.82-1.89(m, 2H), 1.90(quint, 2H, 7.0Hz, N(Ar 유래)-CH₂CH₂CH₂-), 2.65(td, 2H, J=2.3Hz, 10.9Hz), 2.35(t, 2H, J=7.0Hz, N(Ar 유래)-CH₂CH₂CH₂-), 2.68(m, 2H), 3.17(d, 2H, J=6.9Hz, -OCH₂CH(CH₃)₃), 3.20-3.28(m, 1H), 3.99(t, 2H, J=7.0Hz, N(Ar 유래)-CH₂CH₂CH₂-), 7.10-7.42(m, 4H, Ar); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 19.7(-OCH₂CH(CH₃)₃), 25.5, 29.0, 31.7, 41.2, 51.5, 55.3, 75.1 및 75.2(C4 및 -OCH₂CH(CH₃)₃), 111.0, 122.7, 123.0, 123.1, 126.4, 137.7(Ar), 170.1(C=O); HPLC-MS(암모늄 아세테이트): [M+H]⁺=349.1

<614> **3.225 3-[3-(4-사이클로부틸메톡시-피페리딘-1-일)-프로필]-3H-벤조티아졸-2-온**(61KS70-3-옥살레이트)

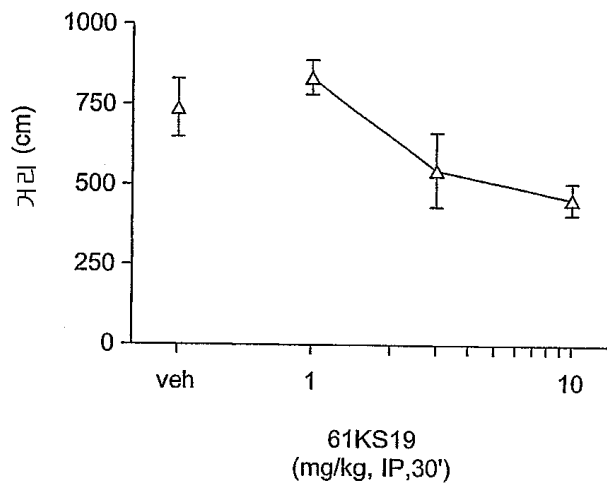
<615> 1-tert-부틸옥시카르보닐-4-(사이클로부틸메톡시)-피페리딘(61KS51)(0.054g, 0.200 mmol)을 GP27에 따라 반응시켜, 표제의 화합물(61KS70-3-옥살레이트)(0.044 g, 61%)를 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.53-1.64(m, 2H), 1.64-1.75(m, 2H), 1.78-1.97(m, 5H), 1.98-2.20(m, 3H), 2.39(t, 2H, J=6.9Hz), 2.52(sept, 1H, J=7.4Hz, -OCH₂CH(CH₂CH₂CH₂)), 2.67-2.76(m, 2H), 3.22-3.30(m, 1H), 3.39(d, 2H, J=7.4Hz, -OCH₂CH(CH₂CH₂CH₂)), 3.99(t, 2H, J=6.9Hz), 7.09-7.41(m, 4H, Ar); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 18.8(-OCH₂CH(CH₂CH₂CH₂)), 25.3(-OCH₂CH(CH₂CH₂CH₂)), 31.4, 34.2, 35.6, 41.2, 51.4, 55.2, 72.8 및 4.9((-OCH₂CH(CH₂CH₂CH₂)) 및 C4), 111.1, 122.7, 122.9, 123.2, 126.4, 137.6(Ar), 170.2(C=O).

도면의 간단한 설명

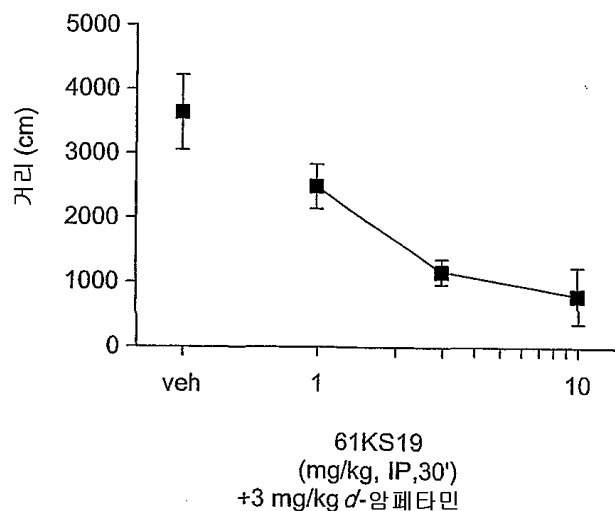
- <1> 도 1은 10mg/kg의 61KS19를 i.p. 투여한 마우스에서의 자발적인 운동 활동 감소를 나타낸 그래프.
- <2> 도 2는 3mg/kg 및 10mg/kg의 61KS19를 i.p. 투여한 마우스에서의 암페타민에 의하여 유도된 과다활동(hyperactivity)의 감소를 나타낸 그래프.
- <3> 도 3은 1mg/kg, 3mg/kg, 및 10mg/kg의 61KS19를 i.p. 투여한 마우스에서의 스코폴라민(scopolamine)에 의하여 유도된 과다활동의 감소를 나타낸 그래프.
- <4> 도 4는 10mg/kg의 61KS19를 i.p. 투여한 마우스에서의 MK-801에 의하여 유도된 과다활동의 감소를 나타낸 그래프.
- <5> 도 5는 할로페리돌(할로페리돌)과 61KS19를 비교한 결과로서, 할로페리돌과 달리, 61KS19(10mg/kg, i.p.)는 강경증(catalepsy)을 유발하지 않음을 나타내는 그래프.

도면

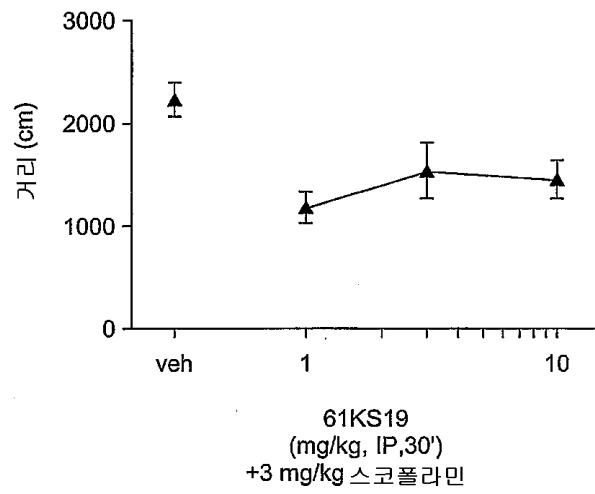
도면1



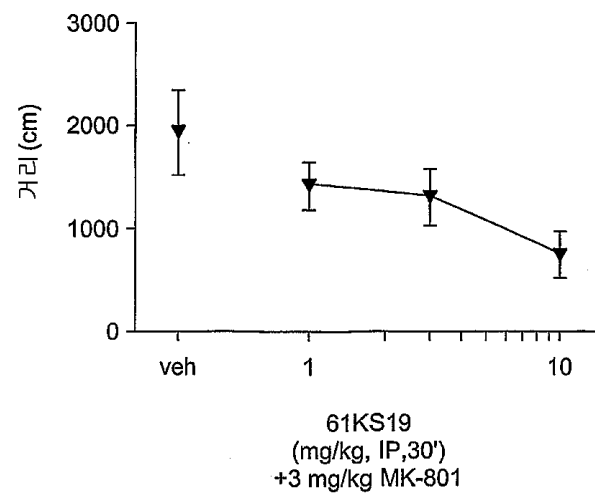
도면2



도면3



도면4



도면5

