

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2011-0101469 (43) 공개일자 2011년09월16일
(51) Int. Cl.	C07D 403/02 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01) C07D 241/06 (2006.01) C07D 249/04 (2006.01)	(71) 출원인 인하대학교 산학협력단 인천 남구 용현동 253 인하대학교
(21) 출원번호	10-2010-0020479	(72) 발명자 고훈영 서울 강남구 압구정동 신현대아파트 116동 203호 곽주명 서울특별시 동대문구 용두동 255-99 301호 (뒷면에 계속)
(22) 출원일자	2010년03월08일	(74) 대리인 한라특허법인
심사청구일자	2010년03월08일	

전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 피페라지닐에틸 트리아졸 화합물의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 트리아졸 피페라진계 화합물의 신규 제조 방법에 관한 것으로 구체적으로는 마이크로웨이브 반응기를 이용하여 피페라지닐 트리아졸 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

서용완

인천광역시 남구 도화1동 동아아파트 4동 1203호

이해황

서울특별시 종로구 평창동 431-2

공재양

서울시 강남구 개포3동 주공아파트 504동 1104호

박우규

충청북도 청주시 흥덕구 분평동 현대대우아파트
803동 803호

이희운

대전 유성구 궁동 392 대동빌리지 E-1

이정국

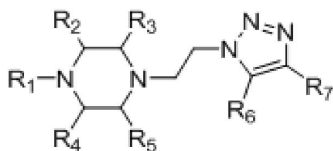
인천광역시 부평구 산곡3동 현대1차아파트 113동
108호

특허청구의 범위

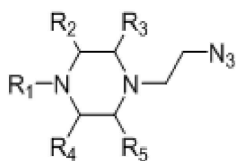
청구항 1

하기 화학식 2로 표시되는 아지드 화합물을 하기 화학식 3으로 표시되는 친쌍극자체와 마이크로웨이브 반응기를 이용한 1,3-쌍극자 고리화 첨가 반응을 시켜 하기 화학식 1로 표시되는 피페라지닐에틸 트리아졸 화합물을 제조하는 방법:

[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



상기 화학식 1, 2, 또는 3에서, R₁은 C₆-C₁₄의 방향족 탄화수소, C₁-C₆의 알킬에 의해 치환된 C₆-C₁₄의 방향족 탄화수소, C₁-C₄의 알콕시에 의해 치환된 C₆-C₁₄의 방향족 탄화수소, 할로겐에 의해 치환된 C₆-C₁₄의 방향족 탄화수소 또는 C₇-C₁₀의 아릴알킬이며; R₂, R₃, R₄ 또는 R₅는 서로 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C₁-C₆의 알킬이며; R₆ 또는 R₇은 서로 독립적으로 수소, C₁-C₆의 알킬, 페닐 또는 -CO₂R₈이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 1,3-쌍극자 고리화 첨가 반응은 무용매 조건에서 또는 물용매 조건에서 수행하는 것을 특징으로 하는 피페라지닐에틸 트리아졸 화합물을 제조하는 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 1,3-쌍극자 고리화 첨가 반응의 반응 온도는 70℃ 내지 150℃ 범위인 것을 특징으로 하는 피페라지닐에틸 트리아졸 화합물을 제조하는 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 생성된 상기 화학식 1로 표시되는 피페라지닐에틸 트리아졸 화합물을 유기용매와 산을 이용하여 염의 형태로 분리, 정제하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 피페라지닐에틸 트리아졸 화합물을 제조하는 방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 상기 유기용매로는 클로로포름, 메틸렌 클로라이드, 에테르, 메탄올, 에틸 아세테이트 또는

이들의 혼합 용매를 사용하는 것을 특징으로 하는 피페라지닐에틸 트리아졸 화합물을 제조하는 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 마이크로웨이브 반응기를 이용한 피페라지닐에틸 트리아졸 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 신약개발을 위한 선도 화합물(leading compound)을 이끌어 내는 과거의 방법은 목표화합물을 합성한 후 그 효과를 시험하는 방법으로서, 이러한 고전적인 합성방법은 그 시간적인 문제와 다수의 화합물들을 얻을 수 없는 제조 공정에 의해 비효율적으로 진행되어 왔다. 현재는 다량의 선도 화합물들을 합성할 수 있는 방법이 강구되고 있으며, 그 중 하나로서 용액상 조합 합성 (solution-phase combinatorial synthesis)이 있다. 본 발명의 선행 발명인 한국등록특허 1,343,948의 방법에 따르면 용액 상에서 반응을 진행시켜 상대적으로 반응량의 제한이 없이, 용해성 중간체나 마지막 생성물을 곧바로 얻어낼 수 있으며, 그 생성물의 확인 과정이 용이하고, 높은 수율과 순도로 얻을 수 있다는 장점이 있다. 그러나 많은 양의 유기용매를 사용하고, 높은 온도 및 압력 조건이 필요하고, 반응시간이 길다는 단점이 있다. 이러한 반응상의 제한사항을 해결하고자 본 특허가 제시하는 마이크로웨이브 반응기를 이용한 합성으로 물을 용매로 사용하거나, 용매 없이 반응하여 유해한 폐 용매의 발생을 줄이고, 반응 시간도 수 시간에서 수분으로 줄이는 등 효율적인 반응공정의 개선을 통해 반응시간의 단축과 친환경적인 환경에서 라이브러리를 구축할 수 있다.

발명의 내용

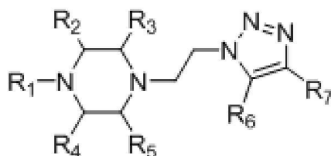
해결하려는 과제

[0003] 따라서, 본 발명의 목적은 마이크로웨이브 반응기를 이용하여 피페라지닐에틸 트리아졸 계열의 화합물 또는 그 염으로 구성된 라이브러리를 단시간 내에 친환경적으로 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

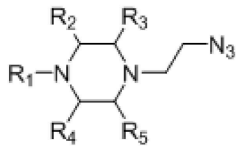
[0004] 본 발명은 하기 화학식 2로 표시되는 아지드 화합물을 하기 화학식 3으로 표시되는 친쌍극자체와 마이크로웨이브 반응기를 이용한 1,3-쌍극자 고리화 첨가 반응을 시켜 하기 화학식 1로 표시되는 피페라지닐에틸 트리아졸 화합물을 제조하는 방법을 그 특징으로 한다.

화학식 1



[0005]

화학식 2



[0006]

화학식 3



[0007]

[0008]

상기 화학식 1, 2, 또는 3에서 R₁은 C₆-C₁₄의 방향족 탄화수소, C₁-C₆의 알킬에 의해 치환된 C₆-C₁₄의 방향족 탄화수소, C₁-C₄의 알콕시에 의해 치환된 C₆-C₁₄의 방향족 탄화수소, 할로겐에 의해 치환된 C₆-C₁₄의 방향족 탄화수소 또는 C₇-C₁₀의 아릴알킬이며; R₂, R₃, R₄ 또는 R₅는 서로 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C₁-C₆의 알킬이며; R₆ 또는 R₇은 서로 독립적으로 수소, C₁-C₆의 알킬, 페닐 또는 -CO₂R₈이다.

발명의 효과

[0009]

본 발명의 마이크로웨이브 반응기를 이용한 제조방법에 의해 얻고자 하는 생리적/물리적 활성을 보유한 물질을 신속하게 얻을 수 있으며, 그리고 상기 제조방법을 이용한 라이브러리에 의해 선도 물질의 최적화를 수행하는데 있어서 효율성을 담보할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010]

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 피페라지닐에틸 트리아졸 화합물을 정의하기 위해 사용된 치환기에 대해 보다 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

[0011]

방향족 탄화수소는 탄소수가 6 내지 14개인 것으로, 예를 들면 C₆H₅-, C₁₀H₇- 및 C₁₄H₉- 등이 포함될 수 있다.

[0012]

알킬기는 탄소수 1 내지 6개로서 직쇄, 분쇄 또는 고리상의 것으로, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부탄, t-부탄, 펜탄, 이소펜탄, 시클로펜탄, 헥산 및 시클로헥산 등이 포함될 수 있다.

[0013]

알콕시기는 탄소수 1 내지 4개로서, 예를 들면 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 및 부톡시기 등이 포함될 수 있다.

[0014]

아릴알킬은 탄소수 7 내지 10개로서, 예를 들면 C₆H₅CH₃-, C₆H₅CH₂CH₃-, C₆H₅CH₂CH₂CH₃- 및 C₆H₅CH₂CH₂CH₂CH₃- 등이 포함될 수 있다.

[0015]

할로겐 원자라 함은 불소(F), 염소(Cl), 브롬(Br) 및 요오드(I)를 말한다.

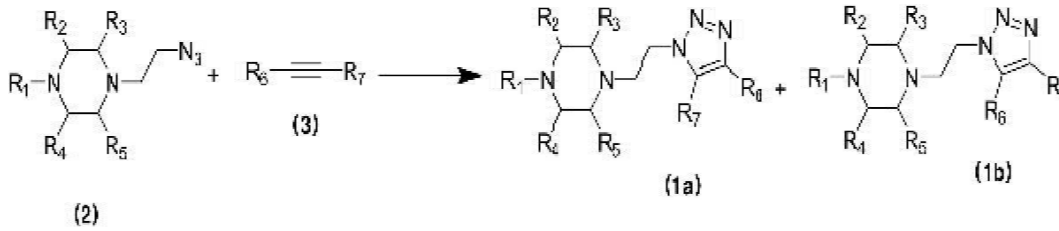
[0016]

또한, 본 발명이 목적하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 염의 형태로 제조될 수 있는데, 이때 허용되는 염은 무독성의 무기산, 유기산으로부터 형성되는 무독성의 염이나, 4차 암모늄염을 포함한다. 무기산의 예로는 염화수소, 브롬화 수소, 황산, 질산, 인산 및 질산 등이 있고, 유기산의 예로는 프로피온산, 숙신산, 클리콜산, 스테아르산, 젖산, 타르타르산, 시트로산, 파라톨루엔설폰산 및 메탄설폰산 등이 있다.

[0017]

이와 같은 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 피페라지닐에틸 트리아졸 화합물의 제조방법을 간략히 나타내면 하기 반응식 1과 같다.

[0018] [반응식 1]



[0019]

[0020] 상기 반응식 1에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ 및 R₇은 각각 상기에서 정의한 바와 같다.

[0021] 본 발명의 제조방법은 상기 반응식 1에 나타난 바와 같이 1,3-쌍극자 고리화 첨가 반응에 의해 진행되며, 그 결과로 생성되는 목적 화합물은 친쌍극자체의 치환기 R₆ 및 R₇이 서로 다른 위치에 존재하는 위치이성질체 (Regioisomer)가 생성될 수 있다.

[0022] 본 발명은 마이크로웨이브 반응기를 이용한 1,3-쌍극자 고리화 첨가 반응을 통하여 라이브러리 형태로 제조될 수 있으며 제조방법은 다음과 같다.

[0023] 마이크로웨이브 반응기용 반응용기에 화학식 2와 화학식 3으로 표시되는 출발 물질을 넣고, 5 ~ 150 W의 마이크로웨이브 반응기를 이용하여 반응을 시킨다. 본 발명에서 5W 이하의 마이크로웨이브 반응기를 사용할 경우 반응이 진행되지 않는 문제점이 있으며, 150W 이상의 마이크로웨이브 반응기를 사용할 경우 부반응 물이 생성되는 문제점이 있어 반응에 불리하다.

[0024] 상기 1,3-쌍극자 고리화 첨가 반응이 일어나기 위해서는 반응 온도가 70 ~ 150℃ 범위인 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 90 ~ 110℃가 좋다. 상기 반응이 70℃ 이하에서 진행되는 경우 반응성이 낮아져 반응이 잘 일어나지 않는 문제점이 있으며 150℃ 이상에서 진행되는 경우 부반응물이 생성되는 문제점이 있다.

[0025] 상기 반응의 진행여부는 박막 크로마토그래피 또는 관 크로마토그래피 등의 방법을 이용하여 확인할 수 있다.

[0026] 상기 반응에서 반응 용매로는 0.01 ~ 0.5 몰농도의 H₂O를 사용할 수 있으며, 상기 화학식 3으로 표시되는 친쌍극자체가 액상 화합물인 경우에는 별도의 용매를 사용하지 않고 반응을 진행시킬 수 있다.

[0027] 반응 시간은 상기 화학식 3으로 표시되는 친쌍극자체의 반응성에 따라 달라지나, 통상 30 ~ 240분 정도가 소요된다.

[0028] 상기 반응에 의해 생성물을 라이브러리 형태로 얻을 수 있으며, 상기 화학식 2로 표시되는 아지드 화합물과 상기 화학식 3으로 표시되는 친쌍극자체를 반응시켜 상기 화학식 1로 표시되는 피페라지닐 트리아졸 화합물의 라이브러리가 생성되는 일례를 하기 표 1과 같이 나타낼 수 있다.

[0029] 본 발명의 피페라지닐 트리아졸 화합물은 하기와 같은 조합을 통해 다양한 라이브러리 생성이 가능하다.

표 1

출발물질		생성물(Products)		
R ₁ ¹⁾	친쌍극자체 ²⁾	R ₁	R ₆	R ₇
R ₁₁	D1	R ₁₁	-Ph	H
			H	-Ph
R ₁₂		R ₁₂	-Ph	H
			H	-Ph
R ₁₃		R ₁₃	-Ph	H
			H	-Ph
R ₁₄		R ₁₄	-Ph	H
			H	-Ph
R ₁₅		R ₁₅	-Ph	H
			H	-Ph
R ₁₆		R ₁₆	-Ph	H
			H	-Ph
R ₁₇		R ₁₇	-Ph	H
			H	-Ph
R ₁₈		R ₁₈	-Ph	H
			H	-Ph
R ₁₉		R ₁₉	-Ph	H
			H	-Ph
R ₁₁₀		R ₁₁₀	-Ph	H
			H	-Ph
R ₁₁	D2	R ₁₁	-CO ₂ CH ₃	H
			H	-CO ₂ CH ₃
R ₁₂		R ₁₂	-CO ₂ CH ₃	H
			H	-CO ₂ CH ₃
R ₁₃		R ₁₃	-CO ₂ CH ₃	H
			H	-CO ₂ CH ₃
R ₁₄		R ₁₄	-CO ₂ CH ₃	H
			H	-CO ₂ CH ₃
R ₁₅		R ₁₅	-CO ₂ CH ₃	H
			H	-CO ₂ CH ₃
R ₁₆		R ₁₆	-CO ₂ CH ₃	H
			H	-CO ₂ CH ₃
R ₁₇		R ₁₇	-CO ₂ CH ₃	H
			H	-CO ₂ CH ₃
R ₁₁₀		R ₁₁₀	-CO ₂ CH ₃	H
			H	-CO ₂ CH ₃

[0030]

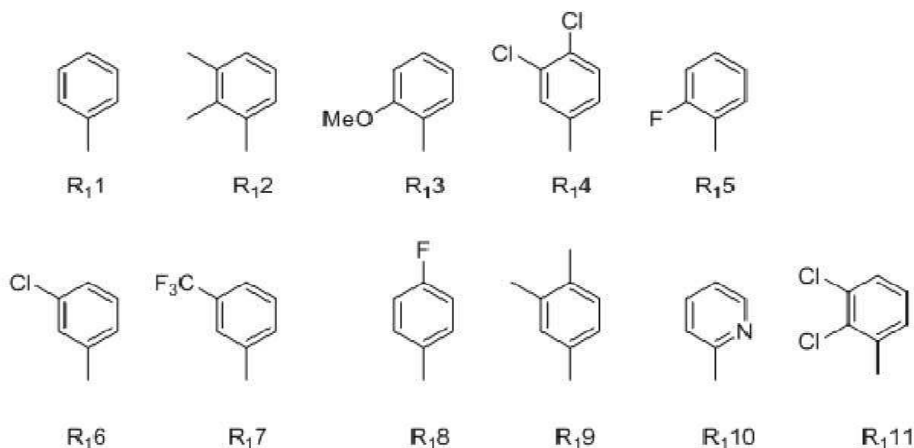
R ₁₁	D3	R ₁₁	-CO ₂ C ₂ H ₅	H
			H	-CO ₂ C ₂ H ₅
R ₁₂		R ₁₂	-CO ₂ C ₂ H ₅	H
			H	-CO ₂ C ₂ H ₅
R ₁₃		R ₁₃	-CO ₂ C ₂ H ₅	H
			H	-CO ₂ C ₂ H ₅
R ₁₄		R ₁₄	-CO ₂ C ₂ H ₅	H
			H	-CO ₂ C ₂ H ₅
R ₁₅	D3	R ₁₅	-CO ₂ C ₂ H ₅	H
			H	-CO ₂ C ₂ H ₅
R ₁₆		R ₁₆	-CO ₂ C ₂ H ₅	H
			H	-CO ₂ C ₂ H ₅
R ₁₇		R ₁₇	-CO ₂ C ₂ H ₅	H
			H	-CO ₂ C ₂ H ₅
R ₁₁₁		R ₁₁₁	-CO ₂ C ₂ H ₅	H
			H	-CO ₂ C ₂ H ₅

[0031]

[0032] ※ ¹⁾ : 화학식 2로 표시되는 아지드 화합물의 R₁부분이 하기 나열한 형태의 분자로 치환된 것을 의미한다. (R₂, R₃, R₄ 및 R₅ 는 모두 H)

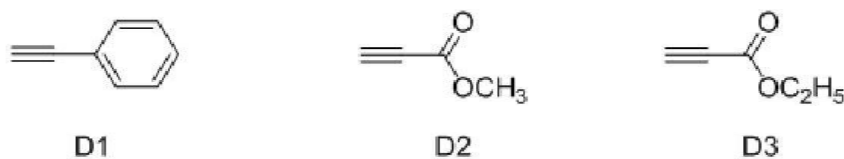
[0033] ※ ²⁾ : 화학식 3으로 표시되는 친쌍극자체로 하기 나열한 친쌍극자체가 사용되는 것을 의미한다.

R₁ =



[0034]

친쌍극자체 (Dipolarophiles) =



[0035]

[0036] 본 발명의 염을 제조하는 공정은 하기 반응식 2로 표시되며 정제의 목적으로 사용되는 단계이다. 화학적인 방법에 의해 염기를 포함하는 화학식 1의 화합물(하기 1a 및 1b)로부터 합성된다. 일반적으로, 그 염은 클로로포름, 메틸렌 클로라이드, 에테르, 메탄올, 에틸 아세테이트 또는 이들의 혼합 용매에 의해 생성될 수 있으며, 과량

혹은 당량 만큼의 산을 사용하여 자유 아민과의 반응에 의해서 생성된다.

[0037]

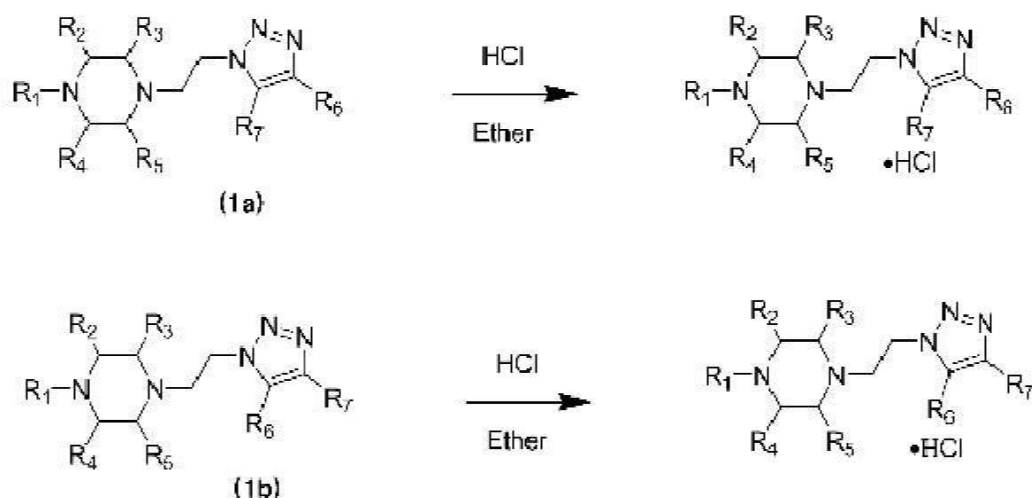
예를 들면 화학식 1의 화합물을 디에틸에테르에 염화수소가스(HCl)를 농축시켜 염의 형태로 분리 정제한다. 모든 반응에서 다른 첨가제는 필요하지 않으며, 반응은 다른 불순물 없이 잘 진행된다. 반응 후 유기 용매를 이용하여 추출단계를 워크-업(Work-up)한 후 사용한 용매를 회전 증발기를 이용하여 제거한 다음 에테르 소량으로 녹인다. 그 다음 여기에 유기용매에 녹인 염화수소 1 ~ 3 당량 가하여 염을 얻는다.

[0038]

염화수소 용액을 제조하는데 사용할 수 있는 유기용매는 클로로포름, 메틸렌 클로라이드, 에테르, 메탄올, 에틸 아세테이트 또는, 이들 혼합 용매를 사용할 수 있는데, 바람직하게는 에테르를 사용한다. 생성된 흰색의 염 생성물을 원심 분리하거나, 여과하여 얻은 후 2 ~ 3회에 걸쳐 에테르로 씻어준 다음 잘 건조시켜 화합물 1을 염의 형태로 얻을 수 있다.

[0039]

[반응식 2]



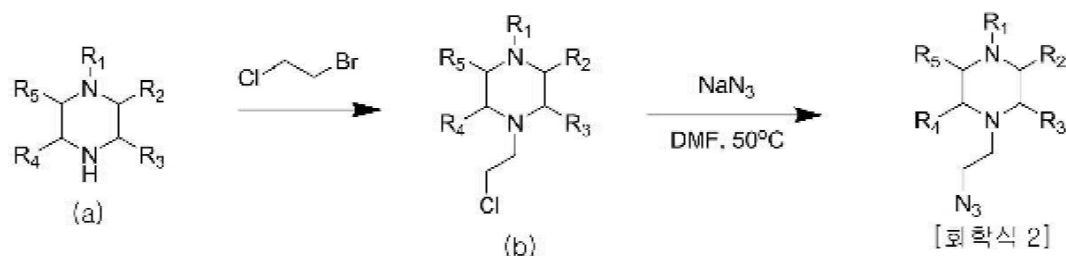
[0040]

[0041]

본원발명의 제조방법에서 사용되는 출발 물질인 화학식 2로 표시되는 아지드 화합물은 상업적으로 유용한 치환된 페닐피페라진으로부터 합성할 수 있으며 그 반응은 하기 반응식 3에 표시되는 것과 같다.

[0042]

[반응식 3]



[0043]

[0044]

상기 반응식 3에서 R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅의 정의는 전술한 바와 같다.

[0045]

출발물질의 대표적인 예로는 상기(a)와 같이 표현되는 페닐피페라진, 2-메톡시-1-페닐피페라진, (4-플루오로페닐)피페라진, 벤질피페라진 등이 있으며 이를 1-브로모-2-클로로에탄과 반응하여, 상기 (b)와 같이 표현되는 클로로에틸페닐피페라진 유도체를 합성한 후, 이 유도체들을 오요드화하고 아지드화하여 출발물질인 화학식 2의 아지드 물질을 합성한다.

[0046]

이하 실시예에서 본 발명의 화합물의 제조방법을 보다 구체적으로 설명할 것이다. 다음의 실시예 중에서 실시예 1 내지 37은 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 설명하고 있으며, 실시예 38은 출발 물질인 화학식 2의 제조방법을 설명한다.

[0047] 다만 이러한 실시예들은 본 발명을 설명하기 위한 용도이며, 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[0048] **<실시예 1> 1-(2-페닐-4-(2-(5-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)피페라진 염산 염의 합성**

[0049] 1-(2-아지도에틸)-4-페닐피페라진(100mg, 0.46mmol, 1당량)과 페닐아세틸렌 (132.5mg, 1.3mmol, 3당량)을 정제수 2 mL와 함께, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 150W, 120℃에서 2시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 45.23mg(45.2%)을 얻었다.

[0050] ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 7.77(s, 1H), 7.75-7.753(m, 5H), 7.20-7.18(m, 2H), 6.91-6.88(m, 2H), 6.87(m, 1H), 4.61(t, 2H, J=6.4 Hz), 2.30(t, 4H, J=5.2 Hz), 2.83(t, 2H, J=6.4 Hz), 2.49(t, 4H, J=5.2 Hz)

[0051] **<실시예 2> 1-(2,3-디메틸페닐)-4-(2-(5-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)피페라진 염산 염의 합성**

[0052] 1-(2-아지도에틸)-4-(2,3-디메틸페닐)피페라진(100mg, 0.39mmol, 1당량)과 페닐 아세틸렌(119.49mg, 1.17mmol, 3당량)을 정제수 2 mL와 함께, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 150W, 120℃에서 2시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 42.73mg(42.7%)을 얻었다.

[0053] ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 7.78(s, 1H), 7.58-7.54(m, 5H), 6.99(t, 1H), 6.83(t, 2H) 4.61(t, 2H, J=6.4 Hz), 2.84(t, 2H), 2.70(t, 4H), 2.49(br s, 4H), 2.22(s, 3H), 1.15(s, 3H)

[0054] **<실시예 3> 1-(2-메톡시페닐)-4-(2-(5-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)피페라진 염산 염의 합성**

[0055] 1-(2-아지도에틸)-4-(2-메톡시페닐)피페라진(100mg, 0.38mmol, 1당량)과 페닐피페라진 (126.0mg, 1.148mmol, 3당량)을 정제수 2 mL와 함께, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 150W, 120℃에서 30분 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 28.48mg(28.5%)을 얻었다.

[0056] ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 7.77(s, 1H), 7.56-7.75(m, 5H), 6.98-6.69(m, 4H), 4.60(t, 2H), 3.81(s, 3H), 2.82(overlap, 6H), 2.52(br s, 4H)

[0057] **<실시예 4> 1-(3,4-디클로로페닐)-4-(2-(5-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)피페라진 염산 염의 합성**

[0058] 1-(2-아지도에틸)-4-(3,4-디클로로페닐)피페라진(100mg, 0.33mmol, 1당량)과 페닐아세틸렌(102.0mg, 0.99mmol, 3당량)을 정제수 2 mL와 함께, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 150W, 120℃에서 30분 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 21.38mg(21.4%)을 얻었다.

[0059] ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 7.76(s, 1H), 7.56-7.53(m, 5H), 7.28(d, 1H), 6.98(d, 1H), 6.83-6.78(m, 1H), 4.60(t, 2H, J=6.4 Hz), 3.00(t, 4H), 2.82(t, 2H), 2.45(t, 4H)

[0060] **<실시예 5> 1-(2-플루오로페닐)-4-(2-(5-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)피페라진 염산 염의 합성**

[0061] 1-(2-아지도에틸)-4-(2-플루오로페닐)피페라진(100mg, 0.40mmol, 1당량)과 페닐아세틸렌(122.55mg, 1.2mmol, 3당량)을 정제수 2 mL와 함께, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 150W, 120℃에서 1시간 30분 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 45.72mg(45.7%)을 얻었다.

[0062] ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 7.77(s, 1H), 7.57-7.53(m, 5H), 7.06-6.9(m, 4H), 4.60(t, 2H, J=6.4 Hz), 2.89(t, 4H), 2.82(t, 2H), 2.48(t, 4H)

[0063] **<실시예 6> 1-(3-클로로페닐)-4-(2-(5-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)피페라진 염산 염의 합성**

[0064] 1-(2-아지도에틸)-4-(3-클로로페닐)피페라진(100mg, 0.37mmol, 1당량)과 페닐아세틸렌(115.24mg, 1.13mmol, 3당량)을 정제수 2 mL와 함께, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 150W, 120℃에서 1시간 30분 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 43.25mg(43.3%)을 얻었다.

[0065] ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 7.79(s, 1H), 7.58-7.54(m, 5H), 7.17(t, 1H), 7.58(s, 1H), 6.78(q, 2H), 4.62(t, 2H), 3.0(t, 4H), 2.84(t, 2H), 2.48(t, 4H)

[0066] **<실시예 7> 1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-4-(2-(5-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)피페라진 염산 염의 합성**

[0067] 1-(2-아지도에틸)-4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진(100mg, 0.33mmol, 1당량)과 페닐아세틸렌(101.1mg, 0.99mmol, 3당량)을 정제수 2 mL와 함께, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 150W, 120℃에서 2시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 40.30mg(40.3%)을 얻었다.

[0068] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71(s, 1H), 7.53-7.41(m, 4H), 7.39-7.30(m, 2H), 7.25-6.99(m, 3H), 4.71(br s, 2H), 3.29(overlap, 6H), 2.81(br s, 4H)

[0069] **<실시예 8> 1-(4-플루오로페닐)-4-(2-(5-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)피페라진 염산 염의 합성**

[0070] 1-(2-아지도에틸)-4-(4-플루오로페닐)피페라진(70mg, 0.28mmol, 1당량)과 페닐아세틸렌(85.79mg, 0.84mmol, 3당량)을 정제수 2 mL와 함께, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 150W, 120℃에서 2시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 40.78mg(40.7%)을 얻었다.

[0071] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71(s, 1H), 7.75-7.74(m, 5H), 7.00(m, 3H), 4.67(t, 2H), 3.14(overlap, 6H), 2.77(br s, 4H)

[0072] **<실시예 9> 1-(3,4-디메틸페닐)-4-(2-(5-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)피페라진 염산 염의 합성**

[0073] 1-(2-아지도에틸)-4-(3,4-디메틸페닐)피페라진(100mg, 0.39mmol, 1당량)과 페닐아세틸렌(119.49mg, 1.17mmol, 3당량)을 정제수 2 mL와 함께, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 150W, 120℃에서 2시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물

20.38mg(20.4%)을 얻었다.

[0074] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72(s, 1H), 7.53-7.41(m, 5H), 7.05(d, 1H), 7.68(t, 2H), 4.74(t, 2H), 3.24(overlap, 6H), 2.89(br s, 4H), 2.21(s, 3H), 2.18(s, 3H)

[0075] **<실시예 10> 1-(2-(5-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)-4-(피리딘-2-일)피페라진 염산 염의 합성**

[0076] 1-(2-아지도에틸)-4-(피리딘-2-일)피페라진(80mg, 0.34mmol, 1당량)과 페닐아세틸렌(105.40mg, 1.03mmol, 3당량)을 정제수 2 mL와 함께, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 150W, 120℃에서 2시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 30.75mg(30.75%)을 얻었다.

[0077] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16(d, 1H), 7.69(s, 1H), 7.52(m, 6H), 6.62(t, 2H), 4.55(t, 2H, J=6.4 Hz), 3.50(t, 4H), 2.95(t, 2H), 2.53(t, 4H)

[0078] **<실시예 11> 1-페닐-4-(2-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)피페라진 염산 염의 합성**

[0079] 1-(2-아지도에틸)-4-페닐피페라진(100mg, 0.46mmol, 1당량)과 페닐아세틸렌 (132.5mg, 1.3mmol, 3당량)을 정제수 2 mL와 함께, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 150W, 120℃에서 2시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 53.72mg(53.8%)을 얻었다.

[0080] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94(s, 1H), 7.83(d, 2H, J=6.3 Hz), 7.41(t, 2H), 7.33(t, 1H), 7.29-7.26(m, 2H), 6.93(d, 2H), 6.87(t, 1H), 4.55(t, 2H), 3.21(t, 4H), 2.93(t, 2H), 2.69(t, 4H)

[0081] **<실시예 12> 1-(2,3-디메틸페닐)-4-(2-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)피페라진 염산 염의 합성**

[0082] 1-(2-아지도에틸)-4-(2,3-디메틸페닐)피페라진(100mg, 0.39mmol, 1당량)과 페닐 아세틸렌(119.49mg, 1.17mmol, 3당량)을 정제수 2 mL와 함께, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 150W, 120℃에서 2시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 54.83mg(54.8%)을 얻었다.

[0083] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96(s, 1H), 7.86-7.83(m, 2H), 7.43(m, 2H), 7.33(t, 1H), 7.07(t, 1H, J=7.6 Hz), 6.91(d, 2H, J=6.8 Hz), 4.5(t, 2H, J=6.4 Hz), 2.94(t, 2H), 2.91(t, 4H), 2.26(s, 3H), 2.21(s, 3H)

[0084] **<실시예 13> 1-(2-메톡시페닐)-4-(2-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)피페라진 염산 염의 합성**

[0085] 1-(2-아지도에틸)-4-(2-메톡시페닐)피페라진(100mg, 0.38mmol, 1당량)과 페닐피페라진(126.0mg, 1.148mmol, 3당량)을 정제수 2 mL와 함께, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 150W, 120℃에서 30분 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 70.21mg(70.2%)을 얻었다.

[0086] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75(s, 1H), 7.85-7.82(m, 2H), 7.42(t, 2H), 7.32(t, 1H), 7.28-6.85(m, 4H), 4.55(t, 2H, J=6.4 Hz), 3.86(s, 3H), 3.30(br s, 4H), 2.94(t, 2H, J=6 Hz), 2.74(t, 4H)

- [0087] **<실시예 14> 1-(3,4-디클로로페닐)-4-(2-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)피페라진 염산 염의 합성**
- [0088] 1-(2-아지도에틸)-4-(3,4-디클로로페닐)피페라진(100mg, 0.33mmol, 1당량)과 페닐아세틸렌(102.0mg, 0.99mmol, 3당량)을 정제수 2 mL와 함께 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 150W, 120℃에서 30분 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 75.83mg(75.8%)을 얻었다.
- [0089] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90(s, 1H), 7.82(d, 2H), 7.41(t, 2H), 7.36-7.27(m, 2H), 6.95-6.94(m, 1H), 6.75-6.73(m, 1H), 4.55(t, 2H), 3.17(t, 4H), 2.93(t, 2H), 2.67(t, 4H)
- [0090] **<실시예 15> 1-(2-플루오로페닐)-4-(2-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)피페라진 염산 염의 합성**
- [0091] 1-(2-아지도에틸)-4-(2-플루오로페닐)피페라진(100mg, 0.40mmol, 1당량)과 페닐아세틸렌(122.55mg, 1.2mmol, 3당량)을 정제수 2 mL와 함께, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 150W, 120℃에서 1시간 30분 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 62.10mg(62.1%)을 얻었다.
- [0092] ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.37(s, 1H), 7.83-7.80(m, 2H), 7.43(t, 2H), 7.35(t, 1H), 7.19-6.92(m, 5H), 4.62(t, 3H, J=6.4 Hz), 3.08(t, 4H), 2.97(t, 2H), 2.73(t, 4H)
- [0093] **<실시예 16> 1-(3-클로로페닐)-4-(2-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)피페라진 염산 염의 합성**
- [0094] 1-(2-아지도에틸)-4-(3-클로로페닐)피페라진(100mg, 0.37mmol, 1당량)과 페닐아세틸렌(115.24mg, 1.13mmol, 3당량)을 정제수 2 mL와 함께, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 150W, 120℃에서 1시간 30분 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 52.85mg(52.8%)을 얻었다.
- [0095] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91(s, 1H), 7.82(d, 2H), 7.42(t, 2H, J=6.4 Hz), 7.33(t, 1H), 7.16(t, 1H), 6.86(s, 1H), 6.82-6.76(m, 2H), 4.54(t, 2H, J=6.4 Hz), 3.19(t, 4H, J=6.4 Hz), 2.92(t, 2H, J=6.5 Hz), 2.67(t, 4H)
- [0096] **<실시예 17> 1-(3-(트리플루오로에틸)페닐)-4-(2-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)피페라진 염산 염의 합성**
- [0097] 1-(2-아지도에틸)-4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진(100mg, 0.33mmol, 1당량)과 페닐아세틸렌(101.1mg, 0.99mmol, 3당량)을 정제수 2 mL와 함께, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 150W, 120℃에서 2시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 40.30mg(40.3%)을 얻었다.
- [0098] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05(s, 1H), 7.84-7.82(m, 2H), 7.45-7.41(m, 2H), 7.38-7.30(m, 2H), 7.13(d, 1H), 7.09(s, 1H), 7.05-7.03(m, 1H), 4.85(br s, 2H), 3.41(overlap, 6H), 2.93(br s, 4H)
- [0099] **<실시예 18> 1-(4-플루오로페닐)-4-(2-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)피페라진 염산 염의 합성**
- [0100] 1-(2-아지도에틸)-4-(4-플루오로페닐)피페라진(70mg, 0.28mmol, 1당량)과 페닐아세틸렌(85.79mg, 0.84mmol, 3

당량)을 정제수 2 mL와 함께, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 150W, 120℃에서 2시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 53.83mg(53.8%)을 얻었다.

[0101] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94(s, 1H), 7.84-7.81(m, 2H), 7.44-7.40(m, 2H), 7.35-7.30(m, 1H), 6.98-6.94(m, 2H), 6.88-6.85(m, 2H), 4.59(br s, 2H), 3.15(t, 4H, J=4.4 Hz), 2.99(br s, 2H), 2.73(br s, 4H)

[0102] <실시예 19> 1-(3,4-디메틸페닐)-4-(2-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)피페라진 염산 염의 합성

[0103] 1-(2-아지도에틸)-4-(3,4-디메틸페닐)피페라진(100mg, 0.39mmol, 1당량)과 페닐아세틸렌(119.49mg, 1.17mmol, 3당량)을 정제수 2 mL와 함께, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 150W, 120℃에서 2시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 76.38mg(76.4%)을 얻었다.

[0104] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06(s, 1H), 7.85-7.82(m, 2H), 7.42(t, 2H, J=7.6 Hz), 7.35-7.29(m, 1H), 7.04(d, 1H, J=4.0Hz), 6.75-6.68(m, 2H), 4.85(br s, 2H), 3.32(br s, 4H), 3.07(br s, 2H), 2.94(br s, 4H), 2.21(s, 3H), 2.18(s, 3H)

[0105] <실시예 20> 1-(2-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)-4-(피리딘-2-일)피페라진 염산 염의 합성

[0106] 1-(2-아지도에틸)-4-(피리딘-2-일)피페라진(80mg, 0.34mmol, 1당량)과 페닐아세틸렌(105.40mg, 1.03mmol, 3당량)을 정제수 2 mL와 함께, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 150W, 120℃에서 2시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 68.32mg(68.3%)을 얻었다.

[0107] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19-8.18(m, 1H), 7.98(s, 1H), 7.84-7.18(m, 2H), 7.53(t, 1H, J=6.4 Hz), 7.44-7.40(m, 2H), 7.35-7.32(m, 1H), 6.68(t, 2H, J=6.4 Hz), 4.68(br s, 2H), 3.68(br s, 4H), 3.08(br s, 2H), 2.75(br s, 4H)

[0108] <실시예 21> 메틸 3-(2-(4-페닐피페라진-1-일)에틸)-3H-1,2,3-트리아졸-4-카르복시레이트 염산 염의 합성

[0109] 1-(2-아지도에틸)-4-페닐피페라진(100mg, 0.46mmol, 1당량)과 메틸프로피놀레이트(47.3mg, 0.56mmol, 1.2당량)을 용매 없이, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 100W, 95℃에서 30 분 반응하였다. 반응 종결 후, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 45.23mg(45.2%)을 얻었다.

[0110] ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.18(s, 1H), 7.24-7.19(m, 2H), 6.96-6.93(m, 2H), 6.82(t, 1H, J=6.4 Hz), 4.95(t, 2H, J=6.4 Hz), 3.93(s, 3H), 3.10(t, 4H), 2.92(t, 2H, J=6.8 Hz), 2.69(t, 4H, J=5.2 Hz)

[0111] <실시예 22> 메틸 3-(2-(4-(2,3-디메틸페닐)피페라진-1-일)에틸)-3H-1,2,3-트리아졸-4-카르복시레이트 염산 염의 합성

[0112] 1-(2-아지도에틸)-4-(2,3-디메틸페닐)피페라진(70mg, 0.27mmol, 1당량)과 메틸프로피놀레이트(27.27mg, 0.324mmol, 1.2당량)을 용매 없이, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 100W, 95℃에서 30 분 반응하였다. 반응 종결 후, 관 크로마토그래피를 사

용한 정제를 통해서 생성물 45.23mg (45.2%)을 얻었다.

[0113] ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.19(s, 1H), 7.00(t, 1H, J=6.3 Hz), 6.68(t, 2H, J=6.4 Hz), 4.94(t, 2H, J=6.4 Hz), 3.95(s, 3H), 2.93(t, 2H, J=6.4 Hz), 2.81(t, 4H, J=4.4 Hz), 2.27(br s, 4H), 2.24(s, 3H), 2.20(s, 3H)

[0114] <실시예 23> 메틸 3-(2-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)에틸)-3H-1,2,3-트리아졸-4-카르복시레이트 염산 염의 합성

[0115] 1-(2-아지도에틸)-4-(2-메톡시페닐)피페라진(100mg, 0.38mmol, 1당량)과 메틸프로피놀레이트(38.53mg, 0.46, 1.2 당량)을 용매 없이, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 100W, 95 °C에서 30 분 반응하였다. 반응 종결 후, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 20.53mg (20.5%)을 얻었다.

[0116] ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.86(s, 1H), 7.52-7.47(m, 1H), 7.04-6.91(m, 3H), 3.93(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.27(t, 2H, J=5.6 Hz), 3.21(t, 4H, J=5.4 Hz), 3.13(overlap, 6H)

[0117] <실시예 24> 메틸 3-(2-(4-(3,4-디클로로페닐)피페라진-1-일)에틸)-3H-1,2,3-트리아졸-4-카르복시레이트 염산 염의 합성

[0118] 1-(2-아지도에틸)-4-(3,4-디클로로페닐)피페라진(100mg, 0.33mmol, 1당량)과 메틸프로피놀레이트(33.6mg, 0.39mmol, 1.2당량)을 용매 없이, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 100W, 95 °C에서 30 분 반응하였다. 반응 종결 후, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 23.75mg (23.7%)을 얻었다.

[0119] ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.18(s, 1H), 7.29(d, 1H, J=4.2 Hz), 7.03(d, 1H, J=4.2 Hz), 6.87-6.84(m, 1H), 4.94(t, 2H, J=7.6 Hz), 3.94(s, 3H), 3.11(t, 4H, J=5.2 Hz), 2.90(t, 2H, J=6.4 Hz), 2.65(t, 4H, J=4.8 Hz)

[0120] <실시예 25> 메틸 3-(2-(4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-3H-1,2,3-트리아졸-4-카르복시레이트 염산 염의 합성

[0121] 1-(2-아지도에틸)-4-(2-플루오로페닐)피페라진(70mg, 0.28mmol, 1당량)과 메틸프로피놀레이트(28.33mg, 0.34mmol, 1.2당량)을 용매 없이, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 100W, 95 °C에서 30 분 반응하였다. 반응 종결 후, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 25.82mg (36.8%)을 얻었다.

[0122] ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.19(s, 1H), 7.07-6.98(m, 4H), 4.94(t, 2H, J=6.4 Hz), 3.95(s, 3H), 3.02(br s, 4H), 2.91(t, 2H, J=6.4 Hz), 2.70(t, 4H, J=4.8 Hz)

[0123] <실시예 26> 메틸 3-(2-(4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일)에틸)-3H-1,2,3-트리아졸-4-카르복시레이트 염산 염의 합성

[0124] 1-(2-아지도에틸)-4-(3-클로로페닐)피페라진(100mg, 0.37mmol, 1당량)과 메틸프로피놀레이트(37.93mg, 0.45mmol, 1.2 당량)을 용매 없이, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 100W, 95 °C에서 30 분 반응하였다. 반응 종결 후, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 40.52mg (40.5%)을 얻었다.

[0125] ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.18(s, 1H), 7.16(t, 1H, J=8 Hz), 6.90-6.79(m, 3H), 4.94(t, 2H, J=6.4

Hz), 3.94(s, 3H), 3.13(br s, 4H), 2.91(t, 4H, J=6.4 Hz), 2.66(t, 4H, J=5.2 Hz)

[0126] <실시예 27> 메틸 1-(2-(4-페닐피페라진-1-일)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복시레이트 염산 염의 합성

[0127] 1-(2-아지도에틸)-4-페닐피페라진(100mg, 0.46mmol, 1당량)과 메틸프로피놀레이트(47.3mg, 0.56mmol, 1.2당량)을 용매 없이, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 100W, 95℃에서 30 분 반응하였다. 반응 종결 후, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 52.35mg(52.3%)을 얻었다.

[0128] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26(s, 1H), 7.28-7.24(m, 6H), 6.93-6.85(m, 3H), 4.55(t, 2H, J=5.6 Hz), 3.95(s, 3H), 3.19-3.17(m, 4H), 2.90-2.88(m, 2H), 2.67-2.65(m, 4H)

[0129] <실시예 28> 메틸 1-(2-(4-(2,3-디메틸페닐)피페라진-1-일)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복시레이트 염산 염의 합성

[0130] 1-(2-아지도에틸)-4-(2,3-디메틸페닐)피페라진(70mg, 0.27mmol, 1당량)과 메틸프로피놀레이트(27.27mg, 0.324mmol, 1.2당량)을 용매 없이, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 100W, 95℃에서 30 분 반응하였다. 반응 종결 후, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 50.78mg (50.7%)을 얻었다.

[0131] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29(s, 1H), 7.07(t, 1H, J=7.6 Hz), 6.90(d, 2H, J=3.8 Hz), 4.55(t, 2H, J=6 Hz), 3.96(s, 3H), 2.89(overlap, 6H), 2.66(br s, 4H), 2.26(s, 3H), 2.20(s, 3H)

[0132] <실시예 29> 메틸 1-(2-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복시레이트 염산 염의 합성

[0133] 1-(2-아지도에틸)-4-(2-메톡시페닐)피페라진(100mg, 0.38mmol, 1당량)과 메틸프로피놀레이트(38.53mg, 0.46, 1.2 당량)을 용매 없이, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 100W, 95℃에서 30 분 반응하였다. 반응 종결 후, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 72.35mg 72.3%)을 얻었다.

[0134] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28(s, 1H), 7.04-6.85(m, 4H), 4.55(t, 2H, J=6 Hz), 3.96(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.07(br s, 4H), 2.90(t, 2H, J=6.4 Hz), 2.70(br t, 4H)

[0135] <실시예 30> 메틸 1-(2-(4-(3,4-디클로로페닐)피페라진-1-일)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복시레이트 염산 염의 합성

[0136] 1-(2-아지도에틸)-4-(3,4-디클로로페닐)피페라진(100mg, 0.33mmol, 1당량)과 메틸프로피놀레이트(33.6mg, 0.39mmol, 1.2당량)을 용매 없이, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 100W, 95℃에서 30 분 반응하였다. 반응 종결 후, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 68.22mg (68.2%)을 얻었다.

[0137] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24(s, 1H), 7.28(s, 1H), 6.94(br s, 1H), 6.73-6.71(m, 1H), 4.56(t, 2H, J=5.2 Hz), 3.95(s, 3H), 3.16-3.14(m, 4H), 2.91(t, 2H, J=5.2 Hz)

[0138] <실시예 31> 메틸 1-(2-(4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복시레이트 염산 염의 합성

[0139] 1-(2-아지도에틸)-4-(2-플루오로페닐)피페라진(70mg, 0.28mmol, 1당량)과 메틸프로피놀레이트(28.33mg,

0.34mmol, 1.2당량)을 용매 없이, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 100W, 95 °C에서 30 분 반응하였다. 반응 종결 후, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 35.95mg (51.4%)을 얻었다.

[0140] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27(s, 1H), 7.08-6.99(m, 2H), 6.97-6.91(m, 2H), 4.58(t, 2H, J=5.8 Hz), 3.98(s, 3H), 3.14(br s, 4H), 2.91(t, 2H, J=5.4 Hz), 2.74(br s, 4H)

[0141] **<실시예 32> 메틸 1-(2-(4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복시레이트 염산 염의 합성**

[0142] 1-(2-아지도에틸)-4-(3-클로로페닐)피페라진(100mg, 0.37mmol, 1당량)과 메틸프로피놀레이트(37.93mg, 0.45mmol, 1.2 당량)을 용매 없이, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 100W, 95 °C에서 30 분 반응하였다. 반응 종결 후, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 52.85mg (52.8%)을 얻었다.

[0143] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24(s, 1H), 7.15(t, 1H, J=8.4 Hz), 6.85-6.77(m, 3H), 4.54(t, 2H, J=5.6 Hz), 3.95(s, 3H), 3.17(t, 4H, J=5.2 Hz), 2.89(t, 2H, J=6.0 Hz), 2.64(t, 2H, J=5.2 Hz)

[0144] **<실시예 33> 메틸 3-(2-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)-3H-1,2,3-트리아졸-4-카르복시레이트 염산 염의 합성**

[0145] 1-(2-아지도에틸)-4-(피리딘-2-일)피페라진(60mg, 0.26mmol, 1당량)과 메틸프로피놀레이트(26.06mg, 0.31mmol, 1.2 당량)을 용매 없이, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 100W, 95 °C에서 30 분 반응하였다. 반응 종결 후, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 19.85mg (33.0%)을 얻었다.

[0146] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21-8.17(m, 1H), 8.10(s, 1H), 8.52-8.42(m, 1H), 6.64-6.58(m, 2H), 4.90(t, 2H, J=5.4 Hz), 3.92(s, 3H), 3.46(t, 4H, J=5.2 Hz), 2.88(t, 2H, J=6.0 Hz), 2.61(t, 4H, J=5.4 Hz)

[0147] **<실시예 34> 메틸 3-(2-(4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)에틸)-3H-1,2,3-트리아졸-4-카르복시레이트 염산 염의 합성**

[0148] 1-(2-아지도에틸)-4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진(100mg, 0.33mmol, 1당량)과 메틸프로피놀레이트(33.63mg, 0.40mmol, 1.2당량)을 용매 없이, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 100W, 95 °C에서 30 분 반응하였다. 반응 종결 후, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 38.2mg (38.2%)을 얻었다.

[0149] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11(s, 1H), 7.41-7.25(m, 1H), 7.09-7.01(m, 3H), 4.97(t, 2H, J=6.6 Hz), 3.92(s, 3H), 3.14(overlap, 6H), 2.76(t, 4H, J=5.6 Hz)

[0150] **<실시예 35> 메틸 1-(2-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복시레이트 염산 염의 합성**

[0151] 1-(2-아지도에틸)-4-(피리딘-2-일)피페라진(60mg, 0.26mmol, 1당량)과 메틸프로피놀레이트(26.06mg, 0.31mmol, 1.2 당량)을 용매 없이, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 100W, 95 °C에서 30 분 반응하였다. 반응 종결 후, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 32.5mg (53.3%)을 얻었다.

[0152] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28(s, 1H), 8.21-8.17(m, 1H), 7.64-7.55(m, 1H), 6.75-6.69(m, 2H), 4.65(t,

2H, J=6.0 Hz), 3.94(s, 3H), 3.69(t, 4H, J=5.2 Hz), 3.01(t, 2H J=6.2 Hz), 2.71(t, 4H, J=5.2 Hz)

[0153] <실시예 36> 메틸 1-(2-(4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복시레이트 염산 염의 합성

[0154] 1-(2-아지도에틸)-4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진(100mg, 0.33mmol, 1당량)과 메틸프로피놀레이트(33.63mg, 0.40mmol, 1.2당량)을 용매 없이, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 100W, 95 °C에서 30 분 반응하였다. 반응 종결 후, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 54.2mg (54.2%)을 얻었다.

[0155] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31(s, 1H), 7.36(t, 1H, J=8.2 Hz), 7.13-7.02(m, 3H), 4.71(br s, 2H), 3.94(s, 3H), 3.31(br s, 4H), 3.31(br s, 2H), 2.80(br s, 4H)

[0156] <실시예 37> 메틸 1-(2-(4-(3,4-디메틸페닐)피페라진-1-일)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복시레이트 염산 염의 합성

[0157] 1-(2-아지도에틸)-4-(3,4-디메틸페닐)피페라진(70mg, 0.26mmol, 1당량)과 메틸프로피놀레이트(26.94mg, 0.32mmol, 1.2 당량)을 용매 없이, 마이크로웨이브 반응기(CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discovery 908005, 300W, 2455MHz) 100W, 95 °C에서 30 분 반응하였다. 반응 종결 후, 관 크로마토그래피를 사용한 정제를 통해서 생성물 32.5mg(46.42%) 을 얻었다.

[0158] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29(s, 1H), 7.02(d, 1H, J=4.1 Hz), 6.75-6.66(m, 2H), 4.63(t, 2H, J=6.0 Hz), 3.99(s, 3H), 3.17(br s, 4H), 2.99(t, 2H, J=5.8 Hz), 2.73(t, 4H, J=5.2 Hz), 2.22(s, 3H), 2.17(s, 3H)

[0159] <실시예 38> 1-(2-아지도에틸)-4-페닐피페라진 의 합성

[0160] 포타슘 카보네이트(6.39g, 37.0mmol, 1.5 당량)를 유기용매에 넣고, 페닐 피페라진 (5g, 30.8mmol, 1당량)과 1-브로모-2-클로로 에탄(5.3g, 46.2mmol, 1.2 당량)을 투입하고 가열 교반하였다. 반응이 완결될 때 까지 박막 크로마토그래피로 확인을 하고, 더 이상 반응이 진행 되지 않을 때 반응을 종결한 후 이를 증류수, 에틸 아세테이트로 추출, 세척 후 실리카크로마토그래피로 분리하였다. 분리한 생성물 1-클로로-2-페닐피페라진(0.15g, 0.667mmol, 1당량)에 소듐 아지드(0.13g, 2.0mmol, 3당량)와 유기 용매를 넣고 질소 가스조건에서 가열 교반하였다. 박막 크로마토그래피로 반응의 진행 정도를 측정하였고 반응이 더 이상 진행되지 않을 때 반응을 종결한 후 이를 증류수와 메틸렌 클로라이드로 추출, 세척하였다. 추출한 유기층을 마그네슘 설페이트로 탈수하고 유기 용매를 농축하여 1-(2-아지도에틸)-4-페닐피페라진(0.11g, 71.3% yield)을 얻었다.

[0161] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03(t, 2H), 6.96(d, 2H), 6.87(s, 1H), 3.43(t, 2H), 3.21(d, 4H), 2.65(s, 4H), 2.53(s, 2H), 1.85(t, 2H)