

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일

2021년 12월 2일 (02.12.2021)



WIPO | PCT



(10) 국제공개번호

WO 2021/241982 A1

(51) 국제특허분류:

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A23L 33/10 (2016.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2021/006496

(22) 국제출원일:

2021년 5월 25일 (25.05.2021)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2020-0065506 2020년 5월 29일 (29.05.2020) KR

(71) 출원인: 재단법인 대구경북첨단의료산업진흥재단 (DAEGU-GYEONGBUK MEDICAL INNOVATION FOUNDATION) [KR/KR]; 41061 대구시 동구 동내로 88, Daegu (KR). 주식회사 트리뉴로 (TRINEURO) [KR/KR]; 05029 서울시 광진구 능동로 120, 7층, Seoul (KR).

(72) 발명자: 송민수 (SONG, Minsoo); 41061 대구시 동구 동내로 88, Daegu (KR). 박가영 (PARK, Ga Young); 41061 대구시 동구 동내로 88, Daegu (KR). 고은비 (KO, Eun Bi); 41061 대구시 동구 동내로 88, Daegu (KR). 강지희 (KANG, Jihee); 41061 대구시 동구 동내로 88, Daegu (KR). 임춘영 (IM, Chun Young); 41061 대구시 동구 동내로 88, Daegu (KR). 배세리 (BAE, Seri); 41061 대구시 동구 동내로 88, Daegu (KR). 김승현 (KIM, Soong-Hyun); 41061 대구시 동구 동내로 88, Daegu (KR). 박유진 (PARK, Yoojin); 41061 대구시 동구 동내로 88, Daegu (KR). 이은혜 (LEE, Eunhye); 41061 대구시 동구 동내로 88, Daegu (KR). 최유정 (CHOI, Yujeong); 41061 대구시 동구 동내로 88, Daegu (KR). 김상범 (KIM, Sang Bum); 41061 대구시 동구 동내로 88, Daegu (KR). 권오빈 (KWON, Oh-Bin); 41061 대구시 동구 동내로 88, Daegu (KR). 신찬영 (SHIN, Chan Young); 05029 서울시 광진구 능동로 120, 의생명과학연구원 701-19호, Seoul (KR). 권경자 (KWON, Kyoung Ja); 05029 서울시 광진구 능동로 120, 의생명과학연구원 701-19호, Seoul (KR). 파우델수레쉬 (PAUDEL, Suresh); 05029 서울시 광진구 능동로 120, 의생명과학연구원 701-19호, Seoul (KR). 전세진 (JEON, Se Jin); 05029 서울시 광진구 능동로 120, 의생명과학연구원 701-19호, Seoul (KR). 조규석 (CHO, Kyu Suk); 05029 서울시 광진구 능동로 120, 의생명과학연구원 701-19호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 이원희 (LEE, Won Hee); 06132 서울시 강남구 테헤란로 147 성지하이츠 2차 8층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: 5-MEMBERED HETEROARYL DERIVATIVE CONTAINING AT LEAST ONE N, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING MENTAL DISORDERS, CONTAINING SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭: N 을 하나 이상 포함하는 5 원자의 헤테로아릴 유도체 및 이를 유효성분으로 함유하는 정신질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

(57) Abstract: The present invention relates to a 5-membered heteroaryl derivative containing an N, and a pharmaceutical composition for preventing or treating mental disorders, containing same as an active ingredient, wherein the derivative is excellent in the triple reuptake inhibitory effect of serotonin, norepinephrine, and dopamine, and thus can be useful in the treatment of mental disorders.

(57) 요약서: N 을 포함하는 5 원자의 헤테로아릴 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 정신질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 유도체는 세로토닌, 노르에피네프린 및 도파민의 삼중 재흡수 억제 효과가 우수한 바, 정신질환의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.



WO 2021/241982 A1

명세서

발명의 명칭: N을 하나 이상 포함하는 5원자의 헤테로아릴 유도체 및 이를 유효성분으로 함유하는 정신질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

기술분야

- [1] N을 포함하는 5원자의 헤테로아릴 유도체 및 이를 유효성분으로 함유하는 정신질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 정신질환은 인식, 감정, 기분, 또는 감정의 비정상을 초래하는 확인 가능한 증상에 의하여 특징지어지는 뇌의 병적 이상을 의미한다. 대표적인 정신질환으로는 주의력결핍 과다행동장애 (ADHD), 공황장애, 양극성장애, 우울증, 정신분열증, 섭식장애, 해리장애, 외상 후 스트레스장애 등이 있으며, 이들 장애는 다양한 기능적 부전, 증상의 심각성 및 지속기간 등을 나타낸다. 정신질환을 유발하는 요인으로는 1) 신경전달물질이 넘치거나 부족하여 대뇌 신경 기능에 영향을 주어 발생하는 뇌 분비 장애, 2) 뇌손상 및 뇌기능의 퇴화, 3) 호르몬의 비정상적인 분비, 4) 스트레스 등이 있다.

[4]

- [5] 뇌를 구성하고 있는 수많은 뉴런들은 서로 다른 뉴런들과 소통하여 신경기능을 조절하고 있는데, 이러한 뉴런은 크게 두 가지의 전달 방법을 가진다. 하나는 뉴런 내에서의 전달 방법인 전기적 전달 방법이고, 나머지 하나는 뉴런과 뉴런 간의 전달을 위한 뉴런 외에서의 전달 방법인 화학적 전달 방법이다. 화학적 전달 방법은 시냅스 (synapse, 한 뉴런의 축삭돌기 말단과 다음 뉴런의 수상돌기 사이의 연결 부위) 에서 이루어지는데, 시냅스 전 과정에서 화학 물질인 신경전달물질을 분비하여 다른 시냅스에게 전달하는 방식이다. 시냅스 후 과정으로 시냅스를 통하여 신경전달물질을 전달받은 뉴런은 그 양에 따라 역치가 넘어서게 되면 흥분이 활성화된다. 이렇게 활성화된 뉴런은 수상에서 전기적 신호를 만들어내 축삭 (axon) 으로 전달을 하고 축삭에서는 다시 시냅스를 통하여 신경전달물질을 분비하는 과정의 반복이 이루어진다. 이렇게 뉴런에서 분비되어 뉴런들과의 시냅스 반응을 조절하고 결국 신경회로를 조절하는 신경전달물질은 인간의 행동을 조절하는 가장 중요한 인자로 알려져 있다.

[6]

- [7] 신경전달물질 (neurotransmitter) 이 뉴런에서 분비되면 이 뉴런과 시냅스를 이루는 시냅스 후 뉴런에 있는 특이적 수용체가 신경전달물질과 결합하여 수용체가 활성화되고, 수용체의 신호전달에 따라 시냅스 후 뉴런 및 시냅스

활성화를 조절할 수 있다. 인간의 행동은 신경전달물질에 의한 뉴런 및 시냅스 활성화 조절에 의하여 조절되는 것으로 추정되며, 신경전달물질의 유전자 (신경전달물질이 펩티드인 경우), 혹은 신경전달물질을 만들어내는 효소나, 신경전달물질 수용체의 유전자 돌연변이는 행동조절 장애와 관련이 있는 것으로 보고되고 있다. 또한 신경전달물질의 양이나 수용체를 통한 신호 전달을 조절하는 약물들은 인간의 행동을 조절할 수 있는 것으로 알려져 있다.

[8]

[9] 상기와 같이 행동을 조절하는 신경전달물질은 카테콜아민이나 세로토닌과 같은 단가아민, 아세틸콜린, 흥분성 혹은 억제성 아미노산들과 각종 신경펩타이드들이 포함되며, 이들의 수용체는 크게 이온성 수용체와 G-단백 연계 수용체, 타이로신 키나아제 수용체로 구분된다.

[10]

[11] 뇌의 여러 신경전달물질 중, 도파민 (dopamine)은 카테콜아민계 신경전달물질로, 시냅스후 도파민 수용체의 종류에 따라 흥분성 신호가 될 수도 있고, 억제성 신호가 될 수도 있다. 도파민은 우리 몸에서 행동, 주의력, 학습, 의욕, 보상체계 및 강화 효과(reinforcing effect) 등과 관계가 있으며, 도파민 활성이 감소되면 무기력, 의욕 저하, 활력 감소 등의 우울 증상이 나타나게 된다. 또한, 도파민은 전두엽의 뉴런들을 흥분시켜 단기 기억, 계획, 전략 등의 정신적인 활동에 영향을 미치기도 한다. 특히 이 도파민이 주는 보상은 인간으로 하여금 이 보상에 의한 쾌락을 느끼기 위해 그 행동과 학습을 반복하게 만들기 때문에, 초기 뇌의 신경 경로 구성에 매우 중요한 역할을 한다.

[12]

[13] 노르에피네프린 (norepinephrine)은 자율신경계에서 발견되는 카테콜아민계 신경전달물질로, 노르에피네프린은 도파민의 분비 작용에 의해서 분비되는 도파민의 2차 선상 신경전달물질이라고 알려져 있다. 노르에피네프린은 몸을 긴장시키고, 주변 환경에 대해 경계하고, 주의를 기울이게 하는 각성 작용과 관련이 있으며, 공포나 스트레스 반응에 관여한다고 알려져 있다. 특히 감정과 밀접한 관계가 있어 우울증이나 양극성 장애와 같은 기분 장애의 원인으로 여겨진다. 즉, 우울증은 노르에피네프린 또는 도파민의 기능이 저하된 상태이며, 조증은 노르에피네프린의 기능이 지나치게 항진된 상태라는 가설이 있다.

[14]

[15] 세로토닌 (serotonin) 은 대개 억제성으로 작용하는 신경전달물질로 수면, 식욕, 통증, 체온조절, 심혈관계 반응, 성적인 욕구, 불안, 우울 등 인간의 기본적인 여러 생리 현상과 관계가 있다. 임상에서는 세로토닌이 우울증, 정신분열병, 강박장애, 불안장애, 식사장애, 수면장애, 성 장애, 충동조절장애, 발달장애, 퇴행성 뇌질환, 스트레스 장애, 운동장애 등 여러 신경정신질환의 원인에 관여하는 것으로 여겨지며, 특히 우울증과의 관계는 매우 중요하다.

[16]

- [17] 신경전달물질은 신경세포의 시냅스 소포체 안에 들어 있다가, 신경세포에 자극이 전달되면 신경세포 시냅스 전에 칼슘이온 채널이 열려 칼슘이 신경세포 안으로 유입되어 시냅스 소포체를 신경세포의 세포막으로 이동시키고, 세포막으로 이동한 소포체가 축삭돌기 말단에서 세포외 유출에 의하여 시냅스로 방출된다. 방출된 신경전달물질은 수용체와의 상호작용으로 신경전달물질을 전달받은 신경세포를 흥분 또는 억제시키는 작용을 하며, 수용체에 작용하고 남은 신경전달물질들은 시냅스 전 뉴런의 축삭 말단에서 재흡수(reuptake) 되거나, 시냅스 후 막에 존재하는 분해 효소에 의하여 분해, 또는 밖으로 확산되어 교세포(Glial cells)에 의하여 제거된다.
- [18] 상기 재흡수 과정은 신경전달물질의 수송체(neurotransmitter transporter)에 의해 일어난다. 신경전달물질의 종류에 따라 특정 신경전달물질 수송체가 존재하는데, 이들은 시냅스 막에 존재하여 시냅스 간극 내에 존재하는 신경전달물질을 시냅스 전 뉴런 내로 재 흡수하는 기능을 담당하고 있다. 이런 과정을 통해 신경전달물질의 농도를 조절함으로써 결과적으로 시냅스 후 뉴런에 존재하는 다양한 수용체가 어느 정도의 세기로 얼마 동안 활성화될 것인가에 영향을 미친다.
- [19] 상기과 같이, 신경전달물질의 재흡수는 신경전달물질이 유리되었던 시냅스 전 뉴런의 막에 있는 특정 신경전달물질 수송체에 의해 시냅스 전 뉴런으로 재흡수되어 신경전달물질이 비활성화되는 과정을 말하며, 신경전달물질의 재흡수가 많아지면 신경전달물질의 결핍 및 불균형을 야기하여, 신경전달물질의 재흡수와 관련된 질환을 유발하게 된다. 이러한 재흡수 관련 질환의 치료제는 이들 물질의 재흡수를 차단하여 시냅스 내의 신경전달물질의 농도를 증가시켜 증상을 개선시킨다.
- [20]
- [21] 신경전달물질 재흡수 억제제로는, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제, 선택적인 노르에피네프린 재흡수 억제제, 도파민-노르에피네프린 재흡수 억제제, 세로토닌 수용체 길항-세로토닌 재흡수 억제제 등이 있으며, 이들 억제제는 우울증, 기분장애, ADHD, 만성신경병증성 통증, 강박장애, 공황장애, 불안장애 및 갱년기 증상 등의 치료에 사용된다.
- [22]
- [23] 정신질환들을 치료하기 위한 약물들은 지속적으로 개발 중에 있으며, 그 중 신경전달물질 재흡수 억제제에 관한 선행기술로는, 한국공개특허 10-2009-0089439는 크로멘-2-온 유도체 및 이의 모노아민 신경전달물질 재흡수 억제제로서의 용도와 이의 정신질환치료용도를 개시하였고, 한국공개특허 10-2009-0117736은 선택적 세로토닌 재흡수 억제를 위한 조성물 및 그 제조 방법에 관한 것으로, 세로토닌 재흡수를 억제하기 위한 아시아티코시드 및 마데카소시드를 포함하는 조성물을 개시하였다.

[24]

[25] 하지만, 현재 사용되는 뇌신경 분야의 정신질환 치료제들은 관련 병인 기전으로 제시되고 있는 다양한 신경전달물질 중에서 한 가지 신경계에만 작용하거나 신경전달물질에 대한 선택성이 미비하여 치료효과 및 환자의 compliance에 문제가 많고, 성장 저해, 수면장애 및 의존성과 같은 심각한 부작용을 초래하므로, 신경전달물질에 대하여 다양한 차별적 선택성을 지녀 다중 타겟을 탄력적으로 조절할 수 있는 약물의 개발이 필요한 실정이다.

[26]

[27] 이에, 다중 타겟을 조절하는 약물에 대한 개발이 진행 중에 있으며, 한국공개특허 10-2013-0026292는 신규한 아제티딘 유도체 및 이를 함유하는 항우울제 조성물에 관한 것으로, 도파민, 세레토닌 및 노르에피네프린의 재흡수를 동시에 억제하는 아제티딘 유도체를 포함하는 항우울제 조성물을 개시하였고, 공개특허 특 2002-0079730은 노르에피네프린, 도파민 및 세로토닌의 재흡수를 방지하기 위한 아릴 및 헤테로아릴 치환된 테트라하이드로이소퀴놀린의 용도를 개시하였으며, 공개특허 10-2010019982는 모노아민 재흡수 억제제로서 페닐 치환된 시클로알킬아민에 관한 것으로, 도파민, 세레토닌 및 노르에피네프린과 같은 내인성 모노아민의 시냅스 간극으로부터의 재흡수를 억제하고, 모노아민 운반체를 조절하는 페닐 치환된 시클로알킬아민 유도체를 개시하였다.

[28]

[29] 본 발명자들은 도파민, 노르에피네프린 및 세로토닌 신경계에 대해서 동시에 조절 효과를 지니는 물질을 기반으로 이들의 신경기능 조절 차별적 선택성을 확보하여 다중 타겟을 탄력적으로 조절할 수 있는 약물을 개발하고자 노력하던 중, N을 하나 이상 포함하는 5원자의 헤테로아릴 유도체의 도파민, 노르에피네프린 및 세로토닌에 대한 삼중재흡수 억제 효과를 확인하여, 상기 화합물들을 뇌신경 분야의 정신질환 치료제로 사용할 수 있음을 입증함으로써, 본 발명을 완성하였다.

[30]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[31] 본 발명의 일 목적은 N을 포함하는 5원자의 헤테로아릴 유도체를 제공하는 것이다.

[32]

[33] 본 발명의 다른 목적은 N을 포함하는 5원자의 헤테로아릴 유도체를 유효성분으로 함유하는 정신질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[34]

[35] 본 발명의 다른 목적은 N을 포함하는 5원자의 헤테로아릴 유도체를 유효성분으로 함유하는 정신질환의 예방 또는 치료용 세로토닌, 노르에피네프린 및 도파민의 삼중 재흡수 억제제를 제공하는 것이다.

[36]

[37] 본 발명의 다른 목적은 N을 포함하는 5원자의 헤테로아릴 유도체를 유효성분으로 함유하는 정신질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

[38]

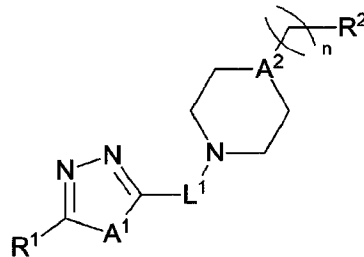
기술적 해결방법

[39] 상기 목적을 달성하기 위하여,

[40] 본 발명의 일 측면에 따라, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[41] [화학식 1]

[42]



[43] 상기 화학식 1에서,

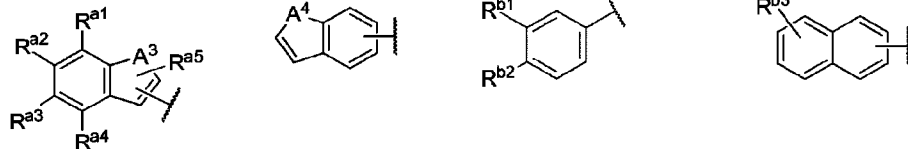
[44] n은 0 내지 5의 정수이고;

[45] A1은 O, NH 또는 S이고;

[46] A2는 N 또는 CH이고;

[47] L1은 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알킬렌 또는 C(=O)이고;

[48] R1은



이고,

[49] 여기서, A3은 NH, O 또는 S이고, A4는 NH, O 또는 S이고,

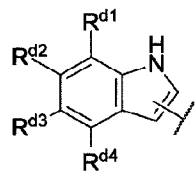
[50] Ra1, Ra2, Ra3, Ra4 및 Ra5는 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, CN, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀알킬, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀알콕시, -C(=O)OR^c, -C(=O)N(R^c)₂, 또는 -NR^cC(=O)R^c이거나, 또는 Ra2 및 Ra3는 이들이 결합된 탄소와 함께 O를 하나 이상 포함하는 5 또는 6원자의

헤테로사이클로알케닐을 형성하고,

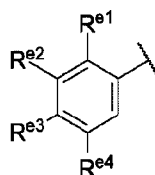
- [51] R^{b1} 및 R^{b2} 는 독립적으로 수소, 할로젠, CN, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알콕시, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)N(R^c)_2$, $-NR^cC(=O)R^c$ 또는 페녹시 이거나, 또는 R^{b1} 및 R^{b2} 는 이들이 결합된 탄소와 함께 O를 하나 이상 포함하는 5 또는 6원자의 헤테로사이클로알케닐을 형성하고, R^{b3} 는 수소, 히드록시, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고,

- [52] R^c 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬이고, 여기서 상기 치환된 알킬은 할로젠, 아미노, 메틸아미노 및 디메틸아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; 및

- [53] R^2 는



또는



이고, 여기서, R^{d1} , R^{d2} , R^{d3} , R^{d4} , R^{e1} ,

R^{e2} , R^{e3} 및 R^{e4} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬 또는 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알콕시이다.

[54]

- [55] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 정신질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[56]

- [57] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 정신질환의 예방 또는 치료용 세로토닌, 노르에피네프린 및 도파민의 삼중 재흡수 억제제를 제공한다.

[58]

- [59] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 정신질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[60]

- [61] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품 조성물을 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 정신질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[62]

[63] 본 발명의 다른 측면은, 정신질환의 예방 또는 치료에 있어서의, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품 조성물의 용도를 제공한다.

[64]

발명의 효과

[65] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 세로토닌, 노르에피네프린 및 도파민의 삼중 재흡수 억제 효과가 우수한 바, 정신질환의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[66]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[67] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[68]

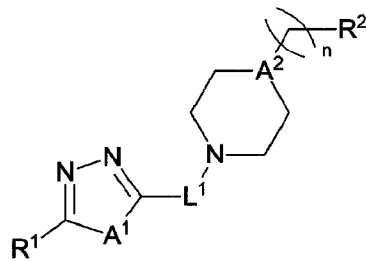
[69] 한편, 본 발명의 실시 형태는 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 이하 설명하는 실시 형태로 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 실시 형태는 당해 기술 분야에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 더욱 완전하게 설명하기 위해서 제공되는 것이다. 나아가, 명세서 전체에서 어떤 구성요소를 "포함"한다는 것은 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있다는 것을 의미한다.

[70]

[71] 본 발명의 일 측면은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[72] [화학식 1]

[73]



[74] 상기 화학식 1에서,

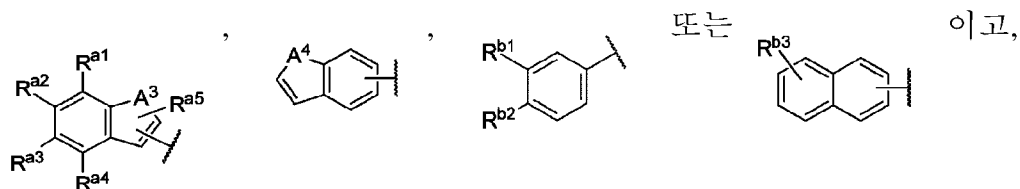
[75] n은 0 내지 5의 정수이고;

[76] A¹은 O, NH 또는 S이고;

[77] A²는 N 또는 CH이고;

[78] L¹은 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알킬렌 또는 C(=O)이고;

[79]

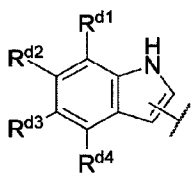
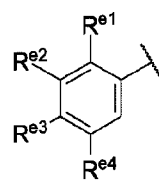


[80] 여기서, A³은 NH, O 또는 S이고, A⁴는 NH, O 또는 S이고,

[81] R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4} 및 R^{a5}는 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, CN, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀알킬, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀알콕시, -C(=O)OR^c, -C(=O)N(R^c)₂, 또는 -NR^cC(=O)R^c이거나, 또는 R^{a2} 및 R^{a3}는 이들이 결합된 탄소와 함께 O를 하나 이상 포함하는 5 또는 6원자의 헤테로사이클로알케닐을 형성하고,

[82] R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 수소, 할로젠, CN, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀알킬, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀알콕시, -C(=O)OR^c, -C(=O)N(R^c)₂, -NR^cC(=O)R^c 또는 페녹시이거나, 또는 R^{b1} 및 R^{b2}는 이들이 결합된 탄소와 함께 O를 하나 이상 포함하는 5 또는 6원자의 헤테로사이클로알케닐을 형성하고, R^{b3}는 수소, 히드록시, C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시이고,

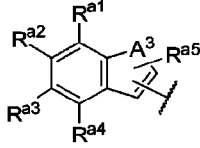
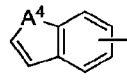
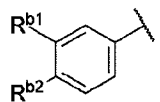
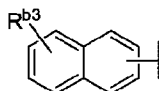
[83] R^c는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀알킬이고, 여기서 상기 치환된 알킬은 할로젠, 아미노, 메틸아미노 및 디메틸아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; 및

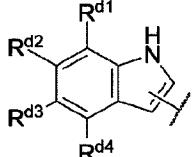
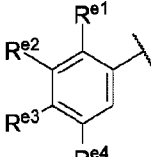
[84] R²는  또는  이고, 여기서, R^{d1}, R^{d2}, R^{d3}, R^{d4}, R^{e1},

R^{e2}, R^{e3} 및 R^{e4}는 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀알킬 또는 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀알콕시이다.

[85]

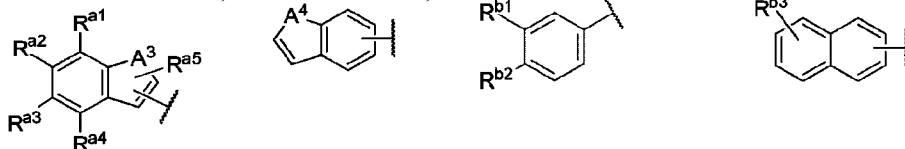
[86] 상기 화학식 1에서,

[87] R¹은 , , , 또는  이고,

- [88] 여기서, A^3 은 NH, O 또는 S이고, A^4 는 NH, O 또는 S이고,
- [89] R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} 및 R^{a5} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, CN, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알콕시, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)N(R^c)_2$, 또는 $-NR^cC(=O)R^c$ 이거나, 또는 R^{a2} 및 R^{a3} 는 이들이 결합된 탄소와 함께 O를 1 내지 2개 포함하는 5 또는 6원자의 헤테로사이클로알케닐을 형성하고,
- [90] R^{b1} 및 R^{b2} 는 독립적으로 수소, 할로젠, CN, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알콕시, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)N(R^c)_2$, $-NR^cC(=O)R^c$ 또는 페녹시 이거나, 또는 R^{b1} 및 R^{b2} 는 이들이 결합된 탄소와 함께 O를 1 내지 2개 포함하는 5 또는 6원자의 헤테로사이클로알케닐을 형성하고,
- [91] R^c 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬이고, 여기서 상기 치환된 알킬은 아미노, 메틸아미노 또는 디메틸아미노로 치환되고; 및
- [92] R^2 는  또는  이고, 여기서, R^{d1} , R^{d2} , R^{d3} , R^{d4} , R^{e1} ,

R^{e2} , R^{e3} 및 R^{e4} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬 또는 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알콕시이다.

- [93]
- [94] 상기 화학식 1에서,
- [95] n 은 0 내지 2의 정수이고;
- [96] A^1 은 O, NH 또는 S이고;
- [97] A^2 는 N 또는 CH이고;
- [98] L^1 은 CH_2 또는 $C(=O)$ 이고;
- [99] R^1 은

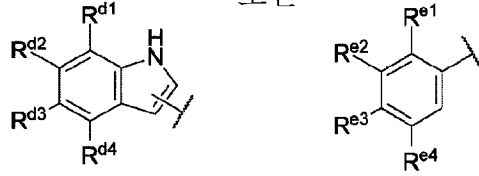


이고,

- [100] 여기서, A^3 은 NH, O 또는 S이고, A^4 는 NH, O 또는 S이고, R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} 및 R^{a5} 는 독립적으로 수소, F, Cl, OH, $-NH_2$, CN, 메틸, $-CF_3$, 메톡시, $-C(=O)OCH_3$ 또는 $-C(=O)OH$ 이고, R^{b1} 및 R^{b2} 는 독립적으로 수소 또는 메톡시이거나, 또는, R^{b1} 및 R^{b2}

는 이들이 결합된 탄소와 함께 1,3-디옥솔을 형성하고; 및

[101] R^2 는 또는 이고, 여기서, R^{d1} , R^{d2} , R^{d3} 및 R^{d4} 는



수소이고, R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} 및 R^{e4} 는 독립적으로 수소, Cl 또는 메톡시일 수 있다.

[102]

[103] 상기 화학식 1에서,

[104] n 은 0 또는 1이고;

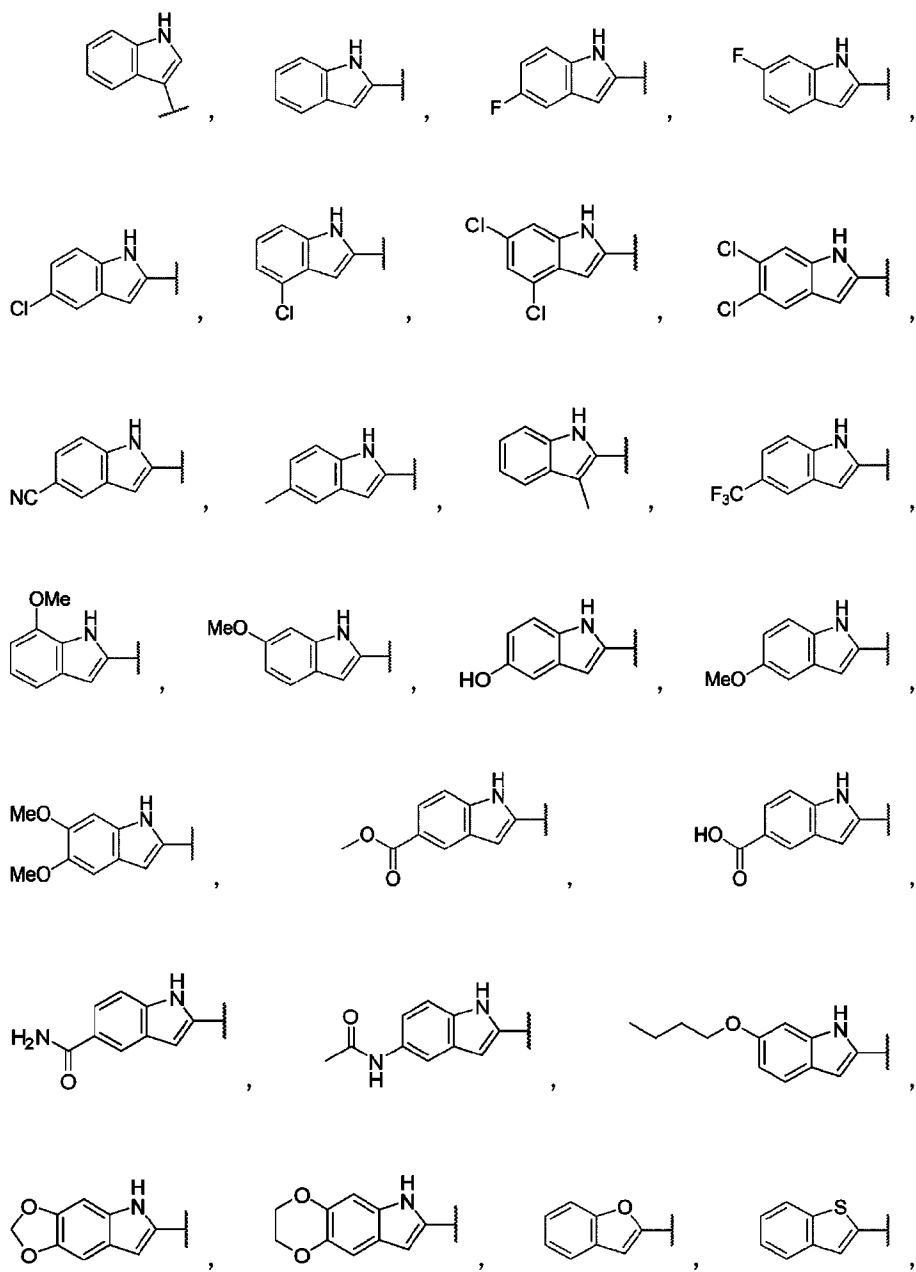
[105] A^1 은 O, NH 또는 S이고;

[106] A^2 은 N 또는 CH이고;

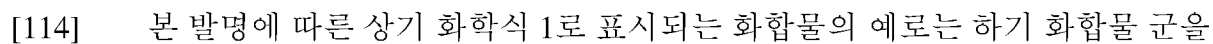
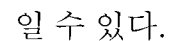
[107] L^1 은 CH_2 또는 $C(=O)$ 이고;

[108] R^1 은

[109]



이고; 및



들 수 있다:

- [115] <1> 2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌;
- [116] <2>
2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-플루오로-1H-인돌;
- [117] <3> 2-(5-((4-페닐피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌;
- [118] <4> 2-(5-((4-벤질피페라진-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌;
- [119] <5>
2-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌;
- [120] <6>
2-(5-((4-(4-메톡시벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌;
- [121] <7>
2-(5-((4-(4-클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌;
- [122] <8>
2-(5-((4-(3-클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌;
- [123] <9> 4-벤질-1-((5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;
- [124] <10> 4-벤질-1-((5-(4-메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;
- [125] <11> (4-벤질피페리딘-1-일)(5-(4-메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄온;
- [126] <12>
2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5,6-디메톡시-1H-인돌
;
- [127] <13>
2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-메톡시-1H-인돌;
- [128] <14>
2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-클로로-1H-인돌;
- [129] <15>
2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-메틸-1H-인돌;
- [130] <16>
2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-플루오로-1H-인돌;
- [131] <17>
2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-카보니트
릴;
- [132] <18>
2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-메톡시-1H-인돌;
- [133] <19>
2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-메톡시-1H-인돌;
- [134] <20> 메틸
2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-카복실레

- 이트;
- [135] <21> 4-벤질-1-((5-(나프탈렌-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;
- [136] <22> 3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌;
- [137] <23>
2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌;
- [138] <24>
2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-클로로-1H-인돌;
- [139] <25> 1-((5-(벤조퓨란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-4-벤질피페리딘;
- [140] <26> 1-((5-(벤조[b]티오펜-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-4-벤질피페리딘;
- [141] <27>
1-((5-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-4-벤질피페리딘;
- [142] <28>
2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-카복실릭
애시드;
- [143] <29>
2-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-플루
오로-1H-인돌;
- [144] <30>
2-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-메틸-
1H-인돌;
- [145] <31>
2-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5,6-디
메톡시-1H-인돌;
- [146] <32>
2-(5-((4-(1H-인돌-3-일)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-플루오로-
1H-인돌;
- [147] <33> 2-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-5-(1H-인돌-2-일)-1,3,4-옥사디아졸;
- [148] <34>
2-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-5-(1H-인돌-2-일)-1,3,4-옥사디아졸;
- [149] <35>
2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5,6-다이올;
- [150] <36>
3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-메톡시-1H-인돌;
- [151] <37>
3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-메톡시-1H-인돌;
- [152] <38>
3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-메틸-1H-인돌;

- [153] <39>
3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-메틸-1H-인돌;
- [154] <40>
3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-클로로-1H-인돌;
- [155] <41>
3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-클로로-1H-인돌;
- [156] <42> 메틸
3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-7-카복실레이트;
- [157] <43>
3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-아민;
- [158] <44>
3-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-메톡시-1H-인돌;
- [159] <45>
3-(5-((4-(3,4-다이클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-메톡시-1H-인돌;
- [160] <46> 4-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조나이트릴;
- [161] <47> 4-벤질-1-((5-(4-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;
- [162] <48> 4-벤질-1-((5-(3,4-디메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;
- [163] <49>
4-벤질-1-((5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;
- [164] <50>
4-벤질-1-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;
- [165] <51>
N-(4-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아세트아미드;
- [166] <52> 6-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)나프탈렌-2-올;
- [167] <53> 4-벤질-1-((5-(4-페녹시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;
- [168] <54>
4-벤질-1-((5-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;
- [169] <55>
4-벤질-1-((5-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;
- [170] <56>

- 3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-메톡시-1H-인돌;
- [171] <57>
2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-카복사미드;
- [172] <58>
4-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)벤조아미드;
- [173] <59>
3-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-메톡시-1H-인돌;
- [174] <60> 메틸
3-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-7-카복시레이트;
- [175] <61>
4-(3,4-디클로로벤질)-1-((5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;
- [176] <62>
4-(3,4-디클로로벤질)-1-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;
- [177] <63> 메틸
2-아미노-4-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조에이트;
- [178] <64>
2-(5-((4-벤질피페라진-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-플루오로-1H-인돌;
- [179] <65>
2-(5-((4-벤질피페라진-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-클로로-1H-인돌;
- [180] <66>
N-(2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-일)아세트아미드;
- [181] <67> 2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-올;
- [182] <68>
(4-벤질피페리딘-1-일)(5-(5-플루오르-1H-인돌-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄논;
- [183] <69>
2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-부톡시-1H-인돌;
- [184] <70>
2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-메틸-1H-인돌;
- [185] <71>
2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4,6-다이클로로-1H-인

- 돌;
- [186] <72>
2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5,6-다이클로로-1H-인돌;
- [187] <73>
6-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5H-[1,3]다이옥소로[4,5-f]인돌;
- [188] <74>
7-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,3-다이하드로-6H-[1,4]다이옥시노[2,3-f]인돌;
- [189] <75>
3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-플루오르-1H-인돌; 및
- [190] <76> 6-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌.
- [191]
- [192] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류 등과 같은 무독성 유기산, 트리플루오로아세트산, 아세테이트, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 디하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만텔레이트 등을 포함한다.

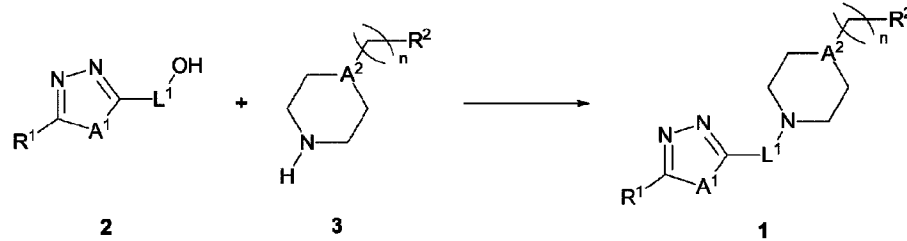
- [193] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.
- [194] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.
- [195] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 광학 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.
- [196]
- [197] 용어 "수화물(hydrate)"은 비공유적 분자간력(non-covalent intermolecular force)에 의해 결합된 화학양론적(stoichiometric) 또는 비화학양론적(non-stoichiometric) 량의 물을 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 수화물은 비공유적 분자간 힘으로 결합되는 화학양론적 또는 비화학양론적 량의 물을 포함할 수 있다. 상기 수화물은 1당량 이상, 바람직하게는, 1 당량 내지 5당량의 물을 함유할 수 있다. 이러한 수화물은 물 또는 물을 함유하는 용매로부터 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 결정화시켜 제조될 수 있다.
- [198]
- [199] 용어 "용매화물(solvate)"은 비공유적 분자간력에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 량의 용매를 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 그에 관한 바람직한 용매들로는 휘발성, 비독성, 및/또는 인간에게 투여되기에 적합한 용매들이 있다.
- [200]
- [201] 용어 "이성질체(isomer)"는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 구조적 또는 입체적으로 다른 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 이러한 이성질체에는 호변이성질체(tautomer) 등의 구조 이성질체와, 비대칭 탄소 중심을 가지는 R 또는 S 이성체, 기하이성질체(트랜스, 시스) 등의 입체 이성질체, 광학 이성질체(enantiomer)가 모두 포함된다. 이들 모든 이성체 및 그것의 혼합물들 역시 본 발명의 범위에 포함된다.
- [202]
- [203] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 반응식 1에 나타난 바와

같이,

[204] 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제조방법에 따라 제조할 수 있다.

[205] [반응식 1]

[206]



[207] 상기 반응식 1에서,

[208] R^1 , R^2 , A^1 , A^2 , L^1 및 n 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[209]

[210] 상기 반응식 1의 제조방법은 구체적으로, 화학식 2로 표시되는 화합물의 하이드록시와 화학식 3으로 표시되는 화합물의 아민이 미츠노부 조건하에 탈수반응을 통해 화학식 1로 표시되는 화합물이 제조되는 방법이다. 상기 제조방법은 당업자에게 널리 알려진 반응조건을 사용할 수 있으며, 본원 발명의 실시예에 따라 제조할 수 있으나, 이는 일례일 뿐, 이에 한정되는 것은 아니다.

[211]

[212] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 정신질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[213] 상기 화합물은 세로토닌, 노르에피네프린 및 도파민의 재흡수를 억제할 수 있다.

[214] 상기 정신질환은 신경성 폭식증, 기분 장애, 우울증, 비정형 우울증, 통증에 부차적인 우울증, 주우울성 장애, 기분 저하 장애, 양극성 장애, 제I형 양극성 장애, 제II형 양극성 장애, 순환성 기분 장애, 일반적인 의학적 상태로 인한 기분 장애, 물질 유도된 기분 장애, 가성 치매, 갠저 증후군, 강박 장애, 공황 장애, 광장 공포증이 없는 공황 장애, 광장 공포증이 있는 공황 장애, 공황 장애 이력이 없는 광장 공포증, 공황발작, 기억력 결핍, 기억력 손실, 주의력 결핍 과다행동 장애, 비만, 불안, 범불안 장애, 식이 장애, 파킨슨병, 파킨슨증, 치매, 노화 치매, 노인성 치매, 알츠하이머병, 다운 증후군, 후천성 면역결핍증 치매 복합증, 노화시 기억력 기능장애, 특정 공포증, 사회 공포증, 사회 불안 장애, 외상 후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애, 만성 스트레스 장애, 약물중독, 약물남용, 약물남용 경향, 코카인 남용, 니코틴 남용, 담배 남용, 알콜 습관성 중독, 알콜 중독, 병적 도박, 중독 물질의 사용 중단에 의한 금단 증후군, 통증, 만성 통증, 염증성 통증,

신경병증성 통증, 당뇨병 신경병 통증, 편두통, 긴장형 두통, 만성 긴장형 두통, 우울증 관련 통증, 섬유근육통, 관절염, 골관절염, 류마티스 관절염, 등 통증, 암 통증, 과민성 대장 통증, 과민성 대장 증후군, 수술후 통증, 유방절제술후 통증 증후군(PMPS), 뇌졸중후 통증, 약물 유도된 신경병증, 당뇨병 신경병증, 교감신경계에 의해 유지되는 통증, 삼차 신경통, 치통, 안면근 통증, 환상지 통증, 거식증, 생리전 증후군, 생리전 불쾌 장애, 말기 황체기 증후군, 외상 후 증후군, 만성 피로 증후군, 지속 식물 상태, 요실금, 복압성 요실금, 절박 요실금, 야간 요실금, 성기능 장애, 조루증, 발기 어려움, 발기 기능장애, 조기 여성 오르가즘, 하지 불안 증후군, 주기성 사지 운동 장애, 식이 장애, 신경성 식욕 부진, 수면 장애, 전반 발달 장애, 자폐증, 아스퍼거 장애, 레트 장애, 소아기 붕괴성 장애, 학습 장애, 운동 능력 장애, 함구증, 발모광, 기면증, 뇌졸중후 우울증, 뇌졸중 유도된 뇌손상, 뇌졸중 유도된 신경 손상, 투렛 증후군, 귀울림, 틱 장애, 신체 이형 장애, 적대적 반항 장애 및 뇌졸중후 장애로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.

[215]

[216] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 세로토닌, 노르에피네프린 및 도파민의 재흡수 억제 효과가 우수한 바, 정신질환의 치료에 유용하게 사용될 수 있다(실험예 1 및 표 13 참조).

[217]

[218] 본 발명에 따른 상기 약학적 조성물에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 보다 바람직하게는 비경구 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등 이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

[219]

[220] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있다. 제제화할

경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등 이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

[221]

[222] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등 이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

[223]

[224] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.

[225]

이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및

기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

[226]

[227] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘 등과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 등과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

[228]

[229] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 정신질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나, 다른 사용중인 치료제와 병용투여하여 사용할 수 있다.

[230]

[231] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 정신질환의 예방 또는 치료용 세로토닌, 노르에피네프린 및 도파민의 삼중 재흡수 억제제를 제공한다.

[232]

[233] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 정신질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[234]

[235] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품 조성물을 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 정신질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[236]

[237] 본 발명의 다른 측면은, 정신질환의 예방 또는 치료에 있어서의, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품 조성물의 용도를 제공한다.

[238]

발명의 실시를 위한 형태

[239] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.

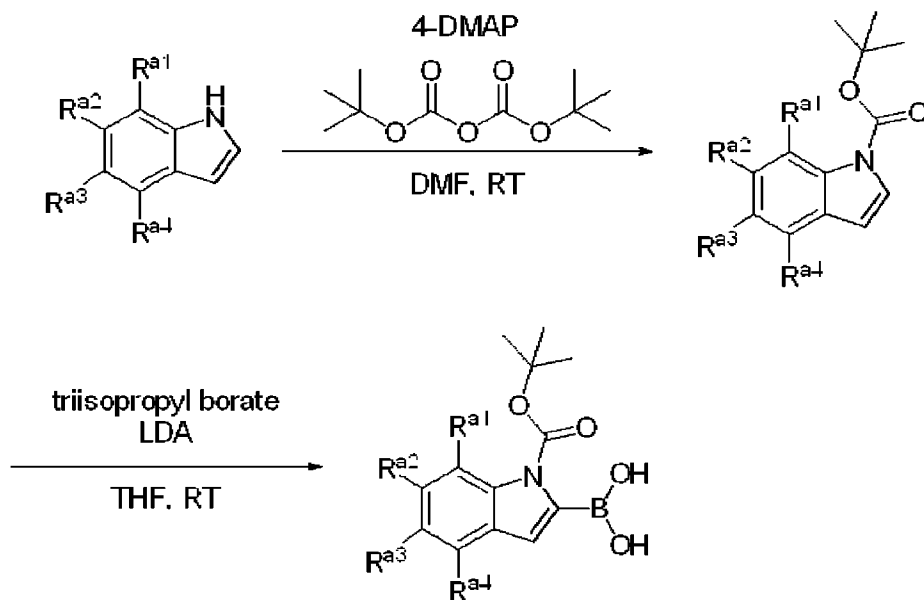
[240] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.

[241]

[242] <제조예 1> 보론산의 제조

[243] [반응식 2]

[244]



[245] 상기 반응식 2에서,

[246] R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} 및 R^{a5} 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[247]

[248] 단계 1 : 인돌(1eq)과 N,N-다이메틸피리딘-4-아민 (DMAP) (2 내지 4 mol %)를 DMF에 용해시킨 후, 0°C에서 디-tert-부틸 다이카보네이트(Boc 무수물) (1.5 eq)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 물을 적가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 순서대로 H_2O , 브라인으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하여 boc-인돌을 수득하였다.

[249]

[250] 단계 2 : 단계 1에서 합성한 boc-인돌 (1 eq)을 무수 테트라하이드로퓨란 (THF)에 용해 후, 질소 기류하에서 트라이아이소프로필 보레이트 (1.5 eq)를 적가하였다. 반응물을 0°C로 냉각 후, 리튬 다이아이소프로필아마이드 2M 솔루션 (LDA 2.0 M solution in n-heptane/ethylbenzene/THF) (1.25 eq)을 15분 동안 천천히 적가하였다. 반응물을 0°C에서 반응이 종결될 때까지 교반하였고, 반응 종결 후, 1N HCl를 적가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 순서대로 H_2O , 브라인으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를

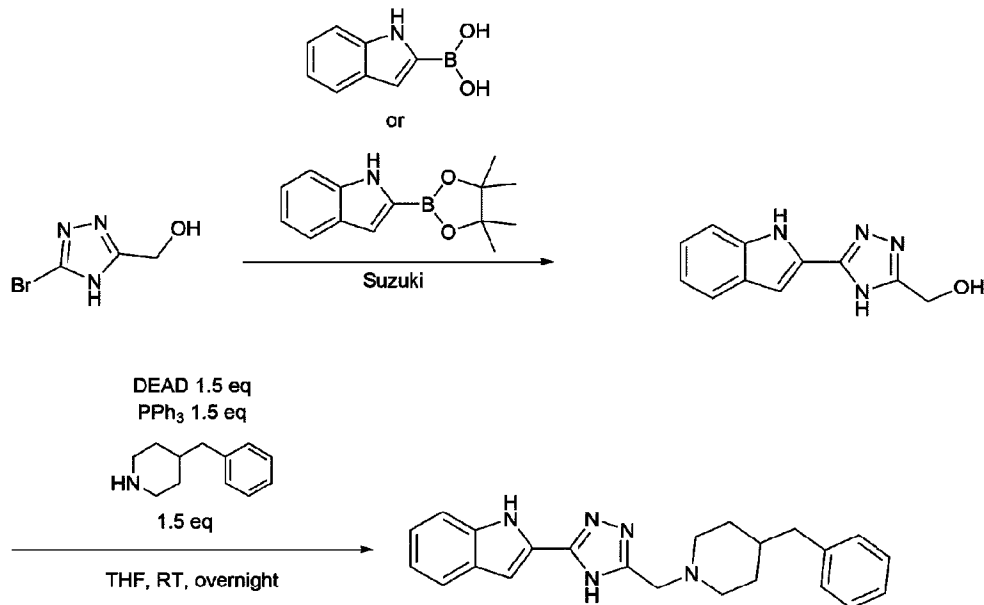
제거하였다. 이후, 에틸아세테이트와 헥세인을 이용한 고체화를 통해 보론산을 수득하였다.

[251]

[252] <실시예 1>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌의 제조

[253]



[254] 단계 1 : 마이크로 웨이브 바이알에 3-브로모-1H-1,2,4-트리아졸-5-일 메탄올 (1 eq), 인돌-2 보론산 피나콜에스터(또는 인돌-2 보론산) (1.1 eq)를 넣고 1,4-다이옥산:물 (4:1)에 용해시킨 후, 촉매 Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (10 mol %), K₂CO₃ (3 eq)를 실온에서 적가하고, 5분간 교반하였다. 반응 혼합물을 바이오타지 마이크로웨이브로 100°C에서 1.5시간 동안 반응시켰다. 반응 종결 후, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 (5-(1H-인돌-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일) 메탄올을 수득하였다.

[255]

[256] 단계 2 : 단계 1에서 합성된 (5-(1H-인돌-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일) (1 eq), 4-벤질 피페리딘 (1.5 eq) 및 트라이페닐포스핀(1.5 eq)을 0°C에서 테트라하이드로퓨란 (THF)에 용해시킨 후, 디에틸 아조디카르복실레이트 용액 (DEAD) (1.5 eq)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 질소 기류 하에서 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 실시예 1의 화합물을 수득하였다.

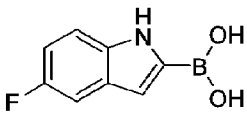
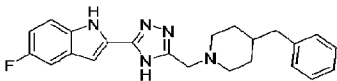
[257]

[258] 실시예 1과 동일한 방법을 사용하되, 단계 1에서 인돌-2 보론산 피나콜에스터(또는 인돌-2 보론산) 대신 하기 표 1에 나열된 R을 사용하여 실시예 2의 화합물을 수득하였다.

[259]

[260] [표 1]

[261]

실시예	R	구조
2		

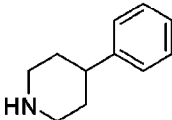
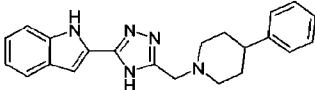
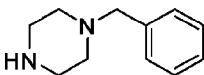
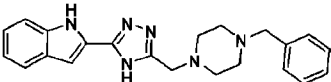
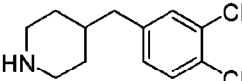
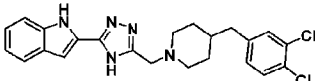
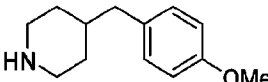
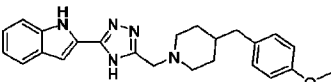
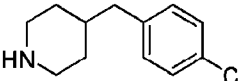
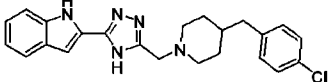
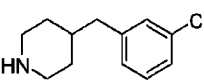
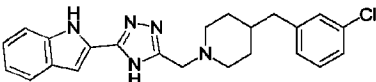
[262]

[263] 실시예 1과 동일한 방법을 사용하되, 단계 2에서 4-벤질 피페리딘 대신 하기 표 2에 나열된 R을 사용하여 실시예 3 내지 실시예 8의 화합물을 수득하였다.

[264]

[265] [표 2]

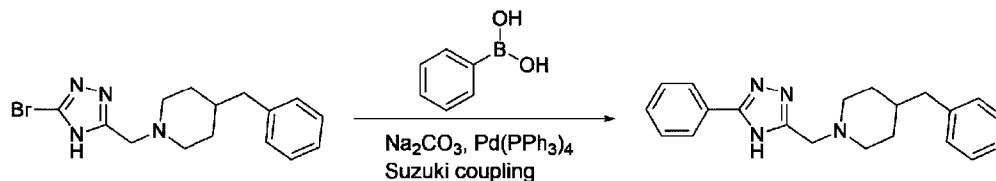
[266]

실시예	R	구조
3		
4		
5		
6		
7	 free form	
8	 free form	

[267]

[268] <실시예 9> 4-벤질-1-((5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘의 제조

[269]



[270] 마이크로 웨이브 바이알에 합성된

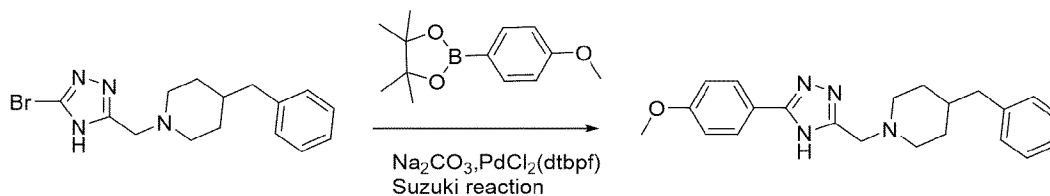
4-벤질-1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸) 피페리딘 (1 eq), 페닐보론산 (1.3 eq), Na_2CO_3 (4 eq) 및 촉매 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.5 eq)를 DME에 용해시킨 후, 반응 혼합물을 바이오타지 마이크로웨이브로 130°C 에서 3시간 동안 반응시켰다. 반응 종결 후, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H_2O , 브라인으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 실시예 9의 화합물을 수득하였다.

[271]

[272] <실시예 10>

4-벤질-1-((5-(4-메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘의 제조

[273]



[274] 마이크로 웨이브 바이알에 합성된

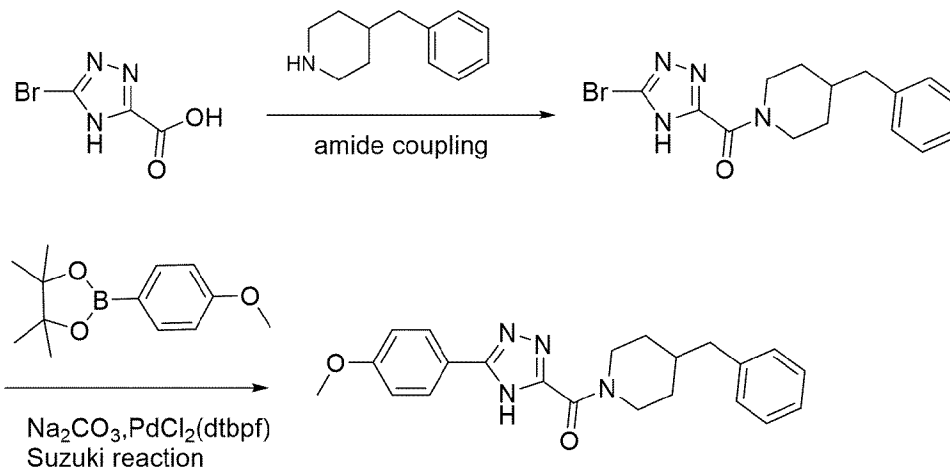
4-벤질-1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸) 피페리딘 (1 eq), 2-(4-메톡시페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로레인 (1.3eq), Na_2CO_3 (5 eq) 및 촉매 $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (0.1 eq)를 4-다이옥산:물 (3:1)에 용해시킨 후, 반응 혼합물을 바이오타지 마이크로웨이브로 130°C 에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 종결 후, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H_2O , 브라인으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 실시예 10의 화합물을 수득하였다.

[275]

[276] <실시예 11>

(4-벤질피페리딘-1-일)(5-(4-메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄온의 제조

[277]



[278] 단계 1 : 5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복실산 (96 mg, 0.5 mmol, 1 eq)을 DMF에 용해시킨 후, DIPEA (175 μ l, 1.000 mmol, 2 eq), HATU (285 mg, 0.750 mmol, 1.5 eq) 및 4-벤질피페리딘 (105 μ l, 0.600 mmol, 1.2 eq)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 (4-벤질피페리딘-1-일)(5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄온 화합물을 수득하였다.

[279]

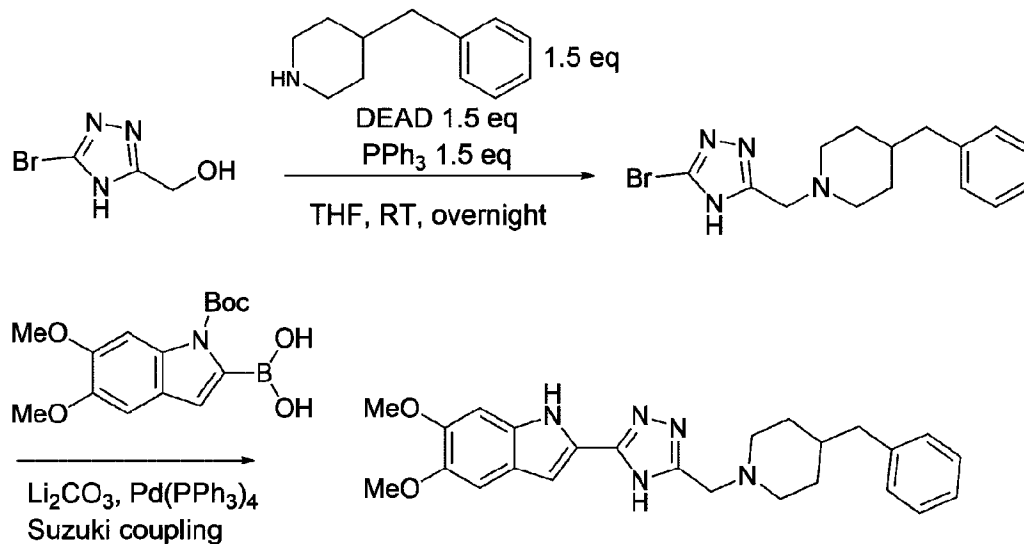
[280] 단계 2: 마이크로 웨이브 바이알에 단계 1에서 합성된 (4-벤질피페리딘-1-일)(5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄온 (1 eq), 2-(4-메톡시페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로레인 (1.3 eq), Na₂CO₃ (5 eq) 및 촉매 PdCl₂(dtbpf) (0.1 eq)을 4-다이옥산에 용해시킨 후, 반응 혼합물을 바이오타지 마이크로웨이브로 130°C에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 종결 후, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 실시예 11의 화합물을 수득하였다.

[281]

[282] <실시예 12>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5,6-디메톡시-1H-인돌의 제조

[283]



[284] 단계 1 : (5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 (500 mg, 2.81 mmol, 1 eq)과 4-벤질 피페리딘 (0.741 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq) 및 트라이페닐포스핀(1.105 g, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 0°C에서 테트라하이드로퓨란 (THF)에 용해시킨 후, 디에틸 아조디카르복실레이트 용액 (DEAD) (1.911 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 질소 기류 하에서 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 4-벤질-1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸) 피페리딘 화합물을 수득하였다.

[285]

[286] 단계 2 : 마이크로 웨이브 바이알에 단계 1에서 합성된 4-벤질-1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸) 피페리딘 (1 eq), (1-(tert-부톡시카보닐)-5,6-다이메톡시-1H-인돌-2-일)보론산 (1.3 eq), Li₂CO₃ (2 eq) 및 촉매 Pd(Ph₃P)₄ (0.1 eq)를 4-다이옥산:물 (3:1)에 용해시킨 후, 반응 혼합물을 바이오타지 마이크로웨이브로 130°C에서 30분 동안 반응시켰다. 반응 종결 후, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 실시예 12의 화합물을 수득하였다.

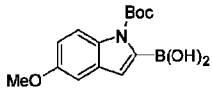
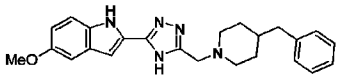
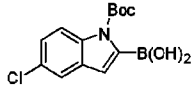
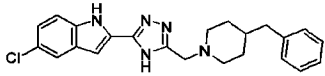
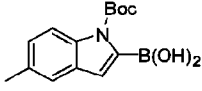
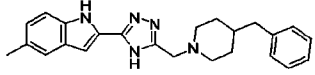
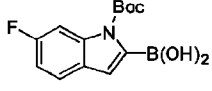
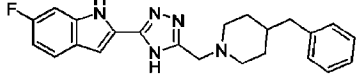
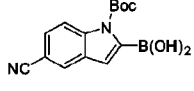
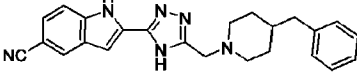
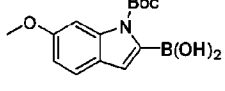
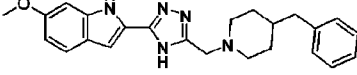
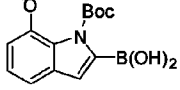
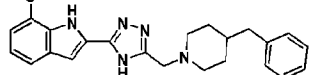
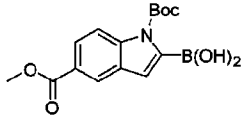
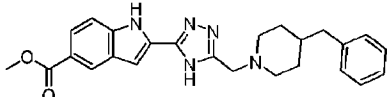
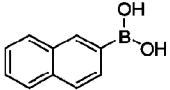
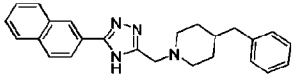
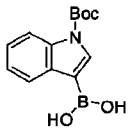
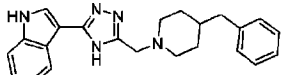
[287]

[288] 실시예 12와 동일한 방법을 사용하되, 단계 2에서 (1-(tert-부톡시카보닐)-5,6-다이메톡시-1H-인돌-2-일)보론산 대신 하기 표 3에 나열된 R을 사용하여 실시예 13 내지 실시예 27의 화합물을 수득하였다.

[289]

[290] [표 3]

[291]

실시예	R	구조
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		

[292]

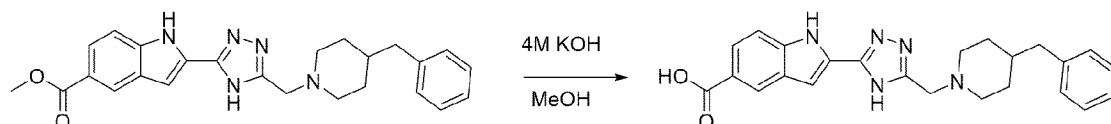
23		
24		
25		
26		
27		

[293]

[294] <실시예 28>

**2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-카복실릭
애시드의 제조**

[295]



[296]

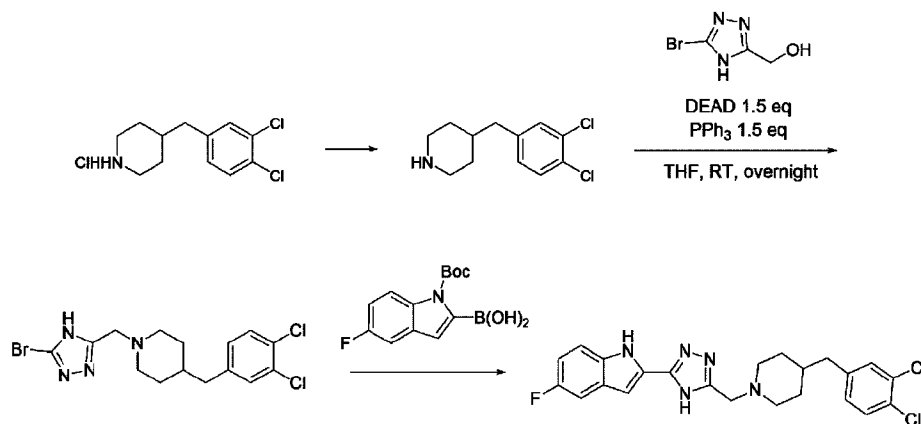
실시예 20의 메틸 2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트 (1 eq)를 메탄올에 용해시킨 후, 4M 포타슘하이드록시드 수용액 (150 eq, 과량)을 적가하여 실온에서 12시간 동안 반응시켰다. 반응 종결 후, 1M 염산 수용액으로 중화시키고 디클로로메탄으로 추출, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여, 흰색 고체 형태인 실시예 28의 화합물을 수득하였다.

[297]

[298] <실시예 29>

2-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-플루오로-1H-인돌의 제조

[299]



[300] 단계 1 : 4-(3,4-다이클로로벤질)피페리딘 HCl 염을 디클로로메탄에 용해시킨 후, 6 M NaOH 수용액으로 세정하여 pH를 12 이상으로 맞추어 주었다. 유기층 용매를 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하여 4-(3,4-다이클로로벤질)피페리딘을 수득하였다.

[301]

[302] 단계 2 : (5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 (500 mg, 2.81 mmol, 1 eq), 단계 1에서 얻은 4-(3,4-다이클로로벤질)피페리딘 (892 mg, 3.65 mmol, 1.3 eq) 및 트라이페닐포스핀(1.105 g, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 0°C에서 테트라하이드로퓨란 (THF)에 용해시킨 후, 디에틸 아조디카르복실레이트 용액 (DEAD) (1.911 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 질소 기류 하에서 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-4-(3,4-다이클로로벤질) 피페리딘 화합물을 수득하였다.

[303]

[304] 단계 3 : 마이크로 웨이브 바이알에 단계 1에서 합성된 1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-4-(3,4-다이클로로벤질) 피페리딘 (1 eq), (1-(tert-부톡시카보닐)-5-플루오로-1H-인돌-2-일)보론산 (1.3 eq), Li₂CO₃ (2 eq) 및 촉매 Pd(Ph₃P)₄ (0.1 eq)를 4-다이옥산:물 (3:1)에 용해시킨 후, 반응 혼합물을 바이오타지 마이크로웨이브로 130°C에서 30분 동안 반응시켰다. 반응 종결 후, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 실시예 29의 화합물을 수득하였다.

[305]

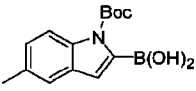
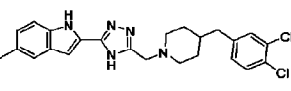
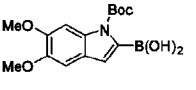
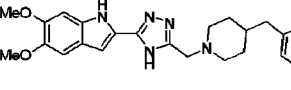
[306] 실시예 29과 동일한 방법을 사용하되 (1-(tert-부톡시카보닐)-5-플루오로-1H-

인돌-2-일)보론산 대신 하기 표 4에 나열된 R을 사용하여 실시예 30 및 실시예 31의 화합물을 수득하였다.

[307]

[308] [표 4]

[309]

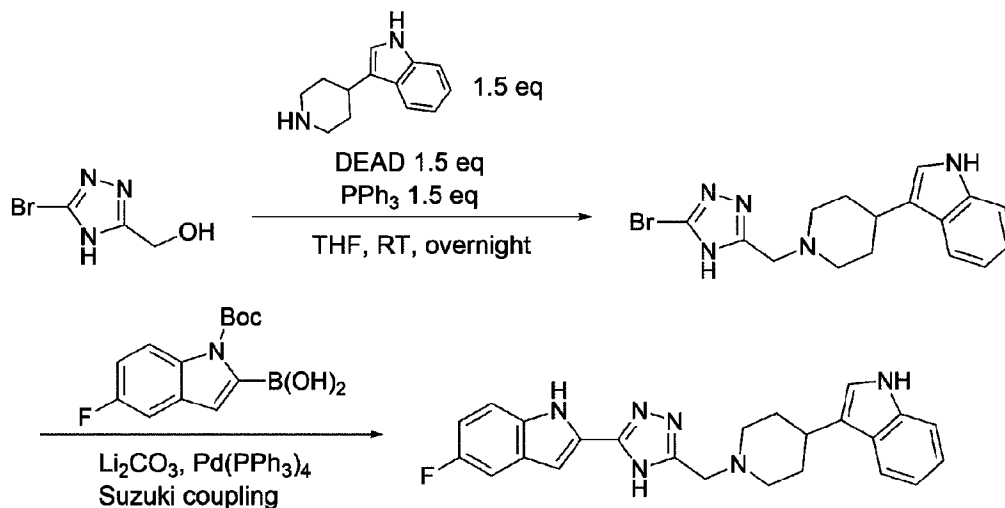
실시예	R	구조
30		
31		

[310]

[311] <실시예 32>

2-(5-((4-(1H-인돌-3-일)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-플루오로-1H-인돌의 제조

[312]



[313] 단계 1 : (5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 (100 mg, 0.562 mmol, 1 eq), 3-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (146 mg, 0.730 mmol, 1.3 eq) 및 트라이페닐포스핀 (221 mg, 0.843 mmol, 1.5 eq)을 0°C에서 테트라하이드로퓨란 (THF)에 용해시킨 후, 디에틸 아조디카르복실레이트 용액 (DEAD) (0.367 ml, 0.843 mmol, 1.5 eq)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 질소 기류 하에서 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 3-(1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 화합물을 수득하였다.

[314]

[315] 단계 2 : 마이크로 웨이브 바이알에 단계 1에서 합성된

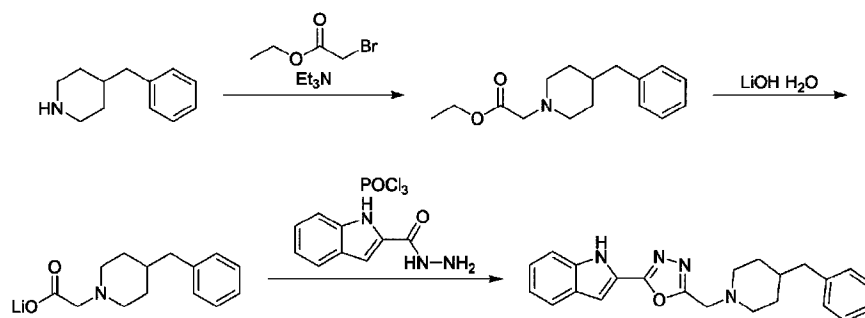
3-(1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (1 eq), (1-(tert-부톡시카르보닐)-5-플루오로-1H-인돌-2-일)보론산 (1.3 eq), Li_2CO_3 (2 eq) 및 촉매 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.1 eq)를 4-다이옥산:물 (3:1)에 용해시킨 후, 반응 혼합물을 바이오타지 마이크로웨이브로 130°C 에서 30분 동안 반응시켰다. 반응 종결 후, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H_2O , 브라인으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 실시예 32의 화합물을 수득하였다.

[316]

[317] <실시예 33>

2-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-5-(1H-인돌-2-일)-1,3,4-옥사디아졸의 제조

[318]



[319] 단계 1 : 4-벤질피페리딘 (0.502 ml, 2.85 mmol), 에틸 2-브로모아세테이트 (0.475 ml, 4.28 mmol) 및 트리아에틸아민 (0.390 ml, 2.85 mmol)을 톨루엔에 용해시킨 후, 반응물을 80°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 물을 적가하였다. 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층을 순서대로 H_2O , 브라인으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 에틸 2-(4-벤질피페리딘-1-일)아세테이트를 수득하였다.

[320]

[321] 단계 2 : 단계 1에서 합성한 에틸 2-(4-벤질피페리딘-1-일)아세테이트 (0.4 g, 1.530 mmol)를 테트라하이드로퓨란 (THF) : 물 (1:1)에 용해시킨 후, 반응물을 0°C 로 냉각시켰다. 0°C 에서 수산화 리튬 수화물 (0.071 g, 1.684 mmol)를 적가하였고, 30분 동안 교반하였다. 후에, 반응물을 상온으로 올려 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 에틸아세테이트를 적가하여 추출하고, 감압 하에서 용매 및 물층을 제거하였다. 수득한 리튬 2-(4-벤질피페리딘-1-일)아세테이트를 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

[322]

[323] 단계 3 : 1H-인돌-2-카보하이드라자이드 (0.285 mmol) 및 리튬 리튬

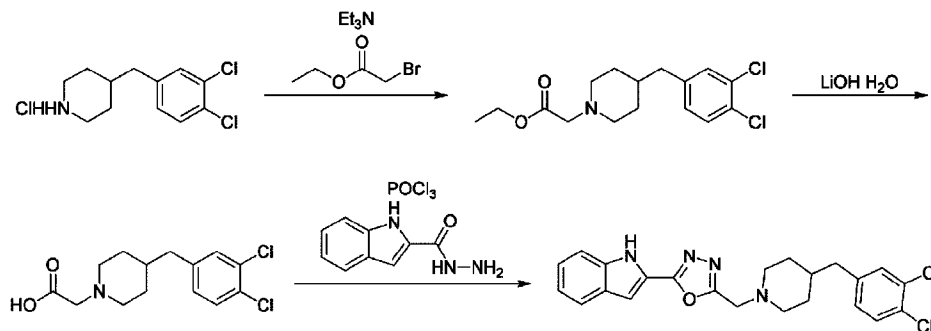
2-(4-벤질피페리딘-1-일)아세테이트 (0.314 mmol)를 POCl_3 (2 M)에 용해시킨 후, 110°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 얼음물을 적가하여 10분간 교반하였다. 에틸아세테이트를 적가하여 추출하고, 유기층을 순서대로 H_2O , 브라인으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 실시예 33의 화합물을 수득하였다.

[324]

[325] <실시예 34>

2-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-5-(1H-인돌-2-일)-1,3,4-옥사디아졸의 제조

[326]



[327] 단계 1 : 4-(3,4-다이클로로벤질)피페리딘 HCl 염 (0.3 g, 1.069 mmol), 에틸 2-브로모아세테이트 (0.178 ml, 1.604 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.146 ml, 1.069 mmol)을 톨루엔에 용해시킨 후, 반응물을 80°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 물을 적가하였다. 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층을 순서대로 H_2O , 브라인으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 에틸 2-(4-(3,4-다이클로로벤질)피페리딘-1-일)아세테이트를 수득하였다.

[328]

[329] 단계 2 : 단계 1에서 합성한 에틸 2-(4-(3,4-다이클로로벤질)피페리딘-1-일)아세테이트를 (0.17 g, 0.515 mmol)를 테트라하이드로퓨란 (THF) : 물 (1:1)에 용해시킨 후, 반응물을 0°C 로 냉각시켰다. 0°C 에서 수산화 리튬 수화물 (0.024 g, 0.566 mmol)를 적가하였고, 30분 동안 교반하였다. 후에, 반응물을 상온으로 올려 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 에틸아세테이트를 적가하여 추출하고, 감압 하에서 용매 및 물층을 제거하였다. 수득한 2-(4-(3,4-다이클로로벤질)피페리딘-1-일)아세트산을 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

[330]

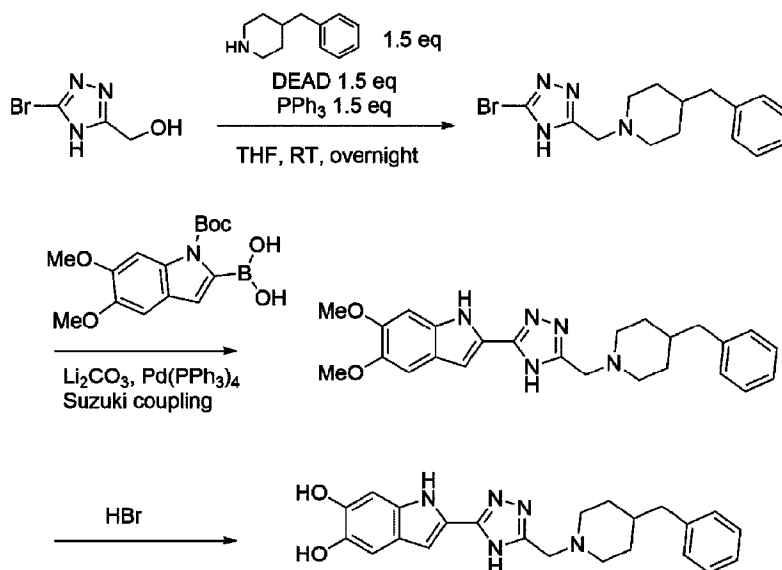
[331] 단계 3 : 1H-인돌-2-카보하이드라자이드 (0.285 mmol) 및 2-(4-(3,4-다이클로로벤질)피페리딘-1-일)아세트산 (0.314 mmol)를 POCl_3 (2

M)에 용해시킨 후, 110°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 얼음물을 적가하여 10분간 교반하였다. 에틸아세테이트를 적가하여 추출하고 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 실시예 34의 화합물을 수득하였다.

[332]

[333] <실시예 35> 2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5,6-다이올의 제조

[334]



[335] 단계 1 : (5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 (500 mg, 2.81 mmol, 1 eq), 4-벤질 피페리딘 (0.741 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq) 및 트라이페닐포스핀 (1.105 g, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 0°C에서 테트라하이드로퓨란 (THF)에 용해시킨 후, 디에틸 아조디카르복실레이트 용액 (DEAD) (1.911 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 질소 기류 하에서 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 4-벤질-1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸) 피페리딘 화합물을 수득하였다.

[336]

[337] 단계 2 : 마이크로 웨이브 바이알에 단계 1에서 합성된 4-벤질-1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸) 피페리딘 (1eq), (1-(tert-부톡시카보닐)-5,6-다이메톡시-1H-인돌-2-일)보론산 (1.3eq), Li₂CO₃ (2 eq) 및 촉매 Pd(Ph₃P)₄ (0.2 eq)를 4-다이옥산:물 (3:1)에 용해시킨 후, 반응 혼합물을 바이오타지 마이크로웨이브로 160°C에서 30분 동안 반응시켰다. 반응물에

(1-(tert-부톡시카보닐)-5,6-다이메톡시-1H-인돌-2-일)보론산 (1.3 eq), Li_2CO_3 (2 eq) 및 촉매 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.2 eq)를 다시 한 번 더 적가 후, 바이오타지 마이크로웨이브로 160°C에서 30분 동안 반응시켰다. 반응 종결 후, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H_2O , 브라인으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5,6-디메톡시-1H-인돌을 수득하였다.

[338]

[339] 단계 3 : 단계 2에서 합성된

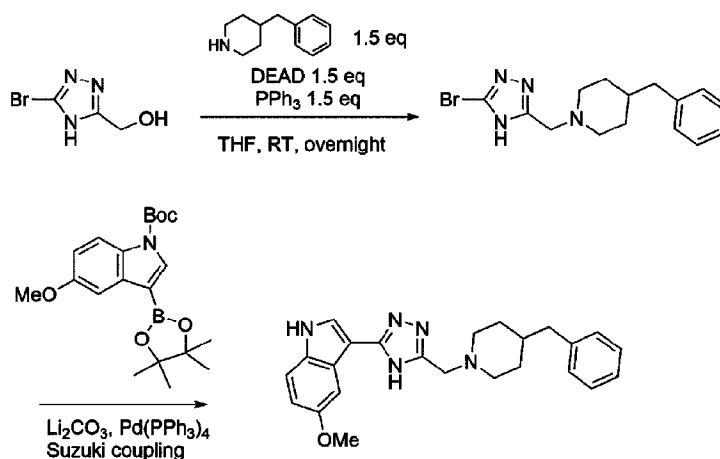
2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5,6-디메톡시-1H-인돌 (1 eq)을 아세트산에 용해시킨 후, 브로민산 수소 (아세트산 솔루션)(30 eq)를 상온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 하에서 용매를 제거하였고, 에틸 아세테이트 및 테트라하이드로퓨란(THF) 혼합 용매에 용해시켰다. 포화 NaHCO_3 수용액을 적가한 후, DCM으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H_2O , 브라인으로 세정하였다. 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. MPLC, Prep HPLC로 분리 및 정제하여 실시예 35의 화합물을 수득하였다.

[340]

[341] <실시예 36>

3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-메톡시-1H-인돌의 제조

[342]



[343] 단계 1 : (5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 (500 mg, 2.81 mmol, 1 eq), 4-벤질 피페리딘 (0.741 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq) 및 트라이페닐포스핀(1.105 g, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 0°C에서 테트라하이드로퓨란 (THF)에 용해시킨 후, 디에틸 아조디카르복실레이트 용액 (DEAD) (1.911 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 적가하였다.

반응물을 실온에서 12시간 동안 질소 기류 하에서 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 4-벤질-1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸) 피페리딘 화합물을 수득하였다.

[344]

[345] 단계 2 : 마이크로 웨이브 바이알에 단계 1에서 합성된 4-벤질-1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸) 피페리딘 (1 eq), tert-부틸 5-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-1-카복실레이트 (1.3 eq), Li₂CO₃ (2 eq) 및 촉매 Pd(Ph₃P)₄ (0.2 eq)를 4-다이옥산:물 (3:1)에 용해시킨 후, 반응 혼합물을 바이오타지 마이크로웨이브로 160°C에서 30분 동안 반응시켰다. 반응 종결 후, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC, Prep HPLC로 분리 및 정제하여 실시예 36의 화합물을 수득하였다.

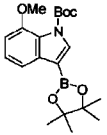
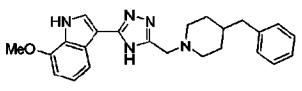
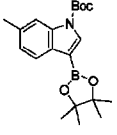
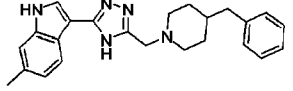
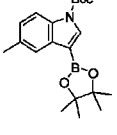
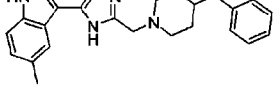
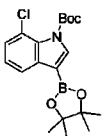
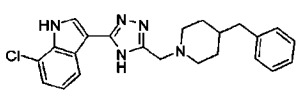
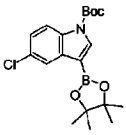
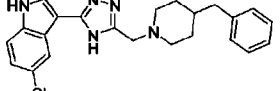
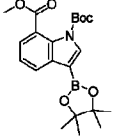
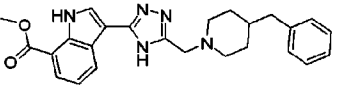
[346]

[347] 실시예 36과 동일한 방법을 사용하되, 단계 2에서 tert-부틸 5-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-1-카복실레이트 대신 하기 표 5에 나열된 R을 사용하여 실시예 37 내지 실시예 42의 화합물을 수득하였다.

[348]

[349] [표 5]

[350]

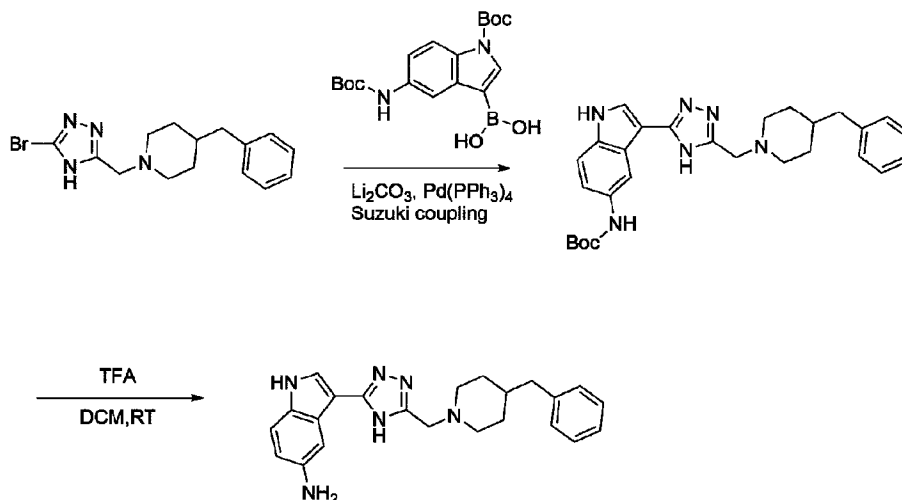
실시예	R	실시예 화학구조
37		
38		
39		
40		
41		
42		

[351]

[352] <실시예 43>

3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-아민의 제조

[353]



[354] 단계 1 : 마이크로 웨이브 바이알에 합성된

4-벤질-1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸) 피페리딘 (1 eq), (1-(tert-부톡시카보닐)-5-((tert-부톡시카보닐)아미노)-1H-인돌-3-일)보론산 (1.3 eq), Li_2CO_3 (2 eq) 및 촉매 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.2 eq)를 4-다이옥산:물 (3:1)에 용해시킨 후, 반응 혼합물을 바이오타지 마이크로웨이브로 160°C에서 30분 동안 반응시켰다. 반응 종결 후, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H_2O , 브라인으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC, Prep HPLC로 분리 및 정제하여 tert-부틸 (3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-일)카바메이트를 수득하였다.

[355]

[356] 단계 2 : 단계 1에서 합성한 tert-부틸

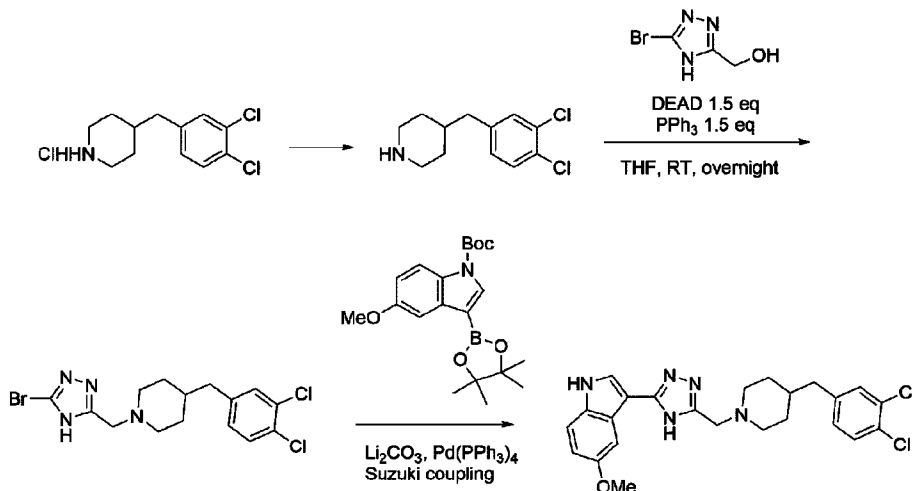
(3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-일)카바메이트 (1 eq)를 DCM에 용해시킨 후, 과량의 TFA (50 eq)를 적가하여 실온에서 3시간 동안 반응시켰다. 반응 종결 후, 과포화 탄산 나트륨 수용액을 사용해 중화를 시켰고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 Prep HPLC로 분리 및 정제하여, 흰색 고체 형태인 실시예 43의 화합물을 수득하였다.

[357]

[358] <실시예 44>

3-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-메톡시-1H-인돌의 제조

[359]



[360] 단계 1 : 4-(3,4-다이클로로벤질)피페리딘 HCl 염을 디클로로메탄에 용해시킨 후, 6M NaOH 수용액으로 세정하여 pH를 12 이상으로 맞추어 주었다. 유기층 용매를 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하여 4-(3,4-다이클로로벤질)피페리딘을 수득하였다.

[361]

[362] 단계 2 : (5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 (500 mg, 2.81 mmol, 1 eq), 단계 1에서 얻은 4-(3,4-다이클로로벤질)피페리딘 (892 mg, 3.65 mmol, 1.3 eq) 및 트라이페닐포스핀(1.105 g, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 0°C에서 테트라하이드로퓨란 (THF)에 용해시킨 후, 디에틸 아조디카르복실레이트 용액 (DEAD) (1.911 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 질소 기류 하에서 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H_2O , 브라인으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-4-(3,4-다이클로로벤질) 피페리딘 화합물을 수득하였다.

[363]

[364] 단계 3 : 마이크로 웨이브 바이알에 단계 1에서 합성된 1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-4-(3,4-다이클로로벤질) 피페리딘 (1 eq), tert-부틸 5-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-1-카복시레이트 (1.3 eq), Li_2CO_3 (2 eq) 및 촉매 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.2 eq)를 4-다이옥산:물 (3:1)에 용해시킨 후, 반응 혼합물을 바이오타지 마이크로웨이브로 160°C에서 30분 동안 반응시켰다. 반응 종결 후, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H_2O , 브라인으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를

제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC, Prep HPLC로 분리 및 정제하여 실시예 44의 화합물을 수득하였다.

[365]

[366]

실시예 44와 동일한 방법을 사용하되 *tert*-부틸 5-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-1-카복시레이트 대신 하기 표 6에 나열된 R을 사용하여 실시예 45의 화합물을 수득하였다.

[367]

[368]

[표 6]

[369]

실시예	R	실시예 화학구조
45		

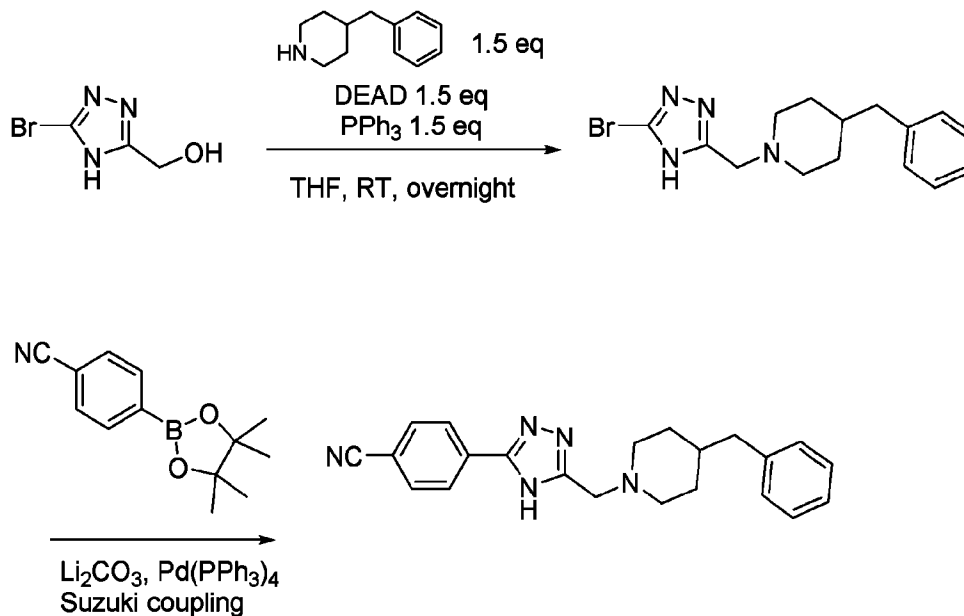
[370]

[371]

<실시예 46>

4-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조나이트릴의 제조

[372]



[373]

단계 1 : (5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 (500 mg, 2.81 mmol, 1eq)과 4-벤질 피페리딘 (0.741 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq) 및 트라이페닐포스핀 (1.105 g, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 0 °C에서 테트라하이드로퓨란 (THF)에 용해시킨 후, 디에틸 아조디카르복실레이트 용액 (DEAD) (1.911 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 질소 기류하에서 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂

O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC 로 분리 및 정제하여 4-벤질-1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸) 피페리딘 화합물을 수득하였다.

[374]

[375] 단계 2 : 마이크로 웨이브 바이알에 단계 1에서 합성된 4-벤질-1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸) 피페리딘(1eq)과 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조나이트릴(1.3eq), Li_2CO_3 (2 eq) 및 촉매 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.2 eq)를 4-다이옥산:물 (3:1)에 용해시킨 후, 반응 혼합물을 바이오타지 마이크로웨이브로 160 °C에서 30분 동안 반응시켰다. 반응물에 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조나이트릴 (1.3eq), Li_2CO_3 (2 eq) 및 촉매 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.2 eq)를 다시 한 번 더 적가 후 바이오타지 마이크로웨이브로 160 °C에서 30분 동안 반응시켰다. 반응 종결 후, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H_2O , 브라인으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC 로 분리 및 정제하여 4-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조나이트릴을 수득하였다.

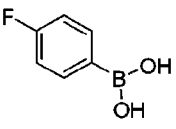
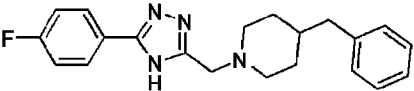
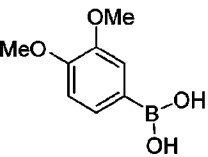
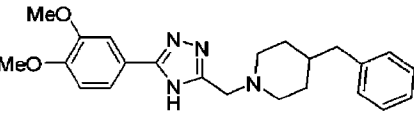
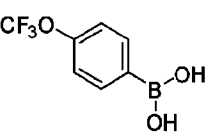
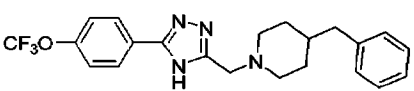
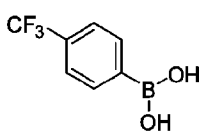
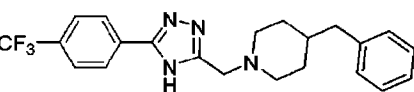
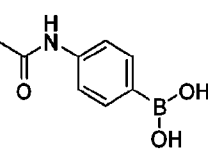
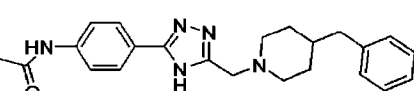
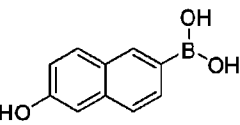
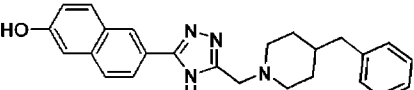
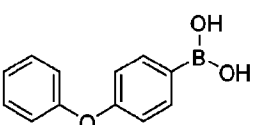
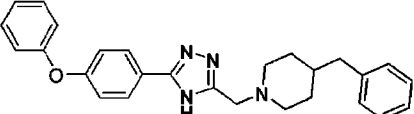
[376]

[377] 실시예 46과 동일한 방법을 사용하되, 단계 2에서 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조나이트릴 대신 하기 표 7에 나열된 R을 사용하여 실시예 47 내지 실시예 55의 화합물을 수득하였다.

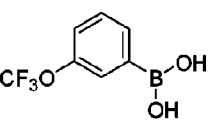
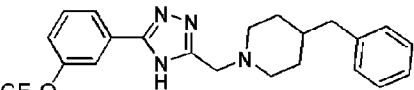
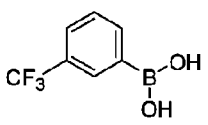
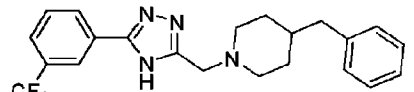
[378]

[379] [표 7]

[380]

실시예	R	구조
47		
48		
49		
50		
51		
52		
53		

[381]

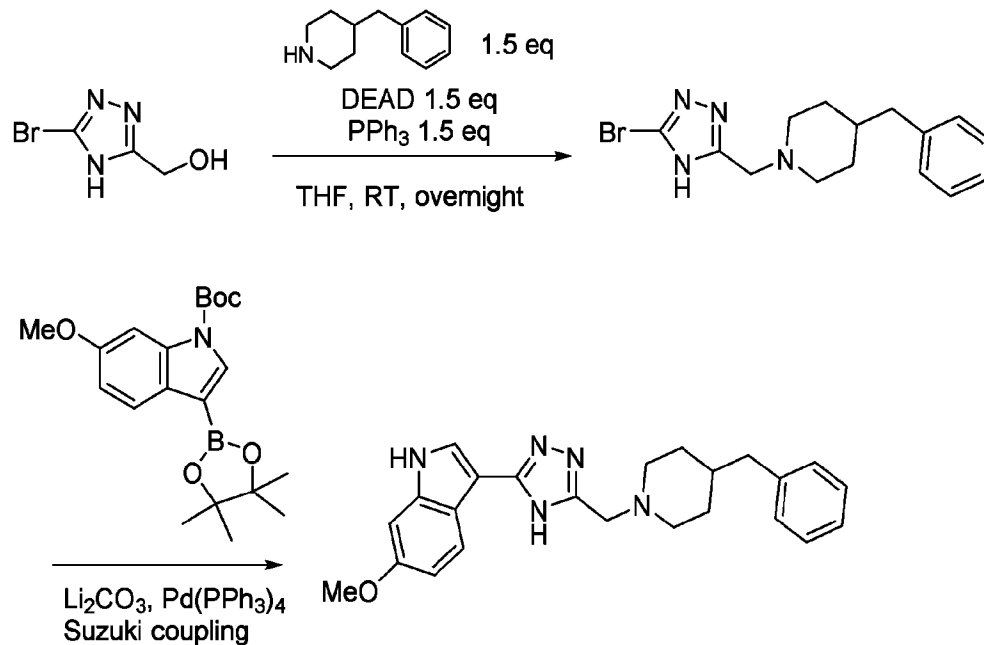
54		
55		

[382]

[383] <실시예 56>

3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-메톡시-1H-인돌의 제조

[384]



[385] 단계 1 : (5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 (500 mg, 2.81 mmol, 1eq)과 4-벤질 피페리딘 (0.741 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq) 및 트라이페닐포스핀 (1.105 g, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 0 °C에서 테트라하이드로퓨란 (THF)에 용해시킨 후, 디에틸 아조디카르복실레이트 용액 (DEAD) (1.911 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 질소 기류하에서 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 4-벤질-1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸) 피페리딘 화합물을 수득하였다.

[386]

[387] 단계 2 : 마이크로 웨이브 바이알에 단계 1에서 합성된 4-벤질-1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸) 피페리딘 (1eq)과 tert-부틸 6-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-1-카복실레이트 (1.3eq), Li₂CO₃ (2 eq) 및 촉매 Pd(Ph₃P)₄ (0.2 eq)를 4-다이옥산:물 (3:1)에 용해시킨 후, 반응 혼합물을 바이오타지 마이크로웨이브로 160 °C에서 30분 동안 반응시켰다. 반응 종결 후, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC, Prep HPLC로 분리 및 정제하여 표제 화합물

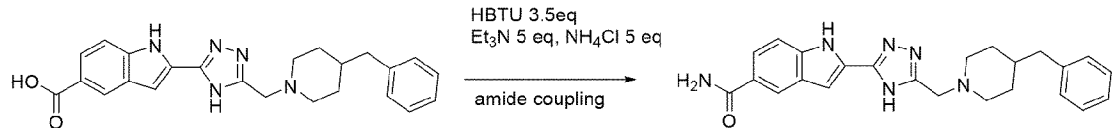
3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-메톡시-1H-인돌을
수득하였다.

[388]

[389] <실시예 57>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-카복사미드
의 제조

[390]



[391] 실시예 28의

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-카복실릭
애시드(1 eq)를 DMF에 용해 시킨 후 HBTU(3.5 eq), 염화암모늄 (5eq),
트라이에틸아민 (5eq)을 0°C에서 적가하였다. 반응물을 상온에서 12시간동안
교반하였다.

[392] 반응 종결후 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층을 순서대로 포화 NaHCO₃
수용액과 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시킨 후, 감압 하에서
용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC, Prep TLC 로 분리 및 정제하여
표제 화합물

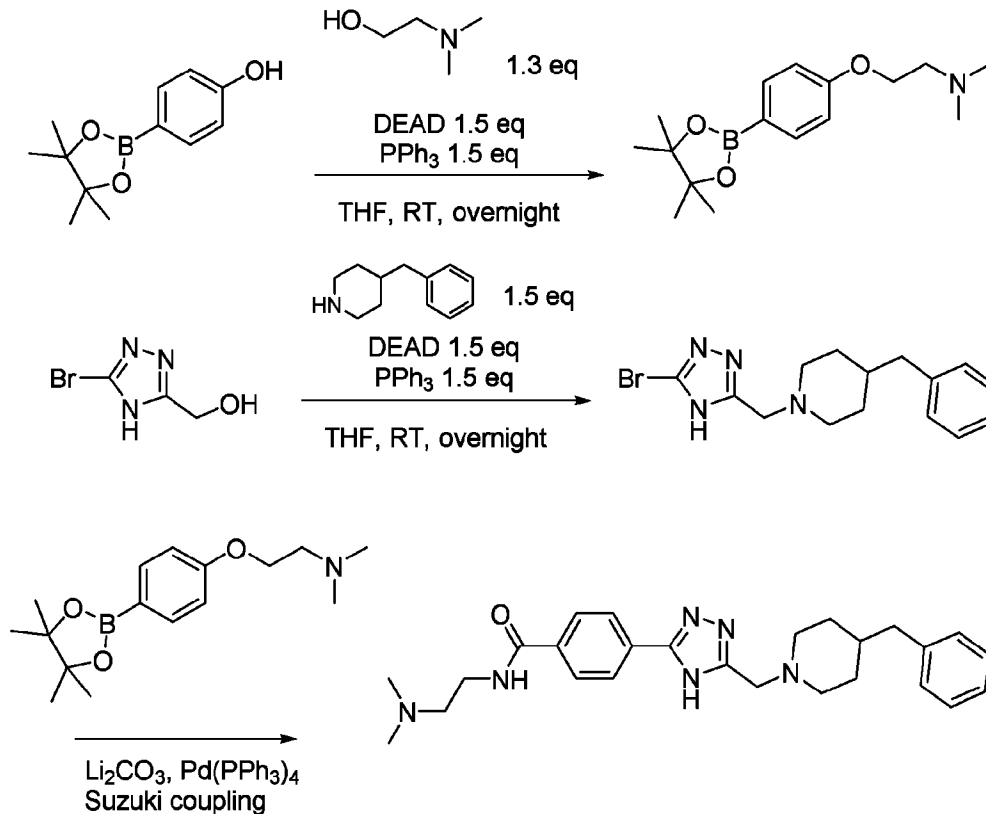
2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-카복사미드
를 수득하였다.

[393]

[394] <실시예 58>

**4-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-N-(2-(디메틸아미노)
에틸)벤조아미드**의 제조

[395]



[396] 단계 1 : 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀 (500 mg, 2.272 mmol)과 2-(디메틸아미노)에탄-1-올 (0.296 ml, 2.95 mmol) 및 트라이페닐포스핀(775 mg, 2.95 mmol, 1.3 eq)을 0 °C에서 테트라하이드로퓨란 (THF)에 용해시킨 후, 디에틸 아조디카르복실레이트 용액 (DEAD) (1.34 ml, 2.95 mmol, 1.3 eq)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 질소 기류하에서 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC 로 분리 및 정제하여 N,N-디메틸-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)에탄-1-아민 화합물을 수득하였다.

[397]

[398] 단계 2 : (5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 (500 mg, 2.81 mmol, 1eq)과 4-벤질 피페리딘 (0.741 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq) 및 트라이페닐포스핀(1.105 g, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 0 °C에서 테트라하이드로퓨란 (THF)에 용해시킨 후, 디에틸 아조디카르복실레이트 용액 (DEAD) (1.911 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 질소 기류하에서 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를

제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC 로 분리 및 정제하여 4-벤질-1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸) 피페리딘 화합물을 수득하였다.

[399]

[400] 단계 3 : 마이크로 웨이브 바이알에 단계 2에서 합성된

4-벤질-1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸) 피페리딘(1eq)과 단계 1에서 합성된

N,N-디메틸-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)에탄-1-아민(1.3eq), Li_2CO_3 (2 eq) 및 촉매 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.2 eq)를 4-다이옥산:물 (3:1)에 용해시킨 후, 반응 혼합물을 바이오타지 마이크로웨이브로 160 °C에서 30분 동안 반응시켰다. 반응물에

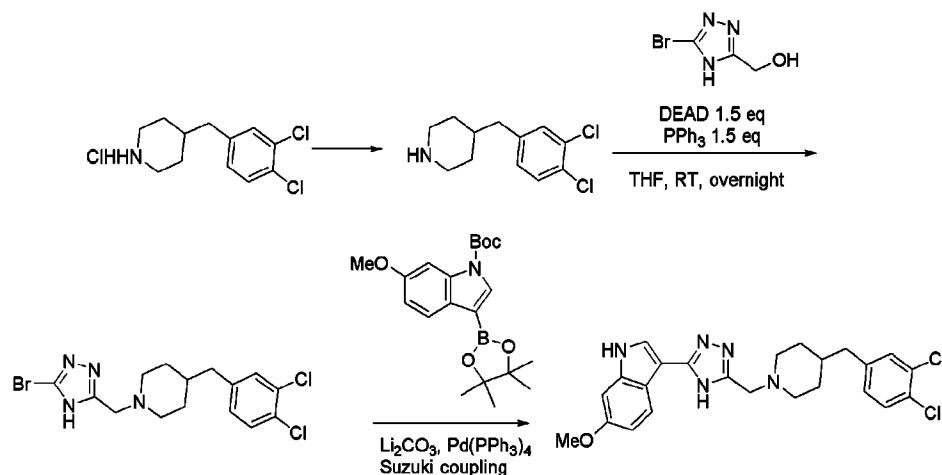
N,N-디메틸-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)에탄-1-아민 (1.3eq), Li_2CO_3 (2 eq) 및 촉매 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.2 eq)를 다시 한 번 더 적가 후 바이오타지 마이크로웨이브로 160 °C에서 30분 동안 반응시켰다. 반응 종결 후, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H_2O , 브라인으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC, Prep HPLC 로 분리 및 정제하여 표제 화합물 4-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)벤조아미드를 수득하였다.

[401]

[402] <실시예 59>

3-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-메톡시-1H-인돌의 제조

[403]



[404] 단계 1 : 4-(3,4-다이클로로벤질)피페리딘 HCl 염을 디클로로메탄에 용해시킨후, 6M NaOH 수용액으로 세정하여 pH를 12 이상으로 맞추어 주었다.

유기층 용매를 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하여 4-(3,4-다이클로로벤질)피페리딘을 수득하였다.

[405]

[406] 단계 2 : (5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 (500 mg, 2.81 mmol, 1 eq), 단계 1에서 얻은 4-(3,4-다이클로로벤질)피페리딘 (892 mg, 3.65 mmol, 1.3 eq) 및 트라이페닐포스핀 (1.105 g, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 0°C 에서 테트라하이드로퓨란 (THF)에 용해시킨 후, 디에틸 아조디카복실레이트 용액 (DEAD) (1.911 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 질소 기류 하에서 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H_2O , 브라인으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-4-(3,4-다이클로로벤질) 피페리딘 화합물을 수득하였다.

[407]

[408] 단계 3 : 마이크로 웨이브 바이알에 단계 2에서 합성된 1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-4-(3,4-다이클로로벤질) 피페리딘 (1eq)과 tert-부틸 6-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-1-카복실레이트 (1.3eq), Li_2CO_3 (2 eq) 및 촉매 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.2 eq)를 4-다이옥산:물 (3:1)에 용해시킨 후, 반응 혼합물을 바이오타지 마이크로웨이브로 160°C 에서 30분 동안 반응시켰다. 반응 종결 후, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H_2O , 브라인으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 표제 화합물 3-(5-((4-(3,4-다이클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-메톡시-1H-인돌을 수득하였다.

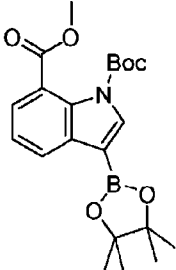
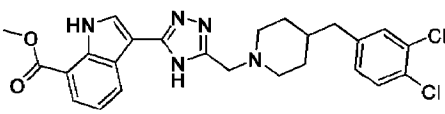
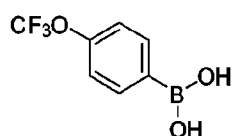
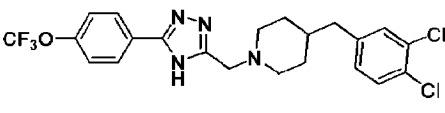
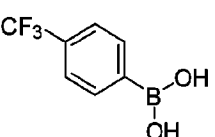
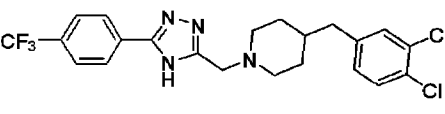
[409]

[410] 실시예 59와 동일한 방법을 사용하되, 단계 3에서 tert-부틸 6-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-1-카복실레이트 대신 하기 표 8에 나열된 R을 사용하여 실시예 60 내지 실시예 62의 화합물을 수득하였다.

[411]

[412] [표 8]

[413]

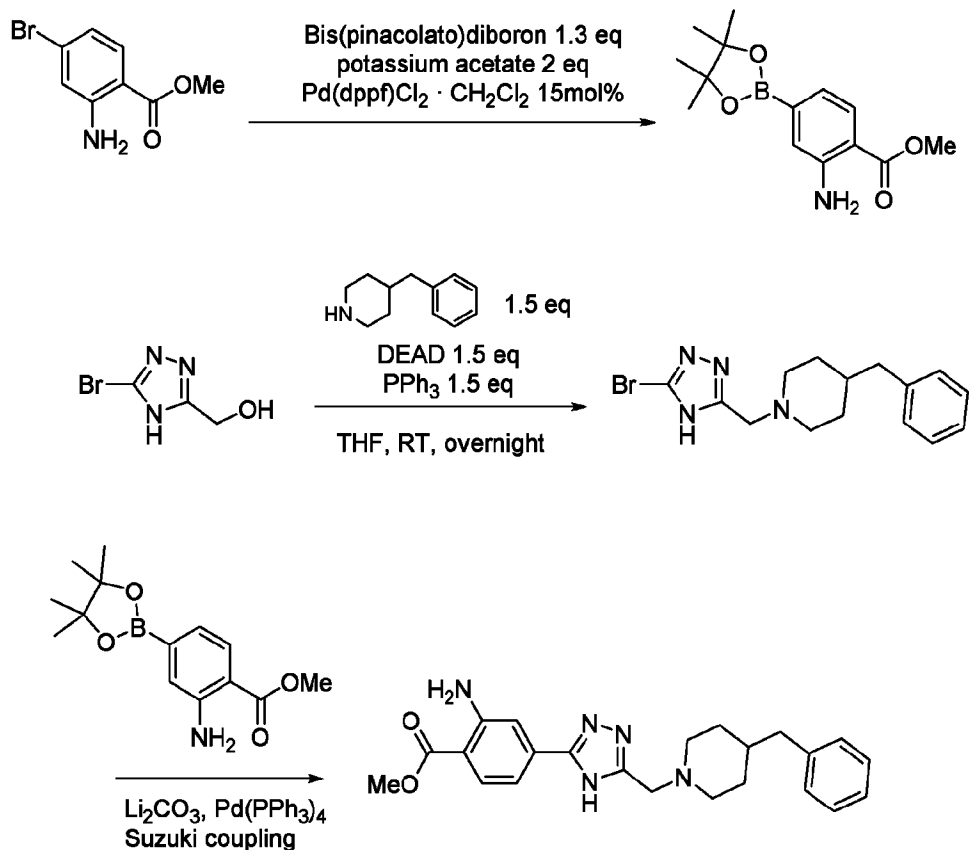
실시예	R	구조
60		
61		
62		

[414]

[415] <실시예 63> 메틸

2-아미노-4-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조에이트
의 제조

[416]



[417] 단계 1 : 메틸 2-아미노-4-브로모벤조에이트 (500 mg, 2.173 mmol)과 아세트산 포타슘 (427 mg, 4.35 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (717 mg, 2.83 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (266 mg, 0.326 mmol)을 1,4-다이옥세인(15 ml)에 용해시킨 후 (15 ml) 반응 혼합물을 질소로 degassing 작업을 해주었다. 반응물을 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 유기층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 순서대로 0.5M HCl 수용액, 브라인으로 세정하고, 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하고 MPLC 로 분리 및 정제하여 메틸 2-아미노-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 화합물을 수득하였다.

[418]

[419] 단계 2 : (5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 (500 mg, 2.81 mmol, 1eq)과 4-벤질 피페리딘 (0.741 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq) 및 트라이페닐포스핀(1.105 g, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 0 °C에서 테트라하이드로퓨란 (THF)에 용해시킨 후, 디에틸 아조디카르복실레이트 용액 (DEAD) (1.911 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 질소 기류하에서 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를

제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC 로 분리 및 정제하여 4-벤질-1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸) 피페리딘 화합물을 수득하였다.

[420]

[421] 단계 3 : 마이크로 웨이브 바이알에 단계 2에서 합성된

4-벤질-1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸) 피페리딘(1eq)과 단계 1에서 합성된 메틸

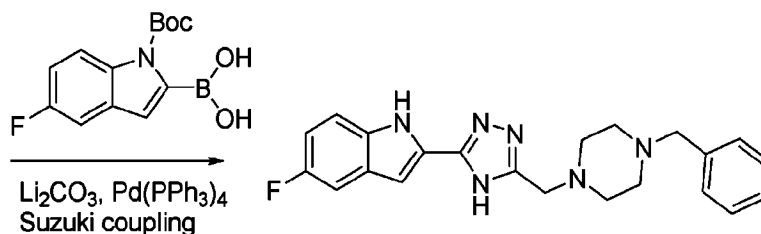
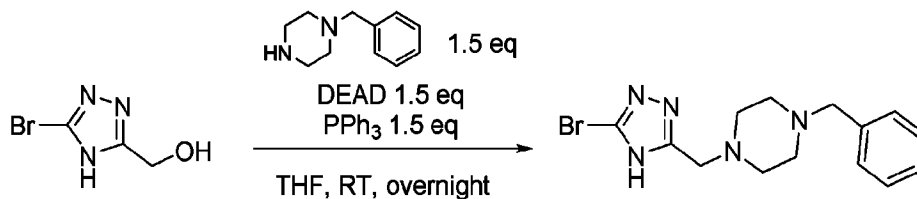
2-아미노-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (1.3eq), Li_2CO_3 (2 eq) 및 촉매 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.2 eq)를 4-다이옥산:물 (3:1)에 용해시킨 후, 반응 혼합물을 바이오타지 마이크로웨이브로 160 °C에서 30분 동안 반응시켰다. 반응 종결 후, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H_2O , 브라인으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC, Prep HPLC 로 분리 및 정제하여 표제 화합물 메틸 2-아미노-4-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조에이트 을 수득하였다.

[422]

[423] <실시예 64>

2-(5-((4-벤질피페라진-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-플루오로-1H-인돌의 제조

[424]



[425] 단계 1 : (5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 (500 mg, 2.81 mmol, 1eq)과 1-벤질 피페라진 (0.594 mg, 3.37 mmol, 1.2 eq) 및 트라이페닐포스핀(1.105 g, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 0 °C에서 테트라하이드로퓨란 (THF)에 용해시킨 후, 디에틸 아조디카르복실레이트 용액 (DEAD) (1.911 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 적가하였다.

반응물을 실온에서 12시간 동안 질소 기류하에서 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H_2O , 브라인으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC 로 분리 및 정제하여 1-벤질-4-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페라진 화합물을 수득하였다.

[426]

[427] 단계 2 : 마이크로 웨이브 바이알에 단계 1에서 합성된

1-벤질-4-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페라진 (1eq)과 (1-(tert-부톡시카보닐)-5-플루오로-1H-인돌-2-일)보론산 (1.3eq), Li_2CO_3 (2 eq) 및 촉매 $Pd(Ph_3P)_4$ (0.2 eq)를 4-다이옥산:물 (3:1)에 용해시킨 후, 반응 혼합물을 바이오타지 마이크로웨이브로 160 °C에서 30분 동안 반응시켰다. 반응 종결 후, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H_2O , 브라인으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC, Prep TLC 로 분리 및 정제하여 표제 화합물 2-(5-((4-벤질피페라진-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-플루오로-1H-인돌 을 수득하였다.

[428]

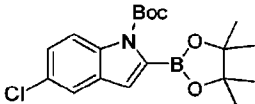
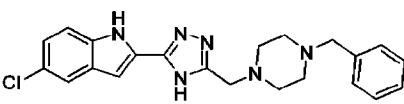
[429] 실시예 64와 동일한 방법을 사용하되, 단계 2에서

(1-(tert-부톡시카보닐)-5-플루오로-1H-인돌-2-일)보론산 대신 하기 표 9에 나열된 R을 사용하여 실시예 65의 화합물을 수득하였다.

[430]

[431] [표 9]

[432]

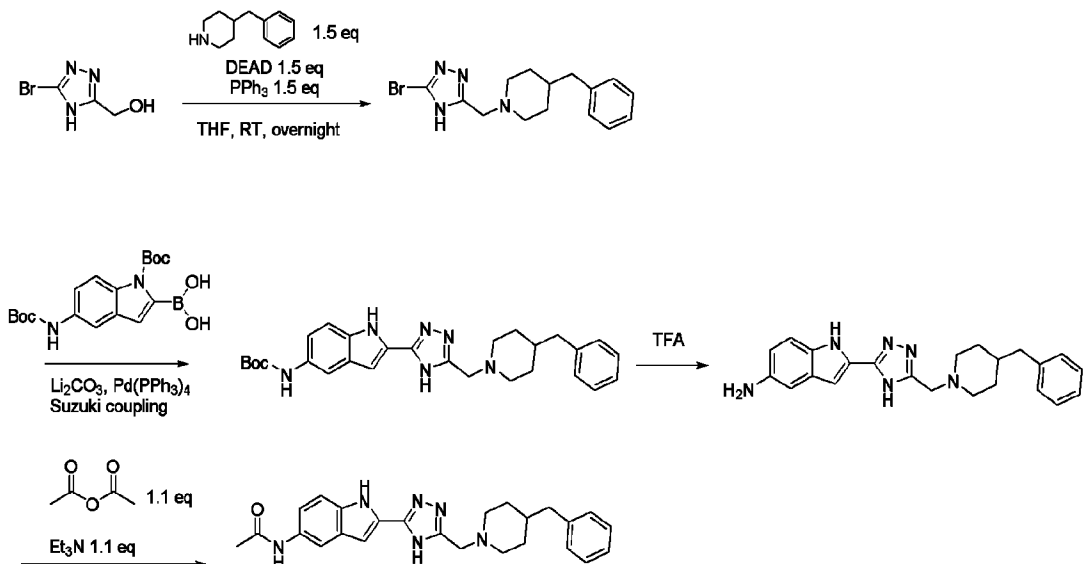
실시예	R	구조
65		

[433]

[434] <실시예 66>

N-(2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-일)아세트아미드의 제조

[435]



[436] 단계 1 : (5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 (500 mg, 2.81 mmol, 1eq)과 4-벤질 피페리딘 (0.741 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq) 및 트라이페닐포스핀 (1.105 g, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 0 °C에서 테트라하이드로퓨란 (THF)에 용해시킨 후, 디에틸 아조디카르복실레이트 용액 (DEAD) (1.911 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 질소 기류하에서 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC 로 분리 및 정제하여 4-벤질-1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸) 피페리딘 화합물을 수득하였다.

[437]

[438] 단계 2 : 마이크로 웨이브 바이알에 단계 1에서 합성된 1-((5-브로모-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-4-(3,4-다이클로로벤질) 피페리딘 (1eq)과 (1-(tert-부톡시카보닐)-5-((tert-부톡시카보닐)아미노)-1H-인돌-2-일)보론산 (1.3eq), Li₂CO₃ (2 eq) 및 촉매 Pd(Ph₃P)₄ (0.2 eq)를 4-다이옥산:물 (3:1)에 용해시킨 후, 반응 혼합물을 바이오타지 마이크로웨이브로 160 °C에서 30분 동안 반응시켰다. 반응 종결 후, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC, Prep HPLC 로 분리 및 정제하여 tert-부틸 (2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-일)카바메이트를 수득하였다.

[439]

[440] 단계 3: 단계 2에서 합성한 tert-부틸 (2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-일)카바메이트 (1 eq)를 DCM에 용해시킨 후, 과량의 TFA (50 eq)를 적가하여 실온에서 3시간 동안 반응시켰다. 반응 종결 후, 포화 NaHCO₃ 수용액을 사용해 중화시켰고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 별도의 정제없이 2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-아민을 수득하였다.

[441]

[442] 단계 4 :

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-아민(1 eq)을 DCM에 용해시킨 후, 트라이에틸아민(1.1 eq)과 무수 아세트산(1.1 eq)을 적가한 후 상온에서 1.5 시간 동안 교반하였다.

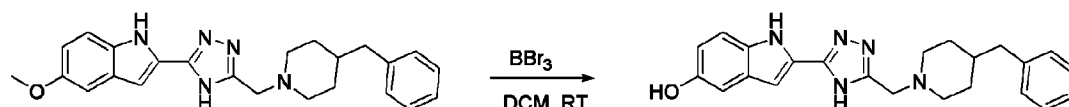
[443] 반응 종결 후, 디클로로메탄과 메탄올로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC, prep TLC로 분리 및 정제하여 표제 화합물 N-(2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-일)아세트아미드를 수득하였다.

[444]

[445] <실시예 67>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-올

[446]



[447] 실시예 13

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-메톡시-1H-인돌 (1eq)을 다이클로로메테인에 용해시킨 후, 0 °C에서 보론트라이브로마이드 (2.5eq)을 적가 하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 질소 기류하에서 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 하에서 용매를 제거하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC로 분리 및 정제하여 2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-올을 수득하였다.

[448]

[449] <실시예 68>

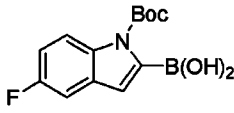
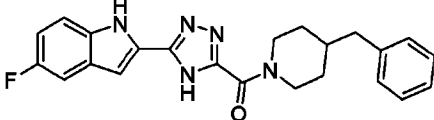
(4-벤질피페리딘-1-일)(5-(5-플루오르-1H-인돌-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메타논

[450] 실시예 11과 동일한 방법을 사용하되, 단계 1에서 (1-(tert-부톡시카보닐)-5-일-플루오르-1H-인돌-2-일-)보론산 대신 하기 표 10의 R을 사용하여 실시예 68의 화합물을 수득하였다.

[451]

[452] [표 10]

[453]

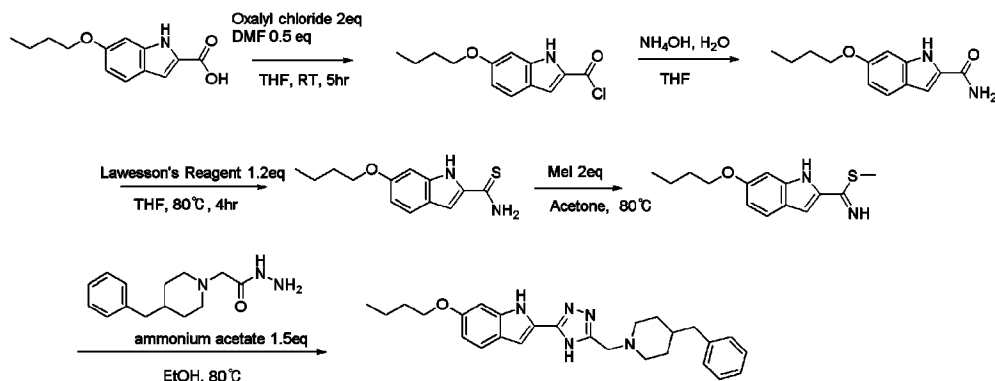
실시예	R	구조
68		

[454]

[455] <실시예 69>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-부톡시-1H-인돌

[456]



[457] 단계 1 : 6-부톡시-1H-인돌-2-카르복실산 (200 mg, 0.857 mmol, 1eq)과 다이메틸포름알데하이드 (33μL, 0.429 mmol, 0.5eq)를 테트라하이드로퓨란 (THF)에 용해시킨 후, 0 °C에서 옥살리 클로라이드 (150μL, 1.1715 mmol, 2eq) 적가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 질소 기류하에서 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 하에서 용매를 제거하고, 6-부톡시-1H-인돌-2-카보닐 클로라이드 화합물을 수득하였다.

[458]

[459] 단계 2 : 단계 1에서 합성된, 6-부톡시-1H-인돌-2-카보닐 클로라이드 (1eq)을 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 후, 0 °C에서 암모늄 하이드록사이드를 적가 하여 pH를 9-10으로 조절하고 실온에서 1시간동안 반응 시킨 후, 물을 5mL 적가하여 30분 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC 로 분리 및 정제하여 tert-부틸

6-부톡시-1H-인돌-2-카복사 아미드를 수득하였다.

[460]

[461] 단계 3 : 단계 2에서 합성된 6-부톡시-1H-인돌-2-카복사 아미드 (1eq)와 Lawesson's Reagent (1.2eq)를 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 후, 반응물을 4시간동안 80 °C에서 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 하에서 용매를 제거하고, 메탄올로 고체화 시킨 후 6-부톡시-1H-인돌-2-카보사이오아미드를 수득하였다.

[462]

[463] 단계 4 : 단계 3에서 합성된 6-부톡시-1H-인돌-2-카보사이오아미드를 (1eq)와 메틸아이오다이드(2eq)를 아세톤에 용해시킨 후, 반응물을 4시간동안 80 °C에서 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 하에서 용매를 제거하고, 실온에서 1시간동안 반응 시킨 후, 물을 5mL 적가하여 30분 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하고 메틸-6-부톡시-1H-인돌-2-카르비미도사이오에이트를 수득하였다.

[464]

[465] 단계 5 : 단계 4 합성된 메틸-6-부톡시-1H-인돌-2-카르비미도사이오에이트 (1eq), 2-(4-벤질피페리딘-1-일)아세토하이드라자이드 (1eq), 암모늄 아세테이트 (1.5eq)를 에탄올에 용해 시킨 후 , 80 °C 에서 6시간동안 교반 하였다. 반응 종결 후, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 순서대로 H₂O, 브라인으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC 로 분리 및 정제하여 2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-부톡시-1H-인돌을 수득하였다.

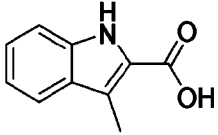
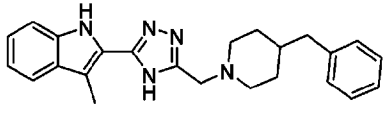
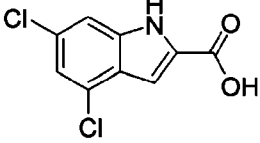
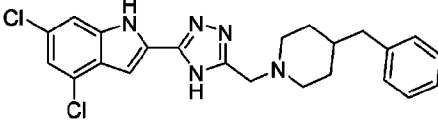
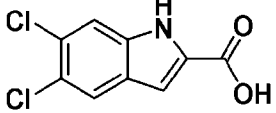
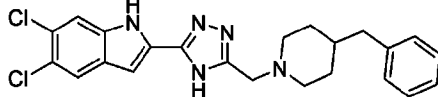
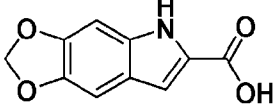
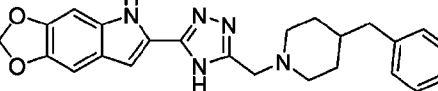
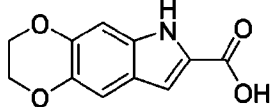
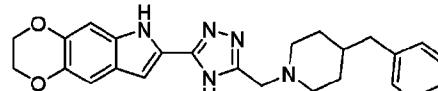
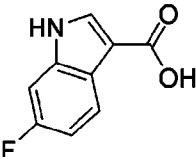
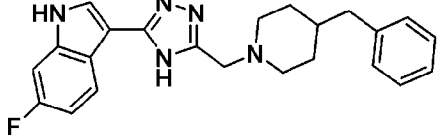
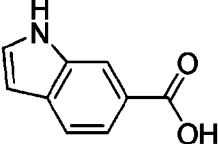
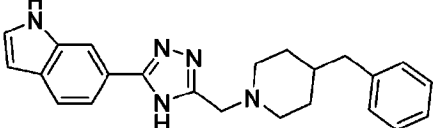
[466]

[467] 실시예 69와 동일한 방법을 사용하되, 단계 1에서 6-부톡시-1H-인돌-2=카르복실산 대신 하기 표 11에 나열된 R을 사용하여 실시예 70 내지 실시예 76의 화합물을 수득하였다.

[468]

[469] [표 11]

[470]

실시예	R	구조
70		
71		
72		
73		
74		
75		
76		

[471]

[472] 실시예 1 내지 실시예 76의 화합물명 NMR 분석 결과 및 Mass 분석 결과를 하기 표 12에 정리하여 나타내었다.

[473]

[474] [표 12]

[475]

실시예	화합물명	NMR	Mass
1	2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 14.1, 7.7 Hz, 4H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.98 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.15 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.61 - 1.54 (m, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 2H).	372 (M+1)
2	2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-플루오로-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.41 (dd, J = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.17 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.00 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.16 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.44 - 1.32 (m, 2H).	390.08 (M+1)
3	2-(5-((4-페닐피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 4H), 7.19 (dd, J = 13.6, 6.7 Hz, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.15 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.56 (dd, J = 15.6, 7.7 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 15.2, 11.1 Hz, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 4H).	358.01 (M+1)
4	2-(5-((4-벤질피페라진-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.31 (m, 5H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.63 (br, 4H), 2.54 (br, 4H).	373.06 (M+1)
5	2-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.01 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.44 - 1.32 (m, 2H).	440.01 (M)
6	2-(5-((4-(4-메톡시벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 14.7, 7.2 Hz, 4H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.00 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.50 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 1.70 - 1.63 (m, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 1H), 1.41 - 1.32 (m, 2H).	402.11 (M+1)
7	2-(5-((4-(4-클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 13.1, 7.5 Hz, 3H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.91 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 1.34 - 1.24 (m, 2H).	406.06 (M+1)

[476]

8	2-(5-((4-(3-클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.01 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 2H).	406.06 (M+1)
9	4-벤질-1-((5-(4-메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.07 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.90 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.61 - 1.54 (m, 1H), 1.36 - 1.31 (m, 2H).	333.13 (M+1)
10	4-벤질-1-((5-(4-메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.91 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.12 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.37 - 1.29 (m, 2H).	363.07 (M+1)
11	(4-벤질피페리딘-1-일)(5-(4-메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄온	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.71 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.17 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.83 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.41 - 1.32 (m, 2H).	377.14 (M+1)
12	2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5,6-디메톡시-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 14.8, 7.1 Hz, 4H), 6.92 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.91 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.08 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.31 - 1.23 (m, 2H).	432.18 (M+1)
13	2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-메톡시-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.72 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.87 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.53 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 1.26 (d, J = 16.4 Hz, 2H).	402.18 (M+1)
14	2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-클로로-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.90 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.57 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.53 - 1.40 (m, 1H), 1.30 (dd, J = 12.5, 3.6 Hz, 2H).	406.15 (M+1)

[477]

15	2-(5-((4-벤질페페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-메틸-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.90 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (dd, J = 11.6, 9.7 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.38 - 1.30 (m, 2H).	386.20 (M+1)
16	2-(5-((4-벤질페페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-플루오로-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.92 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.89 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.14 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.40 - 1.28 (m, 2H).	390.20 (M+1)
17	2-(5-((4-벤질페페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-카보노이트릴	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.93 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.03 - 7.00 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.87 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.55 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 1H), 1.30 - 1.24 (m, 2H).	397.18 (M+1)
18	2-(5-((4-벤질페페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-메톡시-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 7.14 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 6.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.97 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13 (dd, J = 11.7, 9.8 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.56 (ddd, J = 14.9, 7.3, 3.7 Hz, 1H), 1.41 - 1.29 (m, 2H).	402.17 (M+1)
19	2-(5-((4-벤질페페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-메톡시-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.19 - 7.10 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 6.91 - 6.85 (m, 2H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.88 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.55 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.47 (tdd, J = 11.0, 7.2, 3.6 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 3.4 Hz, 2H).	402.18 (M+1)
20	메틸 2-(5-((4-벤질페페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-카복실레이트	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.13 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.20 (ddd, J = 8.6, 4.5, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.1, 7.8 Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.89 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.15 (td, J = 11.7, 2.2 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.35 (ddd, J = 24.5, 12.1, 3.6 Hz, 2H).	

[478]

21	4-벤질-1-((5- 나프탈렌-2-일)-4- H-1,2,4-트리아졸- -3-일)메틸)페리 딘	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.52 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.02 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.18 (td, J = 11.8, 2.3 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.38 (ddd, J = 15.3, 12.4, 3.8 Hz, 2H).	383.17 (M+1)
22	3-(5-((4-벤질페 페리딘-1-일)메틸)- 4H-1,2,4-트리아 졸-3-일)-1H-인 돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 7.21 (dd, J = 3.8, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 5.7 Hz, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.04 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.38 (ddd, J = 15.3, 12.3, 3.8 Hz, 2H).	372.17 (M+1)
23	2-(5-((4-벤질페 페리딘-1-일)메틸)- 4H-1,2,4-트리아 졸-3-일)-5-(트리 플루오로메틸)-1H-인 돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.2, 5.5 Hz, 3H), 7.11 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.00 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.17 (td, J = 11.8, 2.3 Hz, 2H), 1.66 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.59 (tdd, J = 10.8, 7.4, 3.8 Hz, 1H), 1.41 - 1.33 (m, 2H).	440.22(M+ 1)
24	2-(5-((4-벤질페 페리딘-1-일)메틸)- 4H-1,2,4-트리아 졸-3-일)-4-클로 로-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 5H), 7.07 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.98 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.16 (td, J = 11.8, 2.1 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 1H), 1.36 (ddd, J = 15.4, 12.6, 3.8 Hz, 2H).	406.17(M+ 1)
25	1-((5-(벤조퓨란- 2-일)-4H-1,2,4- 트리아졸-3-일)메 틸)-4-벤질페리 딘	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 13.0, 7.8 Hz, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 3H), 7.04 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 4.47 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.88 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.07 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 2H).	373.17(M+ 1)
26	1-((5-(벤조[b]티 오피렌-2-일)-4H-1, 2,4-트리아졸-3- 일)메틸)-4-벤질페 페리딘	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 10.1, 4.5 Hz, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.97 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.16 (td, J = 11.8, 2.3 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 13.4 Hz, 5H), 1.57 - 1.53 (m, 1H), 1.36 (ddd, J = 15.3, 12.5, 3.8 Hz, 2H).	389.16(M+ 1)
27	1-((5-(벤조[d][1, 3]디옥솔-5-일)-4- H-1,2,4-트리아졸- -3-일)메틸)-4-벤 질페리딘	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.60 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.89 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.12 (td, J = 11.7, 2.2 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.57 (tdd, J = 11.1, 7.4, 3.7 Hz, 1H), 1.38 - 1.27 (m, 2H).	377.17 (M+1)

[479]

28	2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-카복실릭 에시드	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.15 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.5, 5.5 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 7.2, 5.4 Hz, 3H), 7.06 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.05 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.39 (ddd, J = 14.7, 12.3, 3.1 Hz, 2H).	416.20 (M+1)
29	2-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-플루오로-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.07 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.91 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.51 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 1.65 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.59 - 1.51 (m, 1H), 1.38 - 1.27 (m, 2H).	460.09 (M+1)
30	2-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-메틸-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.91 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.91 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.51 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.65 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.57 - 1.51 (m, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 2H).	454.17 (M)
31	2-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5,6-디메톡시-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.91 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.51 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.14 (dd, J = 11.6, 10.2 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.38 - 1.27 (m, 2H).	500.16 (M)
32	2-(5-((4-(1H-인돌-3-일)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-플루오로-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 7.07 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J = 11.5, 6.7, 2.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.06 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.42 (td, J = 11.8, 2.2 Hz, 2H), 2.12 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.88 (ddd, J = 16.0, 12.8, 3.8 Hz, 2H).	415.20 (M+1)
33	2-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-5-(1H-인돌-2-일)-1,3,4-옥사디아졸	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.19 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.99 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.54 - 1.50 (m, 1H), 1.37 (ddd, J = 15.6, 12.5, 3.9 Hz, 2H).	373.04 (M+1)

[480]

34	2-((4-(3,4-디클로로벤질)페리딘-1-일)메틸)-5-(1H-인돌-2-일)-1,3,4-옥사디아졸	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.90 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.01 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.50 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.21 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.36 (ddd, J = 15.3, 12.3, 3.6 Hz, 2H).	441.03 (M)
35	2-(5-((4-벤질페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5,6-다이올	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.18 - 7.11 (m, 2H), 7.07 - 7.01 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.88 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.10 - 1.89 (m, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 2H), 1.46 - 1.43 (m, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 2H).	404.15 (M+1)
36	3-(5-((4-벤질페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-메톡시-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.17 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 6.88 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.06 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 2H).	402.05 (M+1)
37	3-(5-((4-벤질페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-메톡시-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.03 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.16 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.56 (dtd, J = 14.4, 7.3, 3.6 Hz, 1H), 1.42 - 1.33 (m, 2H).	402.07 (M+1)
38	3-(5-((4-벤질페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-메틸-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.04 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.93 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.07 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.50 - 1.38 (m, 1H), 1.25 (dt, J = 11.6, 8.5 Hz, 2H).	386.08 (M+1)
39	3-(5-((4-벤질페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-메틸-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.93 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.06 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.49 - 1.41 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H).	386.10 (M+1)
40	3-(5-((4-벤질페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-클로로-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 7.9, 6.4 Hz, 3H), 7.04 (dd, J = 7.6, 6.2 Hz, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.93 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 14.2, 7.5 Hz, 3H), 1.55 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.49 - 1.43 (m, J = 14.7, 7.2, 3.8 Hz, 2H), 1.29 (dd, J = 12.5, 3.3 Hz, 2H).	406.04 (M+1)

[481]

41	3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-클로로-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.02 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.60 - 1.54 (m, J = 14.7, 7.2, 3.6 Hz, 1H), 1.38 (ddd, J = 15.4, 12.6, 3.8 Hz, 2H).	406.04 (M+1)
42	메틸 3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-7-카복실레이트	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.41 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 7.04 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 2.92 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.07 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.49 - 1.40 (m, J = 15.0, 11.2, 7.6, 4.0 Hz, 1H), 1.26 (ddd, J = 15.3, 12.5, 3.5 Hz, 2H).	430.09 (M+1)
43	3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-아민	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.28 - 7.20 (m, 3H), 7.14 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.98 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 1.65 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.55 (dddd, J = 14.4, 10.7, 7.0, 3.5 Hz, 1H), 1.41 - 1.32 (m, 2H).	387.08 (M+1)
44	3-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-메톡시-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 10.2, 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.94 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.51 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.53 (ddd, J = 15.4, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 1.32 (ddd, J = 15.5, 12.6, 3.9 Hz, 2H).	471.09 (M+1)
45	3-(5-((4-(3,4-다이클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-메톡시-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.44 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.09 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 2H).	470.02 (M)
46	4-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.96 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.65 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 1.37 (dd, J = 17.9, 8.8 Hz, 2H).	358.1 [M+H] ⁺
47	4-벤질-1-((5-(4-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.18 - 7.08 (m, 4H), 7.05 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.87 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 2H).	351.11 [M+H] ⁺

[482]

48	4-벤질-1-((5-(3- 4-디메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.14 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.97 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.12 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 2H).	393.2 [M+H] ⁺
49	4-벤질-1-((5-(4- -(트리플루오로메톡시)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.86 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.45 (tdd, J = 11.0, 7.4, 3.7 Hz, 1H), 1.30 - 1.21 (m, 2H).	417.13 [M+H] ⁺
50	4-벤질-1-((5-(4- -(트리플루오로메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 7.05 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.86 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.04 (dd, J = 11.7, 9.8 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.51 - 1.37 (m, 1H), 1.32 - 1.22 (m, 2H).	401.14 [M+H] ⁺
51	N-(4-(5-((4-벤 질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.86 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (dd, J = 12.9, 2.9 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.49 - 1.42 (m, 1H), 1.29 - 1.22 (m, 2H).	390.15 [M+H] ⁺
52	6-(5-((4-벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)나프탈렌-2-올	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.28 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 7.05 (t, J = 6.3 Hz, 5H), 3.66 (s, 2H), 2.92 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 1.57 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.34 - 1.28 (m, 2H).	399.23 [M+H] ⁺
53	4-벤질-1-((5-(4- -페녹시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 6.97 - 6.92 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.86 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.53 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.28 - 1.19 (m, 2H).	425.27 [M+H] ⁺
54	4-벤질-1-((5-(3- -(트리플루오로메톡시)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 3.77 (s, 2H), 2.99 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.43 - 1.31 (m, 2H).	417.19 [M+H] ⁺

[483]

55	4-(벤질-1-((5-(3- (트리플루오로메틸))페닐)-4H-1,2,4- 트리아졸-3-일)메 틸)피페리딘	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.00 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.58 (dddd, J = 14.5, 10.7, 7.3, 3.6 Hz, 1H), 1.37 (ddd, J = 15.1, 12.5, 3.7 Hz, 2H).	401.18 [M+H] ⁺
56	3-(5-((4-벤질피 페리딘-1-일)메틸) -4H-1,2,4-트리아 졸-3-일)-6-메톡 시-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 6.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.92 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.06 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.53 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 1.49 - 1.41 (m, 1H), 1.32 - 1.22 (m, 2H).	402.13 [M+H] ⁺
57	2-(5-((4-벤질피 페리딘-1-일)메틸) -4H-1,2,4-트리아 졸-3-일)-1H-인 돌-5-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.03 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.15 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.98 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.15 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 1H), 1.43 - 1.31 (m, 2H).	415.22 [M+H] ⁺
58	4-(5-((4-벤질피 페리딘-1-일)메틸) -4H-1,2,4-트리아 졸-3-일)-N-(2- (디메틸아미노)에 틸)벤조아미드	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.17 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.15 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.65 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 2H).	447.3 [M+H] ⁺
59	3-(5-((4-(3,4- 디클로로벤질)피페리 딘-1-일)메틸)-4H- 1,2,4-트리아졸-3- 일)-6-메톡시-1- H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.04 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.61 - 1.53 (m, 1H), 1.43 - 1.33 (m, 2H).	470.16 [M+H] ⁺
60	메틸 3-(5-((4-(3,4- 디클로로벤질)피페리 딘-1-일)메틸)-4H- 1,2,4-트리아졸-3- 일)-1H-인돌-7- 카복사레이트	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.73 - 3.68 (m, 2H), 3.03 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.18 (dd, J = 13.8, 9.5 Hz, 2H), 1.63 (t, J = 9.7 Hz, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.40 - 1.31 (m, 2H).	498.09 [M+H] ⁺
61	4-(3,4-디클로로벤 질)-1-((5-(4-(2- 트리플루오로메톡시) 페닐)-4H-1,2,4- 트리아졸-3-일)메 틸)피페리딘	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.15 - 8.07 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 8.2, 3.6 Hz, 3H), 7.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.98 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.15 (dt, J = 11.8, 5.9 Hz, 2H), 1.62 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.55 (dtd, J = 10.7, 7.1, 3.5 Hz, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 2H).	485.17 [M+H] ⁺

[484]

62	4-(3,4-디플로로벤질)-1-((5-(4-트리플루오로메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.89 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.08 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.46 (dtd, J = 10.8, 7.1, 3.6 Hz, 1H), 1.24 (ddd, J = 15.0, 12.6, 3.7 Hz, 2H).	469.14 [M+H] ⁺
63	메틸 2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조에이트	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.98 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.14 (td, J = 11.9, 2.1 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 1H), 1.43 - 1.33 (m, 2H).	406.21 [M+H] ⁺
64	2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-플루오로-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.39 (dd, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 4H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 6.98 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.60 (d, J = 32.9 Hz, 8H).	391.22 [M+H] ⁺
65	2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-클로로-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.28 (dddd, J = 9.8, 8.3, 4.2, 2.4 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.62 (d, J = 31.9 Hz, 8H).	407.19 [M+H] ⁺
66	N-(2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-일)아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 7.2, 5.4 Hz, 3H), 6.98 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.99 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.65 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.41 - 1.32 (m, 2H).	429.17 [M+H] ⁺
67	2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-올	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.99 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.43 - 1.31 (m, 2H).	388.62 [M+H] ⁺
68	(4-벤질피페리딘-1-일)(5-(5-플루오로-1H-인돌-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 2.99 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.40 - 1.31 (m, 2H).	404.32 [M+H] ⁺
69	2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-부록시-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.17 - 7.02 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.89 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.99 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.56 (d, J = 7.0 Hz, 1.47 - 1.38 (m, 3H), 1.30 - 1.21 (m, 2H), 0.99 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	444.32 [M+H] ⁺

[485]

70	2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-메틸-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.99 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.55 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.43 - 1.31 (m, 2H).	386.71 [M+H] ⁺
71	2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4,6-다이클로로-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.46 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.99 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.43 - 1.31 (m, 2H).	441.42 [M+H] ⁺
72	2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-다이클로로-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.00 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 3H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.99 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.43 - 1.31 (m, 2H).	441.37 [M+H] ⁺
73	6-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5H-[1,3]다이옥소[4,5-f]인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 3H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.99 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.43 - 1.31 (m, 2H).	416.7 [M+H] ⁺
74	7-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,3-다이하드로-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.48 (s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 3H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.28 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 2.99 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.43 - 1.31 (m, 2H).	430.42 [M+H] ⁺
75	3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-플루오르-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 6.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.92 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.06 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.53 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 1.49 - 1.41 (m, 1H), 1.32 - 1.22 (m, 2H).	390.52 [M+H] ⁺
76	6-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.92 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.06 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.53 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 1.49 - 1.41 (m, 1H), 1.29 - 1.20 (m, 2H).	372.68 [M+H] ⁺

[486]

[487] <실험예 1> 삼중 재흡수 억제 효과 평가

[488] 본 발명에 따른 실시예 화합물의 세로토닌, 노르에피네프린 및 도파민에 대한 재흡수 억제 효과를 평가하기 위해 하기와 같은 실험을 수행하여, 그 결과를 표 13에 나타내었다.

[489]

[490] 도파민에 대한 재흡수 억제효과를 평가하기 위해, HEK-293 세포주를 이용하여 도파민 Transporter cDNA를 transfection한 후, 다음날 24 well plate에 sub-seeding하였다. 배지를 제거하고 uptake buffer에 1 μM으로 희석한 각 실시예 또는 비교예 화합물을 200 μl/well 가하고, 37°C에서 15분간 배양했다. 20 내지 30 nM [3H]-DA을 포함하는 100 μl uptake buffer를 넣고 37°C에서 5분간 배양했다. 재빨리 반응액을 제거하고 1 ml ice-cold uptake buffer로 3번 세척했다. 1% SDS

0.5 ml로 녹인 후, 동위원소표지된 도파민이 수송체에 결합하는 정도를 측정했다.

[491] 노르에피네프린(NE)과 세로토닌(5-HT)의 경우, NE 또는 5-HT transporter cDNA를 transfection시킨 세포를 사용하고, 기질로서는 [3H]-NE 또는 [3H]-5-HT를 사용한 것 외에는 위와 같은 방법을 통해, 동위원소표지된 노르에피네프린 또는 세로토닌이 수송체에 결합하는 정도를 측정했다.

[492] 또한 도파민, 노르에피네프린 및 세로토닌에 대한 재흡수 억제효과를 평가할 때에, 대조군으로서 각 실시예 또는 비교예 화합물을 처리하지 않고 동일한 방법을 수행하여 동위원소표지된 도파민, 노르에피네프린, 세로토닌이 수송체에 결합하는 정도를 측정하여 이를 기준(100%)으로 하여, 삼중 재흡수 억제 효과를 상대적인 비율(Ratio%)로 평가하였다. 즉, 대조군에서는 도파민, 노르에피네프린, 세로토닌이 수송체에 결합하는 것이 억제되지 않지만, 각 실시예 화합물이 처리되어 상기 결합이 억제되면 Ratio% 값이 떨어지게 된다.

[493] 한편, Ratio% 값을 비교하여 도파민, 노르에피네프린 및 세로토닌에 대한 재흡수 억제효능 우수한 실시예 1, 2, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 및 31 화합물의 경우, 총 6개의 농도(1 nM, 5 nM, 10 nM, 50 nM, 100 nM 또는 1 μ M)를 사용하여 Ratio%가 50%로 되는 농도를 산출하여 IC₅₀로 나타내었다.

[494]

[495] [표13]

실시예	Triple reuptake inhibition (Ratio%)			Triple reuptake inhibition (IC ₅₀ , μM)		
	SERT	NET	DAT	SERT	NET	DAT
1	91.56	26.06	14.90	3.73	0.343	0.170
2	67.47	2.58	3.94	5.20	0.014	0.083
3	95.94	124.39	81.14			
4	90.26	64.76	22.39			
5	91.11	78.01	88.53			
6	70.39	88.83	88.63			
7	79.48	103.43	73.88			
8	88.65	66.48	32.29			
9	95.15	73.45	32.29			
10	64.75	37.16	14.88	3.458	1.336	0.063
11	98.07	19.08	94.91			
12	63.05	3.38	5.96	1.147	0.036	0.174
13	60.60	4.78	10.00	1.21	0.070	50.28
14	74.39	5.84	7.44	1.66	0.173	0.016
15	83.60	49.82	21.04	25.02	1.11	0.173
16	80.93	36.38	12.06	3.648	0.501	0.048
17	50.31	11.66	9.25	0.945	0.226	0.083
18	66.40	22.07	37.07	1.58	0.611	0.076
19	81.23	15.80	21.23	1.17	0.188	0.247
20	50.14	38.22	5.14	0.643	0.748	0.080
21	50.05	27.49	20.41	2.088	0.619	0.259
22	47.99	32.07	19.30	0.945	0.644	0.187
23	125.38	90.00	46.60			
24	109.21	26.69	6.56			
25	73.17	76.00	26.92			
26	88.78	53.01	26.92			
27	59.52	53.55	9.71	0.968	1.986	0.062

28	93.63	85.85	65.47			
29	72.63	45.28	36.13			
30	88.71	96.77	72.11			
31	32.68	32.54	19.20	0.276	0.459	0.204
32	51.31	93.09	44.81			
33	103.08	145.38	97.72			
34	94.18	124.25	90.85			
35	27.99	56.53	35.65	0.3	0.427	0.629
36	41.52	85.40	69.78			
37	27.71	79.91	40.29	0.322	1.57	0.349
38	51.55	64.82	31.70	0.518	0.361	0.670
39	58.07	99.14	79.20			
40	53.66	92.42	50.15	0.648	0.924	0.670
41	57.01	86.61	62.96			
42	42.17	96.81	42.13	0.417	0.969	0.453
43	35.57	88.30	54.93	0.506	4.04	0.435
44	28.87	92.59	80.58			
45	21.98	112.38	72.49			
46	60.13	53.00	13.85	2.98	0.816	0.203
47	51.93	68.26	20.47	10.67	1.168	0.372
48	53.41	23.52	20.20	2.559	0.348	0.134
49	63.99	44.81	11.41	1.77	0.475	0.223
50	66.02	27.46	20.84	5.7	0.176	0.236
51	38.36	56.36	75.88			
52	52.31	50.92	48.72			
53	77.61	28.99	52.90			
54	88.15	52.40	38.97			
55	86.78	66.71	40.14			
56	15.26	39.66	45.52	0.3	0.640	1.2
57	56.55	37.21	20.95	0.58	0.463	0.208
58	50.24	76.51	77.67			

59	31.88	77.82	75.06	0.226		
60	61.70	95.63	94.44	1.87		
61	82.77	48.25	59.39			
62	79.73	36.41	52.96			
63	61.10	27.25	26.54	1.837	0.327	0.221
64	91.98	64.96	32.65			
65	92.53	67.11	28.61			
66		58.77	51.59			
69		90.43	50.33			

[496]

[497] 상기 표 13에서, SERT는 세로토닌 수송체, NET는 노르에피네프린 수송체
그리고 DAT는 도파민 수송체를 의미한다.

[498] 상기 표 13에 나타난 바와 같이,

[499] 본 발명의 실시예 화합물은 세로토닌, 노르에피네프린 및 도파민의 재흡수를
억제하는 것을 알 수 있다.

[500]

[501] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 세로토닌,
노르에피네프린 및 도파민의 삼중 재흡수 억제 효과가 우수한 바, 정신질환의
치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[502]

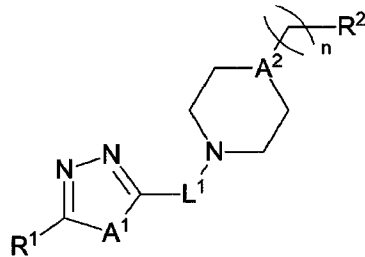
산업상 이용가능성

[503] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 세로토닌, 노르에피네프린 및
도파민의 삼중 재흡수 억제 효과가 우수한 바, 정신질환의 치료에 유용하게
사용될 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

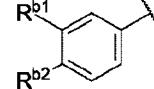
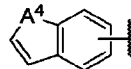
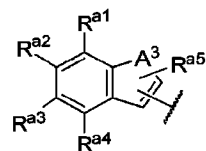
n 은 0 내지 5의 정수이고;

A^1 은 O, NH 또는 S이고;

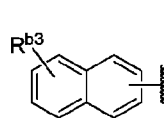
A^2 은 N 또는 CH이고;

L^1 은 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬렌 또는 $C(=O)$ 이고;

R^1 은



또는



이고,

여기서, A^3 은 NH, O 또는 S이고, A^4 는 NH, O 또는 S이고,

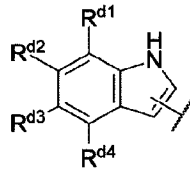
R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} 및 R^{a5} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, CN, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알콕시, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)N(R^c)_2$, 또는 $-NR^cC(=O)R^c$ 이거나, 또는 R^{a2} 및 R^{a3} 는 이들이 결합된 탄소와 함께 O를 하나 이상 포함하는 5 또는 6원자의 헤테로사이클로알케닐을 형성하고,

R^{b1} 및 R^{b2} 는 독립적으로 수소, 할로젠, CN, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알콕시, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)N(R^c)_2$, $-NR^cC(=O)R^c$ 또는 페녹시 이거나, 또는 R^{b1} 및 R^{b2} 는 이들이 결합된 탄소와 함께 O를 하나 이상 포함하는 5 또는 6원자의 헤테로사이클로알케닐을 형성하고, R^{b3} 는 수소, 히드록시, C_{1-3} 알킬 또는

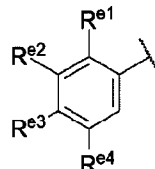
C_{1-3} 알콕시이고,

R^c 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬이고, 여기서 상기 치환된 알킬은 할로젠, 아미노, 메틸아미노 및 디메틸아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; 및

R^2 는



또는



이고, 여기서, R^{d1} , R^{d2} , R^{d3} , R^{d4} , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} 및 R^{e4} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환된 또는

할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬 또는 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알콕시이다.

[청구항 2]

제1항에 있어서,

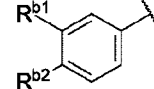
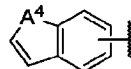
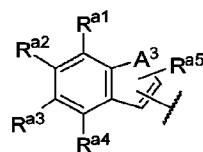
n 은 0 내지 4의 정수이고;

A^1 은 O, NH 또는 S이고;

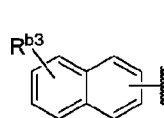
A^2 는 N 또는 CH이고;

L^1 은 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬렌 또는 $C(=O)$ 이고;

R^1 은



또는



이고,

여기서, A^3 은 NH, O 또는 S이고, A^4 는 NH, O 또는 S이고,

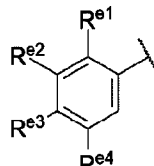
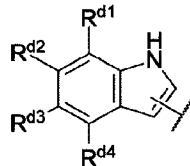
R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} 및 R^{a5} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, CN, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알콕시, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)N(R^c)_2$, 또는 $-NR^cC(=O)R^c$ 이거나, 또는 R^{a2} 및 R^{a3} 는 이들이 결합된 탄소와 함께 O를 1 내지 2개 포함하는 5 또는 6원자의 헤테로사이클로알케닐을 형성하고,

R^{b1} 및 R^{b2} 는 독립적으로 수소, 할로젠, CN, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 비치환된 또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알콕시, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)N(R^c)_2$, $-NR^cC(=O)R^c$ 또는 페녹시 이거나, 또는 R^{b1} 및 R^{b2} 는 이들이

결합된 탄소와 함께 O를 1 내지 2개 포함하는 5 또는 6원자의
헤테로사이클로알케닐을 형성하고,

R^c는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅
알킬이고, 여기서 상기 치환된 알킬은 아미노, 메틸아미노 또는
디메틸아미노로 치환되고; 및

R²는 또는 이고, 여기서, R^{d1}, R^{d2}, R^{d3}, R^{d4}, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} 및 R^{e4}는 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환된 또는



또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알킬 또는 비치환된
또는 할로젠으로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알콕시인 것을
특징으로 하는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용
가능한 염.

[청구항 3]

제1항에 있어서,

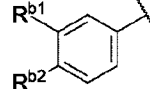
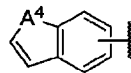
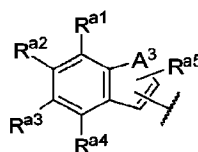
n은 0 내지 2의 정수이고;

A¹은 O, NH 또는 S이고;

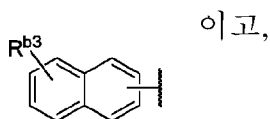
A²는 N 또는 CH이고;

L¹은 CH₂ 또는 C(=O)이고;

R¹은

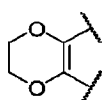
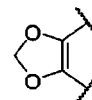


또는



이고,

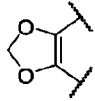
여기서, A³은 NH, O 또는 S이고, A⁴는 NH, O 또는 S이고, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}
및 R^{a5}는 독립적으로 수소, 할로젠, OH, -NH₂, CN, 메틸, -CF₃, 메톡시,
부톡시, -OCF₃, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂ 또는 -NHC(=O)CH₃
이거나, 또는 R^{a2} 및 R^{a3}는 이들이 결합된 탄소와 함께 또는



를 형성하고,

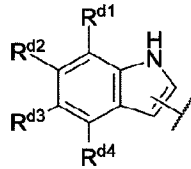
R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 수소, 할로젠, OH, -NH₂, CN, 메틸, -CF₃, 메톡시,

부톡시, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 또는 페녹시 이거나, 또는, R^{b1} 및 R^{b2} 는 이들이 결합된 탄소와 함께

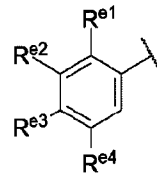


을 형성하고; 및

R^2 는



또는



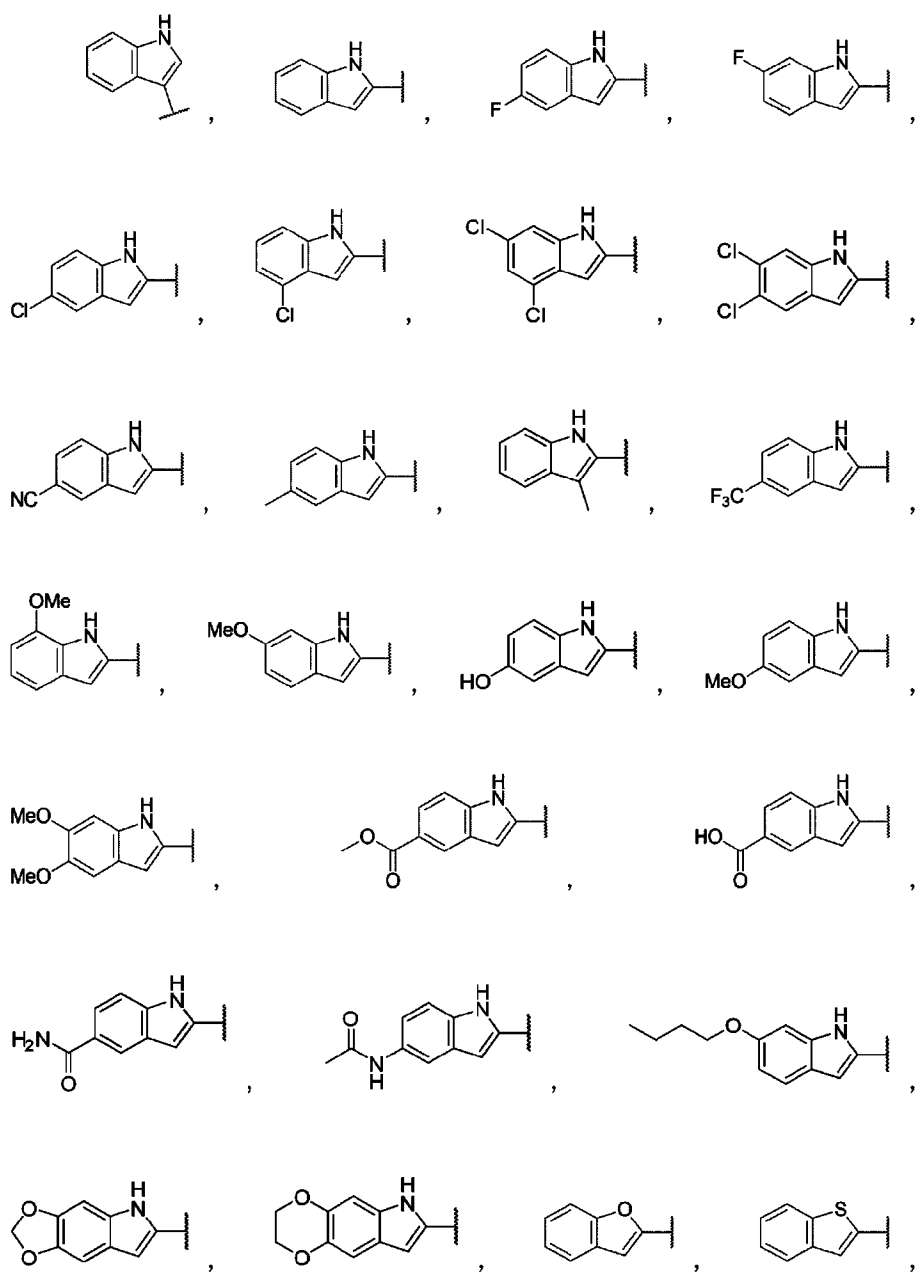
이고,

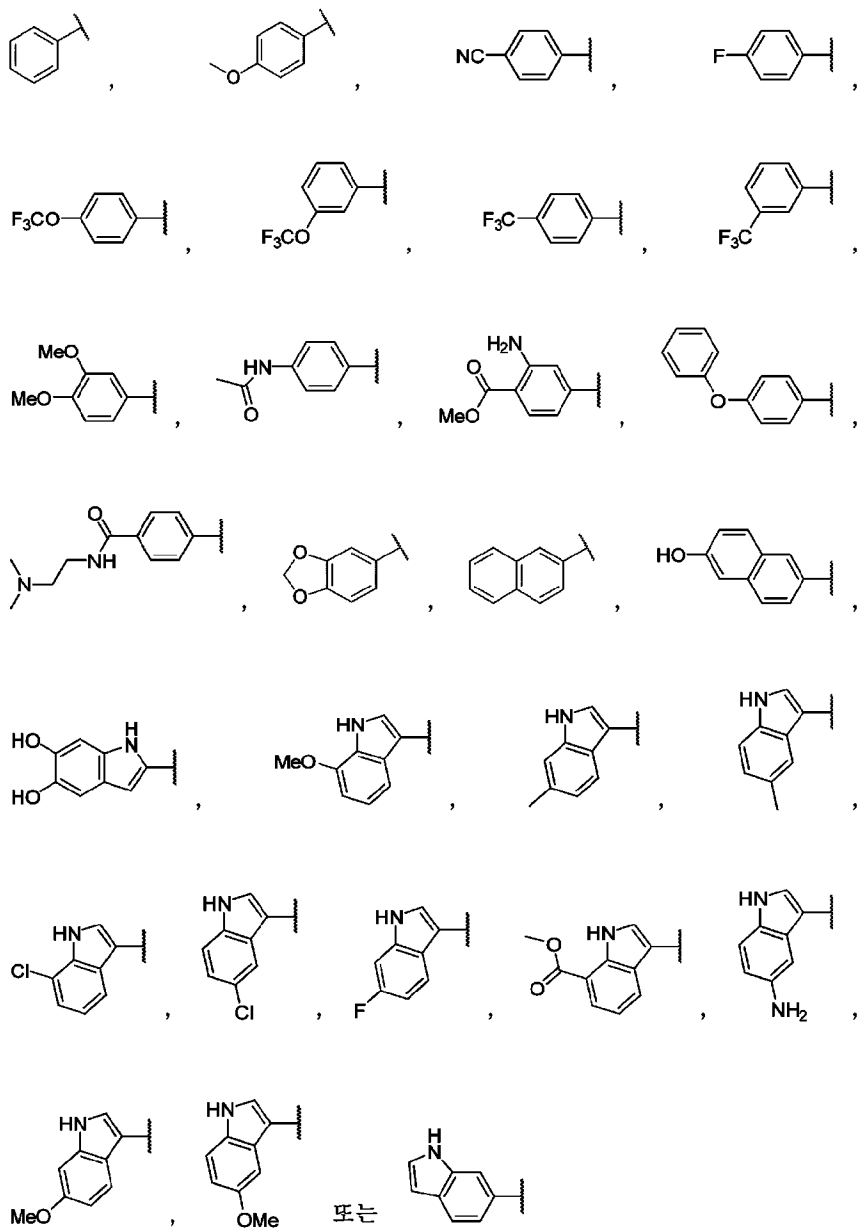
여기서, R^{d1} , R^{d2} , R^{d3} 및 R^{d4} 는 수소이고, R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} 및 R^{e4} 는 독립적으로 수소, Cl 또는 메톡시인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 4]

제1항에 있어서,

R^1 은



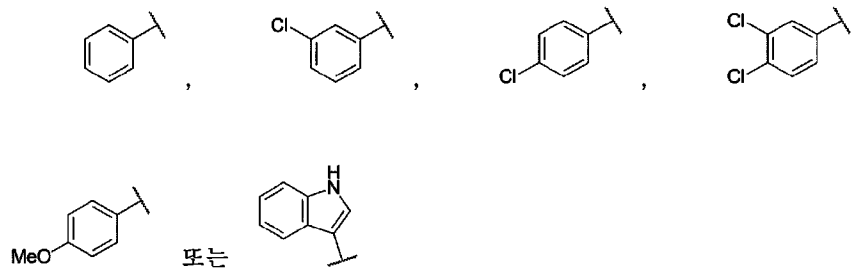


인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 5]

제1항에 있어서,

R²는



인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 6]

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것인, 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

<1> 2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌;

<2>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-플루오로-1H-인돌;

<3> 2-(5-((4-페닐피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌;

<4> 2-(5-((4-벤질피페라진-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌;

<5>

2-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌;

<6>

2-(5-((4-(4-메톡시벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌;

<7>

2-(5-((4-(4-클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌;

<8>

2-(5-((4-(3-클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌;

<9> 4-벤질-1-((5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;

<10> 4-벤질-1-((5-(4-메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;

<11>

(4-벤질피페리딘-1-일)(5-(4-메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄온;

<12>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5,6-디메톡시-1

H-인돌;

<13>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-메톡시-1H-인돌;

<14>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-클로로-1H-인돌;

<15>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-메틸-1H-인돌;

<16>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-플루오로-1H-인돌;

<17>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-카보니트릴;

<18>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-메톡시-1H-인돌;

<19>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-메톡시-1H-인돌;

<20> 메틸

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-카복실레이트;

<21>

4-벤질-1-((5-(나프탈렌-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;

<22> 3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌;

<23>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌;

<24>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-클로로-1H-인돌;

<25>

1-((5-(벤조퓨란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-4-벤질피페리딘;

<26>

1-((5-(벤조[b]티오펜-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-4-벤질피페리딘;

<27>

1-((5-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-4-벤질피페리딘;

<28>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-카복실릭 애시드;

<29>

2-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-플루오로-1H-인돌;

<30>

2-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-메틸-1H-인돌;

<31>

2-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5,6-디메톡시-1H-인돌;

<32>

2-(5-((4-(1H-인돌-3-일)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-플루오로-1H-인돌;

<33> 2-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-5-(1H-인돌-2-일)-1,3,4-옥사디아졸;

<34>

2-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-5-(1H-인돌-2-일)-1,3,4-옥사디아졸;

<35>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5,6-다이올;

<36>

3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-메톡시-1H-인돌;

<37>

3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-메톡시-1H-인돌;

<38>

3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-메틸-1H-인돌;

<39>

3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-메틸-1H-인돌;

<40>

3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-클로로-1H-인돌;

<41>

3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-클로로-1H-인돌;

<42> 메틸

3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-7-카복실레이트;

<43>

3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-아민;

<44>

3-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-메톡시-1H-인돌;

<45>

3-(5-((4-(3,4-다이클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-메톡시-1H-인돌;

<46>

4-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조나이트릴;

<47>

4-벤질-1-((5-(4-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;

<48>

4-벤질-1-((5-(3,4-디메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;

<49>

4-벤질-1-((5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;

<50>

4-벤질-1-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;

<51>

N-(4-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아세트아미드;

<52>

6-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)나프탈렌-2-올;

<53> 4-벤질-1-((5-(4-페녹시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;

<54>

4-벤질-1-((5-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;

<55>

4-벤질-1-((5-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;

<56>

3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-메톡시-1H-인돌;

<57>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-카복사미드;

<58>

4-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)벤조아미드;

<59>

3-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-메톡시-1H-인돌;

<60> 메틸

3-(5-((4-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-7-카복시레이트;

<61>

4-(3,4-디클로로벤질)-1-((5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;

<62>

4-(3,4-디클로로벤질)-1-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘;

<63> 메틸

2-아미노-4-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조에이트;

<64>

2-(5-((4-벤질피페라진-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-플루오로-1H-인돌;

<65>

2-(5-((4-벤질피페라진-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-클로로-1H-인돌;

<66>

N-(2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-일)아세트아미드;

<67>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-5-올;

<68>

(4-벤질피페리딘-1-일)(5-(5-플루오르-1H-인돌-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메타논;

<69>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-부톡시-1H-인돌;

<70>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-메틸-1H-인돌;

<71>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4,6-다이클로로-1H-인돌;

<72>

2-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5,6-다이클로로-1H-인돌;

<73>

6-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5H-[1,3]다이옥소[4,5-f]인돌;

<74>

7-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,3-다이하드로-6H-[1,4]다이옥시노[2,3-f]인돌;

<75>

3-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-플루오르-1H-인돌; 및

<76> 6-(5-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌.

[청구항 7]

제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 정신질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 8]

제7항에 있어서,
상기 화합물은 세로토닌, 노르에피네프린 및 도파민의 재흡수를 억제하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

[청구항 9]

제7항에 있어서,
상기 정신질환은 신경성 폭식증, 기분 장애, 우울증, 비정형 우울증, 통증에 부차적인 우울증, 주우울성 장애, 기분 저하 장애, 양극성 장애, 제I형 양극성 장애, 제II형 양극성 장애, 순환성 기분 장애, 일반적인 의학적 상태로 인한 기분 장애, 물질 유도된 기분 장애, 가성 치매, 갱년기 증후군, 강박 장애, 공황 장애, 광장 공포증이 없는 공황 장애, 광장 공포증이 있는 공황 장애, 공황 장애 이력이 없는 광장 공포증, 공황발작,

기억력 결핍, 기억력 손실, 주의력 결핍 과다행동 장애, 비만, 불안, 범불안 장애, 식이 장애, 파킨슨병, 파킨슨증, 치매, 노화 치매, 노인성 치매, 알츠하이머병, 다운 증후군, 후천성 면역결핍증 치매 복합증, 노화시 기억력 기능장애, 특정 공포증, 사회 공포증, 사회 불안 장애, 외상 후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애, 만성 스트레스 장애, 약물중독, 약물남용, 약물남용 경향, 코카인 남용, 니코틴 남용, 담배 남용, 알콜 습관성 중독, 알콜 중독, 병적 도박, 중독 물질의 사용 중단에 의한 금단 증후군, 통증, 만성 통증, 염증성 통증, 신경병증성 통증, 당뇨병 신경병 통증, 편두통, 긴장형 두통, 만성 긴장형 두통, 우울증 관련 통증, 등 통증, 암 통증, 과민성 대장 통증, 과민성 대장 증후군, 수술후 통증, 유방절제술후 통증 증후군(PMPS), 뇌졸중후 통증, 약물 유도된 신경병증, 당뇨병 신경병증, 교감신경계에 의해 유지되는 통증, 삼차 신경통, 치통, 안면근 통증, 환상지 통증, 거식증, 생리전 증후군, 생리전 불쾌 장애, 말기 황체기 증후군, 외상 후 증후군, 만성 피로 증후군, 지속 식물 상태, 요실금, 복잡성 요실금, 절박 요실금, 야간 요실금, 성기능 장애, 조루증, 발기 어려움, 발기 기능장애, 하지 불안 증후군, 주기성 사지 운동 장애, 식이 장애, 신경성 식욕 부진, 수면 장애, 전반 발달 장애, 자폐증, 아스퍼거 장애, 레트 장애, 소아기 붕괴성 장애, 학습 장애, 운동 능력 장애, 함구증, 발모광, 기면증, 뇌졸중후 우울증, 뇌졸중 유도된 뇌손상, 뇌졸중 유도된 신경 손상, 투렛 증후군, 귀울림, 턱 장애, 신체 이형 장애, 적대적 반항 장애 및 뇌졸중후 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

- [청구항 10] 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 정신질환의 예방 또는 치료용 세로토닌, 노르에피네프린 및 도파민의 삼중 재흡수 억제제.
- [청구항 11] 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 정신질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/006496

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/06(2006.01)i; **A61K 31/454**(2006.01)i; **A61K 31/496**(2006.01)i; **A61P 25/00**(2006.01)i; **A61P 25/18**(2006.01)i;
C07D 403/06(2006.01)i; **C07D 401/14**(2006.01)i; **A23L 33/10**(2016.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 401/06(2006.01); A61K 31/415(2006.01); A61K 31/496(2006.01); A61K 31/7105(2006.01); A61K 31/713(2006.01);
A61P 25/28(2006.01); C07D 401/04(2006.01); C07D 403/06(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus), Google & keywords: 1,2,4-트리아졸(1,2,4-triazole), 정신 질환(mental disease), 도파민(dopamine), 노르에피네프린(norepinephrine), 세로토닌(serotonin), 억제제(inhibitor)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003-0018025 A1 (THURKAUF, A. et al.) 23 January 2003 (2003-01-23) See abstract; claim 1; figure 2; and paragraphs [0002] and [0270].	1-7,9,11
A		8,10
X	KR 10-2010-0119430 A (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 09 November 2010 (2010-11-09) See claim 1; and paragraphs [0065], [0066], [0081], [0082], [0197] and [0198].	1-7,9,11
A	US 5633376 A (THURKAUF, A. et al.) 27 May 1997 (1997-05-27) See abstract; claim 2; and figure 1F, compound 26.	1-11
A	US 6288230 B1 (CHEN, X. et al.) 11 September 2001 (2001-09-11) See abstract; claim 1; column 1, lines 44-55; and columns 7-8, table 1, compounds 4-6.	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
“D” document cited by the applicant in the international application
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 August 2021

Date of mailing of the international search report

27 August 2021

Name and mailing address of the ISA/KR

**Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208**

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/006496

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010-080357 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 15 July 2010 (2010-07-15) See pages 1 and 7; page 1, lines 29-35; page 73, lines 3-11; and page 84, third compound.	1-11
PX	WO 2020-123847 A1 (RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY) 18 June 2020 (2020-06-18) See claims 1, 10 and 14; page 2, lines 5-7; page 45; and page 67, lines 11-17.	1-7,9,11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/006496

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2003-0018025	A1	23 January 2003	None			
KR	10-2010-0119430	A	09 November 2010	KR	10-1152658	B1	18 June 2012
US	5633376	A	27 May 1997	AU	3725995	A	19 April 1996
				AU	4368996	A	17 June 1996
				AU	705585	B2	27 May 1999
				CA	2098301	A1	29 June 1992
				CA	2098301	C	04 December 2001
				CA	2201140	A1	04 April 1996
				CA	2205998	A1	30 May 1996
				CA	2205998	C	16 July 2002
				CN	1158608	A	03 September 1997
				CN	1177349	A	25 March 1998
				EP	0640075	A1	01 March 1995
				EP	0783494	A1	16 July 1997
				EP	0793653	A1	10 September 1997
				JP	06-504054	A	12 May 1994
				JP	10-501819	A	17 February 1998
				JP	10-502670	A	10 March 1998
				JP	2798095	B2	17 September 1998
				JP	2927967	B2	28 July 1999
				JP	2941950	B2	30 August 1999
				KR	10-1997-0706259	A	03 November 1997
				US	2002-0143044	A1	03 October 2002
				US	5159083	A	27 October 1992
				US	5428164	A	27 June 1995
				US	5633377	A	27 May 1997
				US	5646279	A	08 July 1997
				US	5646280	A	08 July 1997
				US	5646281	A	08 July 1997
				US	5656762	A	12 August 1997
				US	5681956	A	28 October 1997
				US	5712392	A	27 January 1998
				US	6069251	A	30 May 2000
				US	6358955	B1	19 March 2002
				US	6797824	B2	28 September 2004
				WO	92-12134	A2	23 July 1992
				WO	92-12134	A3	20 August 1992
				WO	96-10018	A1	04 April 1996
				WO	96-16040	A1	30 May 1996
				ZA	959910	B	22 August 1997
US	6288230	B1	11 September 2001	None			
WO	2010-080357	A1	15 July 2010	CA	2746943	A1	15 July 2010
				EP	2379524	A1	26 October 2011
				JP	2012-512877	A	07 June 2012
				US	2011-0269742	A1	03 November 2011
				US	8609696	B2	17 December 2013
WO	2020-123847	A1	18 June 2020	None			

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07D 401/06(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/18(2006.01)i; C07D 403/06(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; A23L 33/10(2016.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07D 401/06(2006.01); A61K 31/415(2006.01); A61K 31/496(2006.01); A61K 31/7105(2006.01); A61K 31/713(2006.01); A61P 25/28(2006.01); C07D 401/04(2006.01); C07D 403/06(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN (Registry, Caplus), Google & 키워드: 1,2,4-트리아졸(1,2,4-triazole), 정신질환 (mental disease), 도파민(dopamine), 노르에피네프린(norepinephrine), 세로토닌(serotonin), 억제제(inhibitor)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X A	US 2003-0018025 A1 (THURKAUF, A. 등) 2003.01.23 요약; 청구항 1; 도면 2; 단락 [0002], [0270]	1-7,9,11 8,10
X	KR 10-2010-0119430 A (한국과학기술연구원) 2010.11.09 청구항 1; 단락 [0065], [0066], [0081], [0082], [0197], [0198]	1-7,9,11
A	US 5633376 A (THURKAUF, A. 등) 1997.05.27 요약; 청구항 2; 도면 1F, 화합물 26	1-11
A	US 6288230 B1 (CHEN, X. 등) 2001.09.11 요약; 청구항 1; 컬럼 1, 라인 44-55; 컬럼 7-8, 표 1, 화합물 4-6	1-11
A	WO 2010-080357 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 2010.07.15 청구항 1, 7; 페이지 1, 라인 29-35; 페이지 73, 라인 3-11; 페이지 84, 3번째 화합물	1-11
☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2021년08월27일(27.08.2021)		국제조사보고서 발송일 2021년08월27일(27.08.2021)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 정다원 전화번호 +82-42-481-5373

C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
PX	WO 2020-123847 A1 (RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY) 2020.06.18 청구항 1, 10, 14; 페이지 2, 라인 5-7; 페이지 45; 페이지 67, 라인 11-17	1-7,9,11

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2003-0018025 A1	2003/01/23	없음	
KR 10-2010-0119430 A	2010/11/09	KR 10-1152658 B1	2012/06/18
US 5633376 A	1997/05/27	AU 3725995 A	1996/04/19
		AU 4368996 A	1996/06/17
		AU 705585 B2	1999/05/27
		CA 2098301 A1	1992/06/29
		CA 2098301 C	2001/12/04
		CA 2201140 A1	1996/04/04
		CA 2205998 A1	1996/05/30
		CA 2205998 C	2002/07/16
		CN 1158608 A	1997/09/03
		CN 1177349 A	1998/03/25
		EP 0640075 A1	1995/03/01
		EP 0783494 A1	1997/07/16
		EP 0793653 A1	1997/09/10
		JP 06-504054 A	1994/05/12
		JP 10-501819 A	1998/02/17
		JP 10-502670 A	1998/03/10
		JP 2798095 B2	1998/09/17
		JP 2927967 B2	1999/07/28
		JP 2941950 B2	1999/08/30
		KR 10-1997-0706259 A	1997/11/03
		US 2002-0143044 A1	2002/10/03
		US 5159083 A	1992/10/27
		US 5428164 A	1995/06/27
		US 5633377 A	1997/05/27
		US 5646279 A	1997/07/08
		US 5646280 A	1997/07/08
		US 5646281 A	1997/07/08
		US 5656762 A	1997/08/12
		US 5681956 A	1997/10/28
		US 5712392 A	1998/01/27
		US 6069251 A	2000/05/30
		US 6358955 B1	2002/03/19
		US 6797824 B2	2004/09/28
		WO 92-12134 A2	1992/07/23
		WO 92-12134 A3	1992/08/20
		WO 96-10018 A1	1996/04/04
		WO 96-16040 A1	1996/05/30
		ZA 959910 B	1997/08/22
US 6288230 B1	2001/09/11	없음	
WO 2010-080357 A1	2010/07/15	CA 2746943 A1	2010/07/15
		EP 2379524 A1	2011/10/26
		JP 2012-512877 A	2012/06/07
		US 2011-0269742 A1	2011/11/03
		US 8609696 B2	2013/12/17
WO 2020-123847 A1	2020/06/18	없음	