



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년11월18일
 (11) 등록번호 10-0869271
 (24) 등록일자 2008년11월12일

(51) Int. Cl.

C07D 213/64 (2006.01) *C07D 213/65* (2006.01)*C07D 401/14* (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7020877(분할)

(22) 출원일자 2007년09월12일

심사청구일자 2007년10월12일

번역문제출일자 2007년09월12일

(65) 공개번호 10-2007-0094995

(43) 공개일자 2007년09월27일

(62) 원출원 특허 10-2002-7016890

원출원일자 2002년12월11일

심사청구일자 2006년02월02일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2001/004857

국제출원일자 2001년06월08일

(87) 국제공개번호 WO 2001/96308

국제공개일자 2001년12월20일

(30) 우선권주장

0022483.2 2000년09월13일 영국(GB)

JP-P-2000-00175966 2000년06월12일 일본(JP)

(56) 선행기술조사문헌

WO199931062 A1

WO199850384 A1

WO199633974 A1

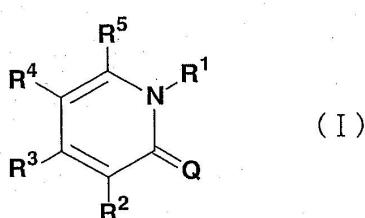
전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 김용

(54) 1,2-디하이드로페리딘 화합물 및 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 우수한 AMPA 수용체 저해작용 및/또는 카이닌산 수용체 저해작용을 나타내는 신규 화합물을 제공한다. 하기 식으로 표기되는 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물이다:



상기 식에서, Q는 NH, O 또는 S를 나타내며; R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 동일 또는 상이한 것으로서, 수소 원자, 할로겐 원자, C₁₋₆ 알킬기 또는 식 -X-A(상기 식에서, X는 단일결합, 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₁₋₆ 알킬렌기 등을 나타내며; A는 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소환식기, 5원 내지 14원 방향족 복소환식기 등을 나타냄)로 표기되는 기를 나타낸다.

(72) 발명자

가와노 고키

일본국 이바라키켄 쓰쿠바시 우메조노 2-1-7-201

노리미네 요시히코

일본국 이바라키켄 쓰쿠바시 이나리마에 9-7-408

이토 고이치

일본국 지바켄 아비코시 텐노다이 1-20-1-205

하나다 다카히사

일본국 이바라키켄 쓰쿠바시 사쿠라 2-33-3

우에노 마사타카일본국 이바라키켄 기타소우마군 모리야마치 미즈
키도 7-20-6**아미노 히로유키**

일본국 이바라키켄 쓰쿠바시 가스가 2-24-1-306

오고 마코토

일본국 이바라키켄 쓰쿠바시 마쓰시로 5-2-36

하타케야마 신지

일본국 이바라키켄 쓰쿠바시 마쓰시로 2-25-9-301

우라와 요시오

일본국 이바라키켄 가시마시 규츄 4680-165

나카 히로유키일본국 이바라키켄 쓰쿠바시 마쓰시로 3-5-9 파크
스쿠에아마쓰시로 103**그롬 안토니 존**영국 에스엔1 2피엑스 월트쉬어 천돈 콥스 에비뉴
7**리버스 린**영국 티엔 12 0에스이 켄트 톤브리지 스태플레허스
트 슬라니 로드22**스미스 테렌스**영국 캠브리지쉬어 씨비1 2엘리 캠브리지 노르포크
스트리트 더올드 스쿨 4

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터아키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨

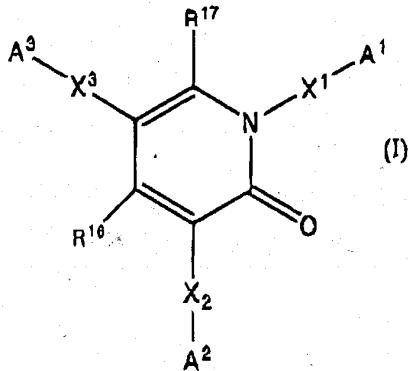
EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터아키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

특허청구의 범위

청구항 1

하기 식(I)로 표기되는 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물:



[상기 식(I)에서, X^1 , X^2 및 X^3 중 하나는 단일결합을 나타내고; 나머지는 각각 독립적으로, 단일결합, 또는 하기 치환기군 a로부터 선택되는 1개 이상의 치환기를 가지고 있을 수 있는, C_{1-6} 알킬렌기, 하기 치환기군 a로부터 선택되는 1개 이상의 치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{2-6} 알케닐렌기, 하기 치환기군 a로부터 선택되는 1개 이상의 치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{2-6} 알키닐렌기, $-O-$, $-S-$, $-CO-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(R^7)-CO-$, $-CO-N(R^8)-$, $-N(R^9)-CH_2-$, $-CH_2-N(R^{10})-$, $-CH_2-CO-$, $-CO-CH_2-$, $-N(R^{11})-S(O)_m-$, $-S(O)_n-N(R^{12})-$, $-CH_2-S(O)_p-$, $-S(O)_q-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ 또는 $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$ [여기서, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 은, 각각 독립적으로, 수소 원자, C_{1-6} 알킬기 또는 C_{1-6} 알콕시기를 나타내며; m , n , p 및 q 는, 각각 독립적으로 정수 0, 1 또는 2를 나타냄]를 나타내며;

A^1 , A^2 및 A^3 는, 동일 또는 상이한 것으로서, 각각 하기 치환기군 b로부터 선택되는 1개 이상의 치환기를 가지고 있을 수 있는, 페닐기, 페롤릴기, 페리딜기, 페리다지닐기, 페리미디닐기, 페라지닐기, 티에닐기, 티아졸릴기, 푸릴기, 나프틸기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 인돌릴기, 벤즈이미다졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 이미다조페리딜기, 카르바졸릴기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기, 사이클로헥세닐기, 디옥시닐기, 아다만틸기, 페롤리디닐기, 페페라 지닐기 또는 모르폴리닐기를 나타내고;

R^{17} 및 R^{18} 은, 동일 또는 상이한 것으로서, 수소원자, 할로겐 원자 또는 C_{1-6} 알킬기를 나타내며, 단, X^1 , X^2 및 X^3 이 동시에 단일결합을 나타내지 않음:

<치환기군 a> 수산기, 할로겐 원자 및 시아노기로 이루어지는 군

<치환기군 b>

(1) 수산기, (2) 할로겐 원자, (3) 니트릴기, (4) 니트로기, (5) 수산기, 니트릴기, 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬아미노기, 디(C_{1-6} 알킬)아미노기, C_{2-6} 알케닐아미노기, 디(C_{2-6} 알케닐)아미노기, C_{2-6} 알키닐아미노기, 디(C_{2-6} 알키닐)아미노기, $N-C_{1-6}$ 알킬- $N-C_{2-6}$ 알케닐아미노기, $N-C_{1-6}$ 알킬- $N-C_{2-6}$ 알키닐아미노기, $N-C_{2-6}$ 알케닐- $N-C_{2-6}$ 알키닐아미노기, 아르알킬옥시기, TBDMS 옥시기, C_{1-6} 알킬술포닐아미노기, C_{1-6} 알킬카르보닐옥시기, C_{2-6} 알케닐카르보닐옥시기, C_{2-6} 알키닐카르보닐옥시기, $N-C_{1-6}$ 알킬카르바모일기, $N-C_{2-6}$ 알케닐카르바모일기 및 $N-C_{1-6}$ 알키닐카르바모일기로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 각각 치환되어 있을 수 있는 C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기 또는 C_{2-6} 알키닐기, (6) C_{1-6} 알킬아미노기, 아르알킬옥시기 및 수산기로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 각각 치환되어 있을 수 있는 C_{1-6} 알콕시기, C_{2-6} 알케닐옥시기 또는 C_{2-6} 알키닐옥시기, (7) 수산기,

니트릴기, 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬아미노기, 아르알킬옥시기, TBDMS 옥시기, C_{1-6} 알킬술포닐아미노기, C_{1-6} 알킬카르보닐옥시기 및 C_{1-6} 알킬카르바모일기로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 각각 치환되어 있을 수 있는 C_{1-6} 알킬티오기, C_{2-6} 알케닐티오기 또는 C_{2-6} 알키닐티오기, (8) C_{1-6} 알콕시기, 아미노기, C_{1-6} 알킬아미노기, 디(C_{1-6} 알킬)아미노기, C_{2-6} 알케닐아미노기, 디(C_{2-6} 알케닐)아미노기, C_{2-6} 알키닐아미노기, 디(C_{2-6} 알키닐)아미노기, $N-C_{1-6}$ 알킬- $N-C_{2-6}$ 알케닐아미노기, $N-C_{1-6}$ 알킬- $N-C_{2-6}$ 알키닐아미노기 및 $N-C_{2-6}$ 알케닐- $N-C_{2-6}$ 알키닐아미노기로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환된 카르보닐기, (9) C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{2-6} 알키닐아미노기, C_{1-6} 알킬술포닐기, C_{2-6} 알케닐술포닐기, C_{2-6} 알키닐술포닐기, C_{1-6} 알킬카르보닐기, C_{2-6} 알케닐카르보닐기 및 C_{2-6} 알키닐카르보닐기로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 또는 2개의 기로 치환되어 있을 수 있는 아미노기, (10) C_{1-6} 알킬술포닐기, (11) C_{2-6} 알케닐술포닐기, (12) C_{2-6} 알키닐술포닐기, (13) C_{1-6} 알킬술피닐기, (14) C_{2-6} 알케닐술피닐기, (15) C_{2-6} 알키닐술피닐기, (16) 포르밀기, (17) 수산기, 할로겐 원자, 니트릴기, C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬기 및 아르알킬기로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 각각 치환되어 있을 수 있는 C_{3-8} 사이클로알킬기 또는 C_{3-8} 사이클로알케닐기, (18) 수산기, 할로겐 원자, 니트릴기, C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬기 및 아르알킬기로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 치환되어 있을 수 있는 5원 내지 14원 비방향족 복소환식기, (19) 수산기, 할로겐 원자, 니트릴기, C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬기 및 아르알킬기로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 치환되어 있을 수 있는 C_{6-14} 방향족 탄화수소환식기, 그리고 (20) 수산기, 할로겐 원자, 니트릴기, C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬기 및 아르알킬기로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 치환되어 있을 수 있는 5원 내지 14원 방향족 복소환식기로 이루어지는 군] .

청구항 2

제1항에 있어서,

R^{17} 및 R^{18} 은, 동일 또는 상이한 것으로서, 수소원자 또는 C_{1-6} 알킬기를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물.

청구항 3

제1항에 있어서,

R^{17} 및 R^{18} 은, 동일 또는 상이한 것으로서, 수소원자를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물.

청구항 4

제3항에 있어서,

A^1 , A^2 및 A^3 은, 동일 또는 상이한 것으로서, 제1항에 기재된 치환기군 b로부터 선택되는 1개 이상의 치환기를 가지고 있을 수도 있는, 페닐기, 퍼리딜기, 퍼리미디닐기, 티아졸릴기, 푸릴기, 나프틸기, 이소퀴놀릴기, 인돌릴기, 벤즈이미다졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 이미다조퍼리딜기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기, 사이클로헥세닐기, 디옥시닐기, 아다만틸기, 퍼롤리디닐기, 퍼페리디닐기, 또는 퍼페라지닐기인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물.

청구항 5

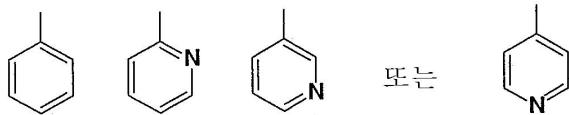
제1항에 있어서,

A^1 , A^2 및 A^3 은, 동일 또는 상이한 것으로서, 제1항에 기재된 치환기군 b로부터 선택되는 1개 이상의 치환기를 가지고 있을 수도 있는, 페닐기, 퍼리딜기, 이소퀴놀릴기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 아다만틸기 또는 퍼페리디닐기인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물.

청구항 6

제1항에 있어서,

A^1 , A^2 및 A^3 는, 동일 또는 상이한 것으로서, 제1항에 기재된 치환기준 b로부터 선택되는 1개 이상의 치환기를 가지고 있을 수도 있는, 하기 식



로 표시되는 기인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 화합물이 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-벤질-1,2-디하이드로페리딘-2-온인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물.

청구항 8

제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물을 포함하는, 파킨슨병, 파킨슨 증후군, 간질 및 다발성 경화증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환의 치료제 또는 예방제.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

<1>

본 발명은 신규 화합물, 그의 염 및 그들의 수화물 그리고 그들의 제조 방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 비-NMDA 수용체, 특히 AMPA 수용체 저해제로서 유용한 피리돈 화합물, 그의 염 및 그들의 수화물에 관한 것이다.

배경기술

<2>

글루탐산이나 아스파라긴산은 인식, 기억, 운동, 호흡, 심혈관 조절, 감각 등의 신경기능에 관여하는 중요한 아미노산으로, 흥분성 신경전달 물질이라고도 불린다. 이들의 생리 활성의 발현에 있어서는 특이적 수용체와의 상호작용이 중요하고, 일반적으로 이온 채널형 및 G-단백질 결합형의 2가지 타입의 수용체가 알려져 있다. 전자는 또한 N-메틸-D-아스파라긴산(NMDA) 수용체, α -아미노-3-하이드록시-5-메틸-4-이소옥사졸 프로피온산(AMPA) 수용체, 카이닌산 수용체 등으로 분류된다. 한편, 흥분성 신경 전달 물질로서 아미노산은 중추 신경을 이상적으로 흥분시키는 등으로 인해, 신경 독성을 유발하는 것으로도 알려져 있다. 이 독성은 신경세포의 사망을 수반할 정도로 심각하고, 각종 신경질환을 유발하는 것으로 알려져 있다. 주된 신경질환으로는 뇌허혈, 두부 외상, 뇌척수 손상, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근 위축성 측삭 경화증(ALS), 헌팅تون 무도병, AIDS성 신경장애, 간질, 저산소 상태 후에 관찰되는 신경변성, 정신장애, 운동기능 장애, 통증, 경련성 및 음식물 중의 독소에 의한 신경장애, 각종 신경변성 질환, 각종 정신성 질환, 만성 통통, 편두통, 암성 통통, 당뇨병성 신경장애에서 유래하는 통통 등이 알려져 있다. 이들은 발병 메커니즘 등이 해명되지 않은 점이 많고, 치료에 유효한 의약도 아직 발견되지 않은 심각한 질환이지만, 흥분성 신경전달 물질의 과잉 방출/축적, 수용체 발현 패턴의 변화 등과 관계가 깊은 것으로 여겨지고 있다. 예를 들면, 뇌졸중(Stroke)이나 뇌허혈, 두부 외상, 척수 손상에 있어서 뇌척수액 중이나 혈장 중의 글루탐산의 농도가 높다는 보고가 있다(Castillo, J., Dazalos, A. and Noya, M., Lancet 1997, 346: 79-83 등). 글루탐산, NMDA, AMPA, 카이닌산 등을 신경 세포에 과도하게 작용시키면 신경장애가 일어난다는 보고도 있다(Meldrum, B., Brain Res. Reviews, 18, 293, 1993). 알츠하이머병에 있어서는 β -아밀로이드단백질이 글루탐산의 신경 독성을 높인다는 보고와, 글루탐산의 방출을 항진시킨다는 보고가 있다(Arias, C., Arrieta, I. and Tapia, R., J. Neurosci. Res., 1995, 41: 561-566 등). 파킨슨병에

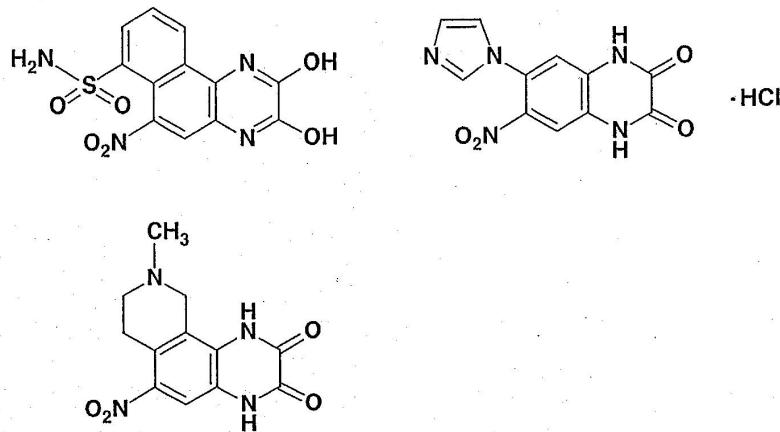
있어서는 L-도파의 수산화물이 AMPA 수용체를 활성화하고(Cha, J.J., et.al., Neurosci. Lett. 1991, 132: 55-58), 신경 독성을 높인다는 보고가 있다(Olney, J.W., et.al., 1990, 108: 269-272, Rosenberg, P.A., et.al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88: 4865-4869). 또한, L-도파가 자유 라디칼의 생산을 촉진하여 산화적 스트레스의 증가를 초래한다는 보고가 있다(Smith, T.S., et.al., Neuroreport 1994, 5: 1009-1011). 헌팅تون 무도병에 있어서는 글루탐산의 방출을 저해하는 물질이 증상의 개선에 효과적이라는 보고가 있다. ALS에 있어서는 그의 병리에 글루탐산이 관여함을 시사하는 많은 보고가 있다. AIDS 환자가 인식 신경기능 결손증에 걸리는 경우도 있지만, 이 신경질환에 있어서도 글루탐산의 관여가 시사되고 있다. 예를 들면, HIV 바이러스의 인밸롭에 있는 당단백질 gp120은 성형 아교세포(astrocyte)에 의한 글루탐산의 취입을 억제하지만(Dreyer, E.B., Eur. J. Neurosci. 1995, 7: 2502-2507, Uhsijima, H., et.al., Eur. J. Neurosci. 1995, 7: 1353-1359), 글루탐산의 방출을 저해하는 물질이 gp120에 의한 신경변성을 억제한다는 보고가 있다(Sindou, P., et.al., J. Neurosci. 1994, 126: 133-137, Muller, W.E.G., et.al., Eur. J. Pharmacol. Molec. Pharmacol. 1992, 226: 209-214, Lipton, S.A., Neurology 1992, 42: 1403-1405). 알레르기성 뇌척수염에 관련해서는, 상기 염증이 발생해 있는 마우스에서는 세포 외부로부터 취입된 글루탐산을 분해하는 효소가 결손되어 있다는 보고가 있다(Hardin-Pouzet, H., Glia, 1997, 20: 79-85). 올리브교소뇌 변성증(olivopontocerebellar atrophy)은 때때로 파킨슨병을 합병하기도 하는 질환으로, AMPA 수용체를 구성하는 서브유닛 GluR2의 항체가 발견되어 있으며(Gahring, L.C., Neurology 1997, 48: 494-500), 올리브교소뇌 변성증과 AMPA 수용체와의 관련이 시사되고 있다. 간질과 관련된 보고로서, AMPA 수용체 내에 GluR2를 구성할 수 없는 마우스에서는 AMPA 수용체의 Ca^{2+} 투과성이 증대되어, 발작을 일으킴으로써 사망에 이르기 쉽다는 보고가 있다(Brusa, R., Science 1995, 270: 1677-1680). 그밖에도, NBQX(2,3-디하이드록시-6-니트로-7-설파모일벤조[f]퀴놀린, Sheardown et al., Science, 247, 571, 1990)를 비롯한 AMPA 수용체 저해 화합물이 항불안 및 항경련 작용을 가지는 것으로의 보고되어 있으며(J. Pharmacol. Exp. Ther., 260, 742, 1992, Pharmacol. Biochem. Behavior, 1998, 60: 119-124), 배뇨장애, 약품 남용이나 통증 등과 AMPA 수용체/카이닌산 수용체와의 관련에 관해서도 보고된 바 있다(J. Pharmacol. Exp. Ther., 280, 894-904, 1997, Neuroscience Letters, 268: 127-130, 1999).

<3>

상기 신경질환의 치료에는 흥분성 신경 전달 물질 수용체에 대해 길항작용을 나타내는 물질이 유용하다고 기대 할 수 있다. 현재, 특히 AMPA 수용체나 카이닌산 수용체를 비롯하는 비-NMDA 수용체에 길항작용을 가지는 물질의 유용성이 기대되고 있다. 예를 들면, WO00/01376에는 글루탐산과 AMPA 수용체 및/또는 카이닌산 수용체와의 상호작용을 저해하는 물질이, 각종 탈수초성 질환(예를 들면, 뇌염, 급성 산재성 뇌척수염, 다발성 경화증, 급성 다발성 신경염(길랑-바雷 증후군 등), 만성 염증성 탈수초성 다발 신경장애, 마르키마바-비그나미병 (Marchi fava-Bignami disease), 중심성 뇌교수초 봉괴증, 시신경 척수염, 데빅병(Devic syndrome), 발로병, HIV성 척수병증, HTLV성 척수병증, 진행성의 다병소성 백질뇌증, 2차성 탈수초성 질환 등; 2차성 탈수초성 질환 으로는 예를 들면 CNS 흥반성 낭창, 결절성 다발 동맥염, 쇼그렌 증후군, 사르코이드증(sarcoidosis), 괴리성 뇌혈관염 등)의 치료에 유용하다는 보고가 있다. AMPA 수용체 · 카이닌산 수용체에 대해 저해작용을 가지는 화합물로는 예를 들면 이하의 화합물들이 보고되어 있다.

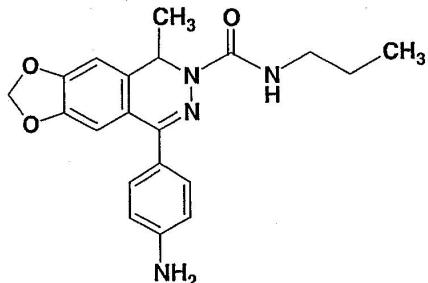
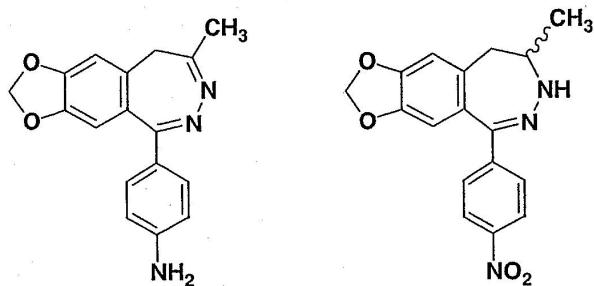
<4>

(1) 하기 식으로 표기되는 경합적 AMPA 수용체 저해 화합물:



<5>

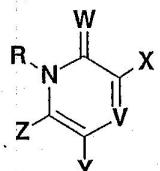
<6> (2) 하기 식으로 표기되는 비경합적 AMPA 수용체 저해 화합물:



<7>

<8> (3) 기타, W094/25469, W096/10023 및 US5356902호 공보 등에서 퀴녹살린디온 골격을 가지는 경합적 AMPA 수용체 저해 화합물에 관한 보고가 있으며, W095/01357, W097/28135, W097/28163, W097/43276, W097/34878, W098/38173, EP802195 및 DE19643037호 공보 등에 비경합적 AMPA 수용체 저해 화합물에 관한 보고가 있다.

<9> 한편, 1,2-디하이드로페리딘으로는 W098/55480호 공보에는 GABA_A 서브유닛의 리간드로서 하기 일반식으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 보고하고 있으며:

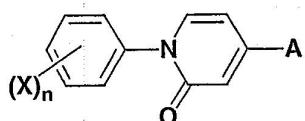


<10>

*

<11>

[상기 식에서, R은 수소 원자이고, C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₂₋₆ 알키닐기, C₁₋₆ 알콕시기 등을 나타내고; V는 CH 또는 N을 나타내고; W는 O 또는 S를 나타내고; X는 C₁₋₆ 알킬기, CF₃, 시아노기, 니트로기, 할로겐 등으로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환된 페닐기, 또는 C₁₋₆ 알킬기, CF₃, 할로겐 등으로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환된 방향족 복소기이고; Y는 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₂₋₆ 알키닐기, 알릴기 등을 나타내고; Z는 할로겐, C₃₋₆ 사이클로알킬기, C₁₋₆ 알킬티오기, C₂₋₆ 알케닐티오기, 알릴기 등을 나타냄], W000/07988호 공보에는 간질의 치료에 유용한 하기 일반식으로 표기되는 화합물이 보고되는 등 종래부터 여러 보고가 있었지만, AMPA 수용체·카이닌산 수용체와의 관련에 관해서는 전혀 알려져 있지 않다:



<12>

<13>

[상기 식에서, n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5를 나타내고; X는 수소 원자, C_{1-C4} 알킬기, C_{1-C4} 알콕시기, 트리플루오로메틸기, 트리플루오로메톡시기 또는 할로겐을 나타내고; A는 아미노기, C_{1-C4} 알킬아미노기, C_{1-C4} 디알킬아미노기, 모르폴리노기, 피페리디노기 또는 피롤리디노기를 나타냄].

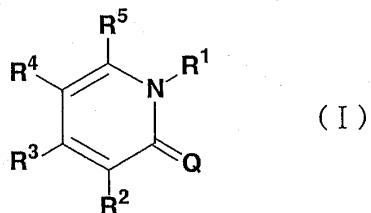
발명의 내용

해결 하고자하는 과제

<14> 상기한 바와 같이, 의약으로서 유용한 AMPA 수용체/카이닌산 수용체 저해 화합물의 제공이 요구되고 있다. 그러나, 우수한 AMPA 수용체 및/또는 카이닌산 수용체 저해작용을 나타내고, 또한 의약으로서도 유용성이 높고, 임상에서도 유효하게 작용하는 화합물은 아직 발견되지 않았다. 즉, 본 발명의 목적은 흥분성 신경 전달 물질의 신경 독성을 억제하고, 의약으로서도 우수한 신경 보호작용을 발휘함으로써 각종 신경질환의 치료·예방·개선제로서 유용한 AMPA 수용체 및/또는 카이닌산 수용체 저해 화합물을 탐색하여 발견하는 것이다.

과제 해결수단

<15> 본 발명자들은 상기의 사정을 감안하여 정력적으로 연구를 거듭한 결과, 하기 식으로 표기되는 신규한 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물을 합성하는 데 성공하는 동시에, 상기 화합물 또는 그의 염을 제조하기 위한 우수한 방법 및 상기 제조 방법에 있어서의 유용한 제조 중간체를 발견하는 데 성공하였으며, 또한 예상외로도 상기 화합물(I) 또는 그의 염 또는 그들의 수화물이 우수한 AMPA 수용체 길항작용을 나타낸다는 사실을 발견하고 본 발명을 완성하였다:

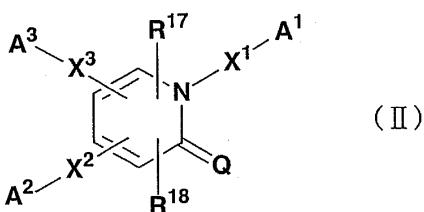


<16>

<17> [상기 식에서, Q는 NH, O 또는 S를 나타내고; R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 동일 또는 상이한 것으로서, 수소 원자, 할로겐 원자, C₁₋₆ 알킬기 또는 식 -X-A [상기 식에서 X는 단일결합, 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₁₋₆ 알킬렌기, 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₂₋₆ 알케닐렌기, 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₂₋₆ 알키닐렌기, -O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)-, -N(R⁷)-CO-, -CO-N(R⁸)-, -N(R⁹)-CH₂- , -CH₂-N(R¹⁰)-, -CH₂-CO-, -CO-CH₂- , -N(R¹¹)-S(O)_m-, -S(O)_n-N(R¹²)-, -CH₂-S(O)_p-, -S(O)_q-CH₂- , -CH₂-O-, -O-CH₂- , -N(R¹³)-CO-N(R¹⁴)- 또는 -N(R¹⁵)-CS-N(R¹⁶)- [상기 식에서 R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶은 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기 또는 C₁₋₆ 알콕시기를 나타내며; m, n, p 및 q는 각각 독립적으로 정수 0, 1 또는 2를 나타냄] 을 나타내고; A는 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₃₋₈ 사이클로알킬기, C₃₋₈ 사이클로알케닐기, 5원 내지 14원 비방향족 복소환식기, C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소환식기 또는 5원 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타냄] 으로 표기되는 기를 나타내고 [단, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵ 중 3개의기는 항상 동일 또는 상이한 것으로서, -X-A를 나타내고, 나머지 2개의기는 항상 수소 원자, 할로겐 원자 또는 C₁₋₆ 알킬기를 나타냄] ; 단, 상기의 정의에 있어서 (1) Q는 0이고, R¹ 및 R⁵는 수소 원자이고, R², R³ 및 R⁴는 폐닐기인 경우; (2) Q는 0이고, R¹ 및 R⁴는 수소 원자이고, R², R³ 및 R⁵는 폐닐기인 경우; 및 (3) Q는 0이고, R¹ 및 R²는 수소 원자이고, R³, R⁴ 및 R⁵는 폐닐기인 경우는 제외됨].

<18>

즉, 본 발명은 (1) 상기 식(I)으로 표기되는 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물, (2) 상기 (1)에 있어서 식

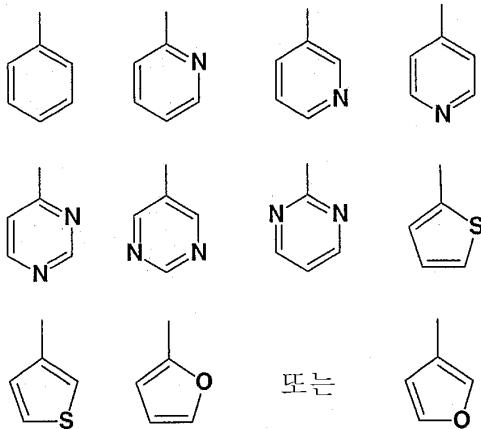


<19>

<20>

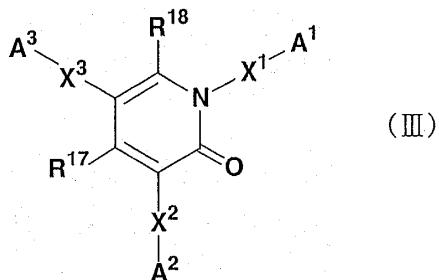
[상기 식에서, Q는 NH, O 또는 S를 나타내고; X¹, X² 및 X³은 동일 또는 상이한 것으로서, 단일결합, 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₁₋₆ 알킬렌기, 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₂₋₆ 알케닐렌기, 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₂₋₆ 알키닐렌기, -O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)-, -N(R⁷)-CO-, -CO-N(R⁸)-, -N(R⁹)-CH₂-، -CH₂-N(R¹⁰)-, -CH₂-CO-, -CO-CH₂-، -N(R¹¹)-S(O)_m-, -S(O)_n-N(R¹²)-, -CH₂-S(O)_p-, -S(O)_q-CH₂-، -CH₂-O-, -O-CH₂-، -N(R¹³)-CO-N(R¹⁴)- 또는 -N(R¹⁵)-CS-N(R¹⁶)- [상기 식에서, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶은 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기 또는 C₁₋₆ 알콕시기를 나타내고; m, n, p 및 q는 각각 독립적으로 정수 0, 1 또는 2를 나타냄]을 나타내며; A¹, A² 및 A³은 동일 또는 상이한 것으로서, 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₃₋₈ 사이클로알킬기, C₃₋₈ 사이클로알케닐기, 5원 내지 14원 비방향족 복소환식기, C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소환식기 또는 5원 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내며; R¹⁷ 및 R¹⁸은 동일 또는 상이한 것으로서, 수소 원자, 할로겐 원자 또는 C₁₋₆ 알킬기를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물, (3) 상기 (2)에 있어서 X¹, X² 및 X³이 (1) 단일결합, (2) 하기 치환기군 a에서 선택되는 하나 이상의 기로 각각 치환되어 있을 수 있는 C₁₋₆ 알킬렌기, C₂₋₆ 알케닐렌기 또는 C₂₋₆ 알키닐렌기, (3) -O-, (4) -S-, (5) -CO-, (6) -SO-, (7) -SO₂-, (8) -N(R⁶)-, (9) -N(R⁷)-CO-, (10) -CO-N(R⁸)-, (11) -N(R⁹)-CH₂-, (12) -CH₂-N(R¹⁰)-, (13) -CH₂-CO-, (14) -CO-CH₂-, (15) -N(R¹¹)-S(O)_m-, (16) -S(O)_n-N(R¹²)-, (17) -CH₂-S(O)_p-, (18) -S(O)_q-CH₂-، (19) -CH₂-O-, (20) -O-CH₂-، (21) -N(R¹³)-CO-N(R¹⁴)- 또는 (22) -N(R¹⁵)-CS-N(R¹⁶)- [상기 식에서, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, m, n, p 및 q는 상기 제1항에 기재된 정의와 각각 동일한 의미를 나타냄]이며, A¹, A² 및 A³이 하기 치환기군 b에서 선택되는 하나 이상의 기로 치환되어 있을 수 있는 C₃₋₈ 사이클로알킬기, C₃₋₈ 사이클로알케닐기, 5원 내지 14원 비방향족 복소환식기, C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소환식기 또는 5원 내지 14원 방향족 복소환식기인 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물(<치환기군 a> 수산기, 할로겐 원자 및 니트릴기로 이루어지는 군; <치환기군 b> (1) 수산기, (2) 할로겐 원자, (3) 니트릴기, (4) 니트로기, (5) 수산기, 니트릴기, 할로겐 원자, C₁₋₆ 알킬아미노기, 디(C₁₋₆ 알킬)아미노기, C₂₋₆ 알케닐아미노기, 디(C₂₋₆ 알케닐)아미노기, C₂₋₆ 알키닐아미노기, 디(C₂₋₆ 알키닐)아미노기, N-C₁₋₆ 알킬-N-C₂₋₆ 알케닐아미노기, N-C₁₋₆ 알킬-N-C₂₋₆ 알키닐아미노기, N-C₂₋₆ 알케닐-N-C₂₋₆ 알키닐아미노기, 아르알킬옥시기, TBDMS 옥시기, C₁₋₆ 알킬술포닐아미노기, C₁₋₆ 알킬카르보닐옥시기, C₂₋₆ 알케닐카르보닐옥시기, C₂₋₆ 알키닐카르보닐옥시기, N-C₁₋₆ 알킬카르바모일기, N-C₂₋₆ 알케닐카르바모일기 및 N-C₁₋₆ 알키닐카르바모일기로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 각각 치환되어 있을 수 있는 C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기 또는 C₂₋₆ 알키닐기, (6) C₁₋₆ 알킬아미노기, 아르알킬옥시기 및 수산기로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 각각 치환되어 있을 수 있는 C₁₋₆ 알콕시기, C₂₋₆ 알케닐옥시기 또는 C₂₋₆ 알키닐옥시기, (7) 수산기, 니트릴기, 할로겐 원자, C₁₋₆ 알킬아미노기, 아르알킬옥시기, TBDMS 옥시기, C₁₋₆ 알킬술포닐아미노기, C₁₋₆ 알킬카르보닐옥시기 및 C₁₋₆ 알킬카르바모일기로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 각각 치환되어 있을 수 있는 C₁₋₆ 알킬티오기, C₂₋₆ 알케닐티오기 또는 C₂₋₆ 알키닐티오기, (8) C₁₋₆ 알콕시기, 아미노기, C₁₋₆ 알킬아미노기, 디(C₁₋₆ 알킬)아미노기, C₂₋₆ 알케닐아미노기, 디(C₂₋₆ 알케닐)아미노기, C₂₋₆ 알키닐아미노기, 디(C₂₋₆ 알키닐)아미노기, N-C₁₋₆ 알킬-N-C₂₋₆ 알케닐아미노기, N-C₁₋₆ 알킬-N-C₂₋₆ 알키닐아미노기 및 N-C₂₋₆ 알케닐-N-C₂₋₆ 알키닐아미노기로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환된 카르보닐기, (9) C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₂₋₆ 알키닐기, C₁₋₆ 알킬술포닐기, C₂₋₆ 알케닐술포닐기, C₂₋₆ 알키닐술포닐기, C₁₋₆ 알킬카르보닐기, C₂₋₆ 알키닐카르보닐기로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 또는 2개의 기로 치환되어 있을 수 있는 아미노기, (10) C₁₋₆ 알킬술포닐기, (11) C₂₋₆ 알케닐술포닐기, (12) C₂₋₆ 알키닐술포닐기, (13) C₁₋₆ 알킬술피닐기, (14) C₂₋₆ 알케닐술피닐기, (15) C₂₋₆ 알키닐술피닐기, (16) 포르밀기, (17) 수산기, 할로겐 원자, 니트릴기, C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₆ 알콕시 C₁₋₆ 알킬기 및 아르알킬기로 이루어지는 군에서 선택되는 하

나 이상의 기로 각각 치환되어 있을 수 있는 C₃₋₈ 사이클로알킬기 또는 C₃₋₈ 사이클로알케닐기, (18) 수산기, 할로겐 원자, 니트릴기, C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₆ 알콕시 C₁₋₆ 알킬기 및 아르알킬기로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 치환되어 있을 수 있는 5원 내지 14원 비방향족 복소환식기, (19) 수산기, 할로겐 원자, 니트릴기, C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₆ 알콕시 C₁₋₆ 알킬기 및 아르알킬기로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 치환되어 있을 수 있는 C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소환식기, 그리고 (20) 수산기, 할로겐 원자, 니트릴기, C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₆ 알콕시 C₁₋₆ 알킬기 및 아르알킬기로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 치환되어 있을 수 있는 5원 내지 14원 방향족 복소환식기로 이루어지는 군], (4) 상기 (2)에 있어서 A¹, A² 및/또는 A³이 동일 또는 상이한 것으로서, 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₃₋₈ 사이클로알킬기, C₃₋₈ 사이클로알케닐기 또는 5원 내지 14원 비방향족 복소환식기인 화합물 또는 그 염 또는 그들의 수화물, (5) 상기 (2)에 있어서 A¹, A² 및/또는 A³이 동일 또는 상이한 것으로서, 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소환식기 또는 5원 내지 14원 방향족 복소환식기인 화합물 또는 그 염 또는 그들의 수화물, (6) 상기 (2)에 있어서 A¹, A² 및 A³이 동일 또는 상이한 것으로서, 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 페닐기, 피롤릴기, 피리딜기, 피리다지닐기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 티에닐기, 티아졸릴기, 푸릴기, 나프틸기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 인돌릴기, 벤즈이미다졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 이미다조피리딜기, 카르바졸릴기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기, 사이클로헥세닐기, 디옥시닐기, 아다만틸기, 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기 또는 모르폴리닐기인 화합물 또는 그 염 또는 그들의 수화물, (7) 상기 (2)에 있어서 A¹, A² 및 A³이 동일 또는 상이한 것으로서, 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 식



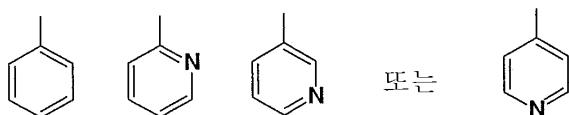
<21>

<22> 으로 표기되는 기인 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물, (8) 상기 (2)에 있어서 A¹, A² 및 A³이 동일 또는 상이한 것으로서, 수산기, 할로겐 원자, 아미노기, 니트릴기 또는 니트로기로 각각 치환되어 있을 수 있는 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물, (9) 상기 (7)에 있어서 A¹, A² 및 A³의 치환기가 동일 또는 상이한 것으로서, 수산기, 할로겐 원자, 아미노기, 니트릴기 또는 니트로기인 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물, (10) 상기 (1) 또는 (2)에 있어서 Q가 0인 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물, (11) 상기 (2)에 있어서 X¹, X² 및 X³이 동일 또는 상이한 것으로서, 단일결합, -CH₂- , -CH(OH)- , -CH₂CH₂- , -CH=CH- , -C≡C- , -O- 또는 -CO-인 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물, (12) 상기 (2)에 있어서 X¹, X² 및 X³이 단일결합인 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물, (13) 상기 (2)에 있어서 R¹⁷ 및 R¹⁸이 동일 또는 상이한 것으로서, 수소 원자, 플루오르 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자, 메틸기, 에틸기, n-프로필기 또는 iso-프로필기인 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물, (14) 상기 (2)에 있어서 R¹⁷ 및 R¹⁸이 수소 원자인 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물, (15) 상기 (1) 또는 (2)에 있어서 식



<23>

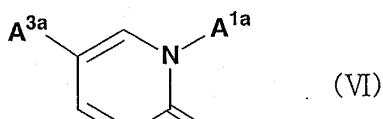
<24> [상기 식에서, X^1 , X^2 , X^3 , A^1 , A^2 , A^3 , R^{17} 및 R^{18} 은 각각 상기 제2항에 기재된 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물, (16) 상기 (15)에 있어서 A^1 , A^2 및 A^3 이 동일 또는 상이한 것으로서, 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소환식기 또는 5원 내지 14원 방향족 복소환식기인 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물, (17) 상기 (15)에 있어서 A^1 , A^2 및 A^3 이 동일 또는 상이한 것으로서, 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 페닐기, 피롤릴기, 피리딜기, 피리다지닐기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 티에닐기, 티아졸릴기, 푸릴기, 나프틸기, 쿠놀릴기, 이소퀴놀릴기, 인돌릴기, 벤즈이미다졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 이미다조피리딜기, 카르바졸릴기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기, 사이클로헥세닐기, 디옥시닐기, 아다만틸기, 피롤리디닐기, 피페라지닐기 또는 모르폴리닐기인 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물, (18) 상기 (15)에 있어서 A^1 , A^2 및 A^3 이 동일 또는 상이한 것으로서, 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 식



<25>

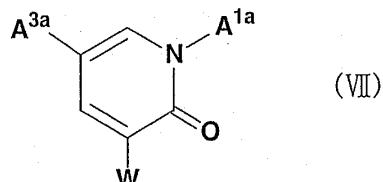
<26> 으로 표기되는 기인 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물, (19) 상기 (15)에 있어서 A^1 , A^2 및/또는 A^3 의 치환기의 결합부위가 각각 X^1 , X^2 및 X^3 과 결합하는 A^1 , A^2 및 A^3 상의 탄소 원자의 α 위치인 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물, (20) 상기 (15)에 있어서 X^1 , X^2 및 X^3 이 단일결합인 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물, (21) 상기 (15)에 있어서 R^{17} 및 R^{18} 이 수소 원자인 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물, (22) 상기 (1)에 있어서 화합물이 3-(2-시아노페닐)-5-(2-메틸술포닐아미노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-클로로-3-피리딜)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-니트로페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-아미노페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-메틸술포닐아미노페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-메틸아미노페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-디메틸아미노페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-[3-(5-메톡시메틸-2-옥사졸리디논-3-일)-페닐]-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-메톡시카르보닐페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-메틸아미노카르보닐페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노-3-피리딜)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-클로로페닐)-5-(2-피리딜)-1-(4-하이드록시페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-메틸아미노페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노-3-피리딜)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-클로로페닐)-5-(2-피리딜)-1-(4-메틸아미노에톡시페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-포르밀페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-하이드록시메틸페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-시아노메틸페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-메틸술포닐아미노메틸페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-메틸페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(4-메틸술포닐페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-메틸티오펜-3-일)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-포르밀티오펜-3-일)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-디에틸아미노메틸티오펜-3-일)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-하이드록시메틸티)

페리딘-2-온, 1-(4-아미노페닐)-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 1-(3-아미노페닐)-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리미딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(2-아미노톨루엔-4-일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-1-[3-(디메틸아미노에톡시)페닐]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-1-[3-(피페리디노에톡시)페닐]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-1-[3-(디이소프로필아미노에톡시)페닐]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-1-[3-(4-피페리디노부틸-1-옥시)페닐]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-1-(4-니트로페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온,
 1-페닐-5-(2-페리딜)-3-(2-티아조일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-1-(3-페리딜)-5-(2-페리미딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온,
 3-(2-플루오로페리딘-3-일)-1-페닐-5-(2-페리미딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페리딘-3-일)-1-페닐-5-(2-페리미딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-1-(3-니트로페닐)-5-(2-페리미딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-니트로페닐)-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-포르밀티오펜-3-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(1-나프틸)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 5-(2-아미노페리딘-6-일)-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 5-(2-브로모페리딘-6-일)-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-모르폴리노페리딘-6-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-1-(3-하이드록시페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-1-[3-(4-피페리디노옥시)페닐]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 1-[3-(N-아세틸피페리딘-4-일옥시)페닐]-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-1-{3-[1-(메탄술포닐)피페리딘-4-일옥시]페닐}-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 1-[3-(N-메틸피페리딘-4-일옥시)페닐]-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(6-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노티오펜-3-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-[2-(5-옥사졸릴)페닐]-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 및 3-[2-(5-옥사졸릴)티오펜-3-일]-1-페닐-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온으로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나의 화합물인 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물, (23) 식



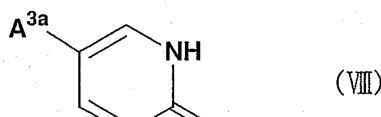
<27>

<28> [상기 식에서, A^{1a} 및 A^{3a}는 각각 동일 또는 상이한 것으로서, 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소환식기 또는 5원 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 할로겐화 반응에 제공하는 것을 특징으로 하는 식



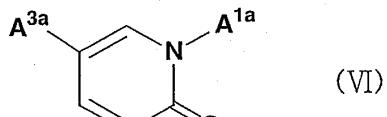
<29>

<30> [상기 식에서, A^{1a} 및 A^{3a}는 각각 상기의 정의와 동일한 의미를 나타내며; W는 할로겐 원자를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염의 제조 방법, (24) 식



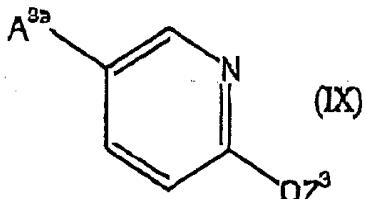
<31>

<32> [상기 식에서, A^{3a} 는 각각 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염과 식 $A^{1a}B(OH)_2$ [상기 식에서, A^{1a} 는 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소환식기 또는 5원 내지 14 원 방향족 복소환식기를 나타냄]으로 표기되는 보론산 유도체를 구리 화합물의 존재 하에서 커플링시키는 것을 특징으로 하는 식



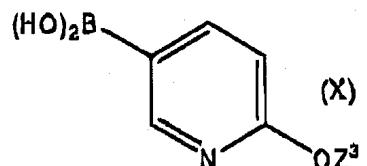
<33>

<34> [상기 식에서, A^{1a} 및 A^{3a} 는 각각 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염의 제조 방법, (25) 식



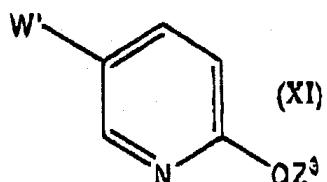
<35>

<36> [상기 식에서, A^{3a} 는 상기의 정의와 동일한 의미를 나타내며; Z³은 알콜 수산기의 보호기를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 탈보호 반응시킴으로써 제조한 상기 일반식(VIII)으로 표기되는 화합물 또는 그의 염과 식 $A^{1a}B(OH)_2$ [상기 식에서, A^{1a} 는 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 보론산 유도체를 구리 화합물의 존재 하에서 커플링시키는 것을 특징으로 하는 상기 (24) 기재의 제조 방법, (26) 식



<37>

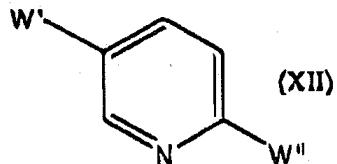
<38> [상기 식에서, Z³은 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 보론산 유도체 또는 그의 염과 식 $A^{3a}-Z^1$ [상기 식에서, A^{3a} 는 상기의 정의와 동일한 의미를 나타내며; Z¹은 할로겐 원자를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 팔라듐 촉매의 존재 하에서 커플링 반응시킴으로써 제조한 상기 일반식(IX)으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 탈보호 반응에 적용함으로써 상기 일반식(VIII)으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 제조한 뒤, 상기 화합물(VIII) 또는 그의 염과 식 $A^{1a}B(OH)_2$ [상기 식에서, A^{1a} 는 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 보론산 유도체를 구리 화합물의 존재 하에서 커플링시키는 것을 특징으로 하는 상기 (24) 기재의 제조 방법, (27) 식



<39>

<40> [상기 식에서, Z³은 상기의 정의와 동일한 의미를 나타내며; W'는 할로겐 원자를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염과 트리메톡시보란을 염기의 존재 하에서 반응시킴으로써 상기 일반식(X)으로 표기되는 화합물 또

는 그의 염을 제조한 뒤, 상기 화합물(X) 또는 그의 염과 식 $A^{3a}-Z^1$ [상기 식에서, A^{3a} 및 Z^1 은 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 팔라듐 촉매의 존재 하에서 커플링 반응시킴으로써 상기 일반식(IX)으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 제조한 뒤, 상기 화합물(IX) 또는 그의 염을 탈보호 반응시킴으로써 상기 일반식(VIII)으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 제조하고, 끝으로 상기 화합물(VIII)과 식 $A^{1a}B(OH)_2$ [상기 식에서, A^{1a} 는 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 보론산 유도체를 구리 화합물의 존재 하에서 커플링시키는 것을 특징으로 하는 상기 (24) 기재의 제조 방법, (28) 식

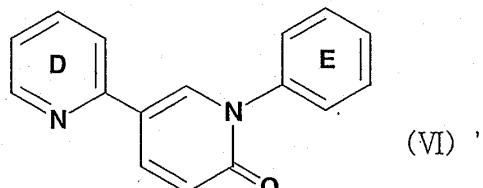


<41>

<42>

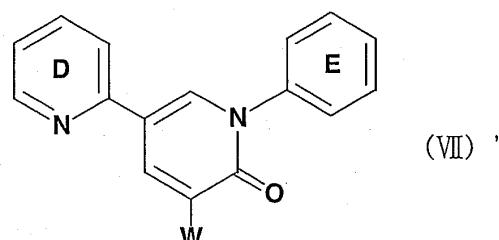
[상기 식에서, W' 및 W'' 은 동일 또는 상이한 것으로서, 할로겐 원자를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염과 식 Z^3OM [상기 식에서, Z^3 은 상기의 정의와 동일한 의미를 나타내며; M은 알칼리 금속 원자를 나타냄]으로 표기되는 화합물을 반응시킴으로써 제조한 상기 일반식(XI)으로 표기되는 화합물 또는 그의 염과 트리메톡시보란을 염기의 존재 하에서 반응시킴으로써 상기 일반식(X)으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 제조한 뒤, 상기 화합물(X) 또는 그의 염과 식 $A^{3a}-Z^1$ [상기 식에서 A^{3a} 및 Z^1 은 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 팔라듐 촉매의 존재 하에서 커플링 반응시킴으로써 상기 일반식(IX)으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 제조한 뒤, 상기 화합물(IX) 또는 그의 염을 탈보호 반응에 적용함으로써 상기 일반식(VIII)으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 제조하고, 끝으로 상기 화합물(VIII)과 식 $A^{1a}B(OH)_2$ [상기 식에서, A^{1a} 는 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 보론산 유도체를 구리 화합물의 존재 하에서 커플링시키는 것을 특징으로 하는 상기 (24) 기재의 제조 방법, (29) 상기 (24) 내지 (28) 중 어느 한 항 기재의 제조 방법에 의해 제조한 상기 일반식(VI)으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 할로겐화 반응시키는 것을 특징으로 하는 상기 (23) 기재의 제조 방법, (30) W 가 브롬 원자 또는 요오드 원자인 상기 (23) 또는 (29) 기재의 제조 방법, (31) 화합물(VII) 또는 그의 염을 제조하기 위한 할로겐화 반응이 (1) N-브로모숙신이미드 또는 아세트산-브롬을 이용하는 브롬화 반응, 또는 (2) N-요오도숙신이미드 또는 요오드를 이용하는 요오드화 반응인 상기 (23) 또는 (29) 기재의 제조 방법, (32) 화합물(VII) 또는 그의 염을 제조하기 위한 할로겐화 반응을 촉매로서 N,N-디메틸포름아미드를 이용해 행하는 것을 특징으로 하는 상기 (23) 또는 (29) 기재의 제조 방법, (33) A^{1a} 및 A^{3a} 가 각각 동일 또는 상이한 것으로서, 치환기를 가지고 있을 수 있는 페닐기, 피리딜기, 피리다지닐기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 티에닐기, 티아졸릴기, 푸릴기, 나프틸기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 인돌릴기, 벤즈이미다졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 이미다조피리딜기 또는 카르바졸릴기인 (23) 또는 (29) 기재의 제조 방법, (34) A^{1a} 및 A^{3a} 가 각각 동일 또는 상이한 것으로서, 치환기를 가지고 있을 수 있는 페닐기, 피리딜기, 피리다지닐기, 피라지닐기, 티에닐기, 티아졸릴기, 푸릴기, 나프틸기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 인돌릴기, 벤즈이미다졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 이미다조피리딜기 또는 카르바졸릴기인 상기 (24) 내지 (28) 중 어느 한 항 기재의 제조 방법, (35) 화합물(VIII) 또는 그의 염을 이용하는 커플링 반응에 이용되는 구리 화합물이 아세트산구리 또는 디- μ -하이드록소-비스[(N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민)구리(II)]를로라이드인 상기 (24) 내지 (29) 중 어느 한 항 기재의 제조 방법, (36) 화합물(VIII) 또는 그의 염을 이용하는 커플링 반응을 염기의 존재 하에서 행하는 것을 특징으로 하는 상기 (24) 내지 (29) 중 어느 한 항 기재의 제조 방법, (37) 염기가 트리에틸아민, 피리딘 또는 테트라메틸에틸렌디아민인 상기 (36) 기재의 제조 방법, (38) 화합물(VIII) 또는 그의 염을 이용하는 커플링 반응을 촉매로서 N,N-디메틸포름아미드를 이용해 행하는 것을 특징으로 하는 상기 (24) 내지 (29) 중 어느 한 항 기재의 제조 방법, (39) Z^3 이 C_{1-6} 알킬기 또는 아르알킬기인 상기 (25) 내지(29) 중 어느 한 항 기재의 제조 방법, (40) 화합물(IX) 또는 그의 염의 탈보호 반응을 산의 존재 하에서 행하는 것을 특징으로 하는 상기 (25) 내지 (29) 기재의 제조 방법, (41) 산이 염산인 상기 (40) 기재의 제조 방법, (42) 화합물(X) 또는 그의 염을 이용하는 커플링 반응에 있어서의 촉매가 아세트산팔라듐 및 트리페닐포스핀인 것을 특징으로 하는 상기 (26) 내지 (29) 기재의 제조 방법, (43) 화합물(X) 또는 그의 염을 이용하

는 커플링 반응을 염기의 존재 하에서 행하는 것을 특징으로 하는 상기 (26) 내지 (29) 기재의 제조 방법, (44) 염기가 탄산세슘, 탄산나트륨 또는 탄산갈륨인 상기 (43) 기재의 제조 방법, (45) W'가 브롬 원자인 상기 (27) 내지 (29) 중 어느 한 항 기재의 제조 방법, (46) 화합물(XI) 또는 그의 염과 트리메톡시보란의 반응에 이용되는 염기가 n-부틸리튬인 상기 (27) 내지 (29) 기재의 제조 방법, (47) W' 및 W"가 브롬 원자인 상기 (28) 또는 (29) 기재의 제조 방법, (48) 식 Z^3OM 으로 표기되는 화합물이 나트륨메톡사이드 또는 나트륨에톡사이드인 상기 (28) 또는 (29) 기재의 제조 방법, (49) 식



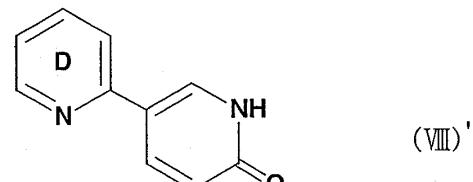
<43>

<44> [상기 식에서, D 환은 치환기를 가지고 있을 수 있는 피리딘환을 나타내며; E 환은 치환기를 가지고 있을 수 있는 벤젠환을 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 할로겐화 반응시키는 것을 특징으로 하는 식



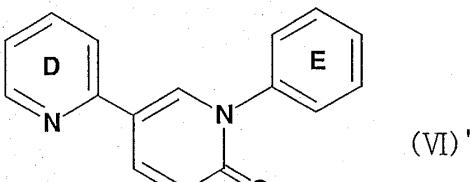
<45>

<46> [상기 식에서, D 환, E 환 및 W는 각각 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염의 제조 방법, (50) 식



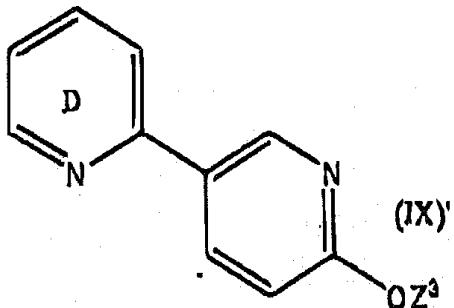
<47>

<48> [상기 식에서, D 환은 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염과 식 $PhB(OH)_2$ [상기 식에서, Ph는 치환기를 가지고 있을 수 있는 페닐기를 나타냄]으로 표기되는 보론산 유도체를 구리 화합물의 존재 하에서 커플링시키는 것을 특징으로 하는 식



<49>

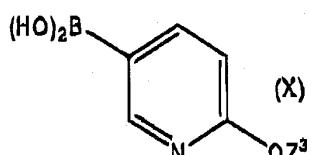
<50> [상기 식에서, D 환 및 E 환은 각각 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염의 제조 방법, (51) 식



<51>

<52>

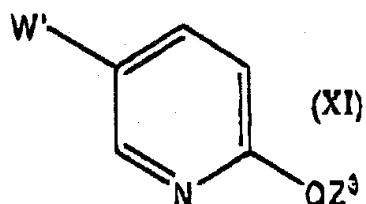
[상기 식에서, B 환 및 Z³은 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 탈보호 반응시킴으로써 제조하고, 상기 일반식(VIII)'으로 표기되는 화합물 또는 그의 염과 식 PhB(OH)₂ [상기 식에서, Ph는 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 보론산 유도체를 구리 화합물의 존재 하에서 커플링시키는 것을 특징으로 하는 상기 (50) 기재의 제조 방법, 상기 (52) 식



<53>

<54>

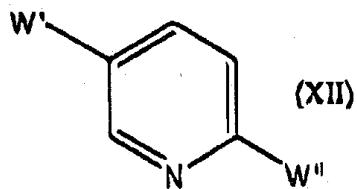
[상기 식에서, Z³은 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 보론산 유도체 또는 그의 염과 치환기를 가지고 있을 수 있는 2-할로제노피리딘 또는 그의 염을 팔라듐 촉매의 존재 하에서 커플링 반응시킴으로써 제조하고, 상기 일반식(IX)'으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 탈보호 반응에 적용함으로써 상기 일반식(VIII)'으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 제조한 뒤, 상기 화합물(VIII)' 또는 그의 염과 식 PhB(OH)₂ [상기 식에서, Ph는 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 보론산 유도체를 구리 화합물의 존재 하에서 커플링시키는 것을 특징으로 하는 상기 (50) 기재의 제조 방법, (53) 식



<55>

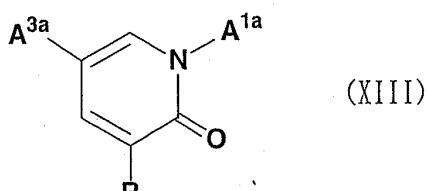
<56>

[상기 식에서, Z³은 상기의 정의와 동일한 의미를 나타내며; W'는 할로젠 원자를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염과 트리메톡시보란을 염기의 존재 하에서 반응시켜 상기 일반식(X)으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 제조하고, 이어서 상기 화합물(X) 또는 그의 염과 치환기를 가지고 있을 수 있는 2-할로제노피리딘 또는 그의 염을 팔라듐 촉매의 존재 하에서 커플링 반응시킴으로써 상기 일반식(IX)'으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 제조한 뒤, 상기 화합물(IX)' 또는 그의 염을 탈보호 반응에 적용함으로써 상기 일반식(VIII)'으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 제조하고, 끝으로 상기 화합물(VIII)'과 식 PhB(OH)₂ [상기 식에서, Ph는 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 보론산 유도체를 구리 화합물의 존재 하에서 커플링시키는 것을 특징으로 하는 상기 (50) 기재의 제조 방법, (54) 식



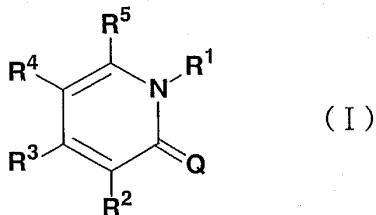
<57>

<58> [상기 식에서, W' 및 W'' 은 동일 또는 상이한 것으로서 할로겐 원자를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염과 식 Z^3OM [상기 식에서, Z^3 및 M 은 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 화합물을 반응시킴으로써 제조한 상기 일반식(XI)으로 표기되는 화합물 또는 그의 염과 트리메톡시보란을 염기의 존재 하에서 반응시켜 상기 일반식(X)으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 제조한 뒤, 상기 화합물(X) 또는 그의 염과 치환기를 가지고 있을 수 있는 2-할로게노파리딘 또는 그의 염을 팔라듐 촉매의 존재 하에서 커플링 반응시킴으로써 상기 일반식(IX)'으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 제조한 뒤, 상기 화합물(IX)' 또는 그의 염을 탈보호 반응에 적용함으로써 상기 일반식(VIII)'으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 제조하고, 끝으로 상기 화합물(VIII)'과 식 $PhB(OH)_2$ [상기 식에서, Ph는 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 보론산 유도체를 구리화합물의 존재 하에서 커플링시키는 것을 특징으로 하는 상기 (50) 기재의 제조 방법, (55) 상기 (29) 내지 (32) 중 어느 한 항 기재의 제조 방법에 의해 제조된 상기 일반식(VI)'으로 표기되는 화합물 또는 그의 염을 할로겐화 반응시키는 것을 특징으로 하는 상기 (25) 기재의 제조 방법, (56) W 가 브롬 원자 또는 요오드 원자인 상기 (49) 또는 (55) 기재의 제조 방법, (57) 화합물(VII) 또는 그의 염을 제조하기 위한 할로겐화 반응이 (1) N -브로모숙신이미드 또는 아세트산-브롬을 이용하는 브롬화 반응, 또는 (2) N -요오도숙신이미드 또는 요오드를 이용하는 요오드화 반응인 상기 (49) 또는 (55) 기재의 제조 방법, (58) 화합물(VII) 또는 그의 염을 제조하기 위한 할로겐화 반응을 촉매로서 N,N -디메틸포름아미드를 이용해 행하는 것을 특징으로 하는 상기 (49) 또는 (55) 기재의 제조 방법, (59) A^{1a} 및 A^{3a} 가 각각 동일 또는 상이한 것으로서, 치환기를 가지고 있을 수 있는 페닐기, 피리딜기, 피리다지닐기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 티에닐기, 티아졸릴기, 푸릴기, 나프틸기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 인돌릴기, 벤즈이미다졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 이미다조피리딜기 또는 카르바졸릴기인 상기 (49) 또는 (55) 기재의 제조 방법, (60) A^{1a} 및 A^{3a} 가 각각 동일 또는 상이한 것으로서, 치환기를 가지고 있을 수 있는 페닐기, 피리딜기, 피리다지닐기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 티에닐기, 티아졸릴기, 푸릴기, 나프틸기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 인돌릴기, 벤즈이미다졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 이미다조피리딜기 또는 카르바졸릴기인 상기 (50) 내지 (54) 중 어느 한 항 기재의 제조 방법, (61) 화합물(VIII) 또는 그의 염을 이용하는 커플링 반응에 이용되는 구리 화합물이 아세트산구리 또는 디- μ -하이드록소-비스[$(N,N,N',N'$ -테트라메틸에틸렌디아민)구리(II)]클로라이드인 상기 (50) 내지 (55) 중 어느 한 항 기재의 제조 방법, (62) 화합물(VIII) 또는 그의 염을 이용하는 커플링 반응을 염기의 존재 하에서 행하는 것을 특징으로 하는 상기 (50) 내지 (55) 중 어느 한 항 기재의 제조 방법, (63) 염기가 트리에틸아민, 피리딘 또는 테트라메틸에틸렌디아민인 상기 (62) 기재의 제조 방법, (64) 화합물(VIII) 또는 그의 염을 이용하는 커플링 반응을 촉매로서 N,N -디메틸포름아미드를 이용해 행하는 것을 특징으로 하는 상기 (50) 내지 (55) 중 어느 한 항 기재의 제조 방법, (65) Z^3 이 C_{1-6} 알킬기 또는 아르알킬기인 상기 (51) 내지 (55) 중 어느 한 항 기재의 제조 방법, (66) 화합물(IX) 또는 그의 염의 탈보호 반응을 산의 존재 하에서 행하는 것을 특징으로 하는 상기 (51) 내지 (55) 기재의 제조 방법, (67) 산이 염산인 상기 (66) 기재의 제조 방법, 상기 (68) 화합물(X) 또는 그의 염을 이용하는 커플링 반응에 있어서의 촉매가 아세트산팔라듐 및 트리페닐포스핀인 것을 특징으로 하는 상기 (52) 내지 (55) 기재의 제조 방법, (69) 화합물(X) 또는 그의 염을 이용하는 커플링 반응을 염기의 존재 하에서 행하는 것을 특징으로 하는 상기 (52) 내지 (55) 기재의 제조 방법, (76) 식



<59>

<60> [상기 식에서, A^{1a} 및 A^{3a} 는 각각 동일 또는 상이한 것으로서, 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{6-14} 방향족 탄화수소환식기 또는 5원 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내며; R은 수소 원자 또는 할로겐 원자를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염, (77) A^{1a} 및 A^{3a} 가 각각 동일 또는 상이한 것으로서, 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 페닐기, 피리딜기, 피리다지닐기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 티에닐기, 티아졸릴기, 푸릴기, 나프틸기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 인돌릴기, 벤즈이미다졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 이미다조피리딜기 또는 카르바졸릴기인 상기 (76) 기재의 화합물 또는 그의 염, (78) A^{1a} 및 A^{3a} 가 각각 동일 또는 상이한 것으로서, 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 페닐기, 피리딜기, 피리미디닐기, 티에닐기 또는 푸릴기인 상기 (76) 기재의 화합물 또는 그의 염, (79) R이 수소 원자 또는 브롬 원자인 상기 (76) 기재의 화합물 또는 그의 염, (80) 식



<61>

<62> [상기 식에서, Q는 NH, O 또는 S를 나타내고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 동일 또는 상이한 것으로서, 수소 원자, 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬기 또는 식 $-X-A$ [상기 식에서, X는 단일결합, 치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{1-6} 알킬렌기, 치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{2-6} 알케닐렌기, 치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{2-6} 알키닐렌기, $-O-$, $-S-$, $-CO-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(R^7)-CO-$, $-CO-N(R^8)-$, $-N(R^9)-CH_2-$, $-CH_2-N(R^{10})-$, $-CH_2-CO-$, $-CO-CH_2-$, $-N(R^{11})-S(O)_m-$, $-S(O)_n-N(R^{12})-$, $-CH_2-S(O)_p-$, $-S(O)_q-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ 또는 $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$ [상기 식에서, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 은 수소 원자, C_{1-6} 알킬기 또는 C_{1-6} 알콕시기를 나타내며; m, n, p 및 q는 각각 독립적으로 정수 0, 1 또는 2를 나타냄]을 나타내며; A는 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{3-8} 사이클로알킬기, C_{3-8} 사이클로알케닐기, 5원 내지 14원 비방향족 복소환식기, C_{6-14} 방향족 탄화수소환식기 또는 5원 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타냄]으로 표기되는 기를 나타내고; 단, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 중 3개의기는 항상 동일 또는 상이한 것으로서 $-X-A$ 를 나타내고, 나머지 2개의기는 항상 수소 원자, 할로겐 원자 또는 C_{1-6} 알킬기를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물을 함유하는 의약 조성물, (81) α -아미노-3-하이드록시-5-메틸-4-이소옥사졸 프로피온산(이하, 「AMPA」라고 함) 수용체 및/또는 카이닌산 수용체의 저해제인 상기 (80) 기재의 의약 조성물, (82) AMPA 수용체 저해제인 상기 (80) 기재의 의약 조성물, (83) 카이닌산 수용체 저해제인 상기 (80) 기재의 의약 조성물, (84) AMPA 수용체 또는 카이닌산 수용체가 관여하는 질환의 치료제 또는 예방제인 상기 (80) 기재의 의약 조성물, (85) 카이닌산 수용체가 관여하는 질환의 치료제 또는 예방제인 상기 (80) 기재의 의약 조성물, (86) 급성 신경변성 질환의 치료제 또는 예방제인 상기 (80) 기재의 의약 조성물, (87) 뇌혈관장애 급성기, 두부 외상, 척수 손상, 저산소에 의한 신경장애 또는 저혈당에 의한 신경장애의 치료제 또는 예방제인 상기 (80) 기재의 의약 조성물, (88) 만성 신경변성 질환의 치료제 또는 예방제인 상기 (80) 기재의 의약 조성물, (89) 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅تون병, 근위축성 측삭 경화증 또는 척수소뇌 변성증의 치료제 또는 예방제인 상기 (80) 기재의 의약 조성물, (90) 간질, 간성 뇌증, 말초신경장애, 파킨슨 증후군, 경련성 마비, 통증, 신경통, 정신분열병, 불안, 약물 의존증, 메스꺼움, 구토, 배뇨장애, 녹내장에 의한 시력장애, 항생물질에 의한 청각장애 또는 식중독의 치료제 또는 예방제인 상기 (80) 기재의 의약 조성물, (91) 감염성 뇌척수염, 뇌혈관성 치매, 수막염에 의한 치매 또는 신경증상의 치료제 또는 예방제인 상기 (80) 기재의 의약 조성물, (92) 감염성 뇌척수염이 HIV성 뇌척수염인 상기 (91) 기재의 의약 조성물, (93) 탈수초성 질환의 치료제 또는 예방제인 상기 (80) 기재의 의약 조성물, (94) 탈수초성 질환이 뇌염, 급성 산재성 뇌척수염, 다발성 경화증, 급성 다발성 신경근염, 길랑-바레 증후군 (Guillain-Barre syndrome), 만성 염증성 탈수초성 다발 신경장애, 마르키마바-비그나미병, 중심성 뇌교수초 봉괴증, 시신경 척수염, 테릭병, 발로병, HIV성 척수병증, HTLV성 척수병증, 진행성의 다병소성 백질뇌증 또는 2차성 탈수초성 질환인 상기 (93) 기재의 의약 조성물, (95) 2차성 탈수초성 질환이 CNS 홍반성 낭창, 결절성 다

발 동맥염, 쇼그렌 증후군, 사르코이드증 또는 괴리성 뇌혈관염인 상기 (94) 기재의 의약 조성물 등에 관한 것이다.

- <63> 본 발명은 상기 식(I)으로 표기되는 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물의 약리학상 유효량을 환자에게 투여함으로써, AMPA 수용체 또는 카이닌산 수용체가 관여하는 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- <64> 본 발명은 상기 식(I)으로 표기되는 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물을 AMPA 수용체 또는 카이닌산 수용체가 관여하는 질환의 치료제 또는 예방제를 제조하기 위하여 이용하는 용도를 제공한다.
- <65> 본 발명에 있어서 「AMPA 수용체 또는 카이닌산 수용체가 관여하는 질환」이란 급성 신경변성 질환, 뇌혈관 장애 급성기, 두부 외상, 척수 손상, 저산소에 의한 신경장애, 저혈당에 의한 신경장애, 만성 신경변성 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅تون 무도병, 근 위축성 측삭 경화증, 척수소뇌 변성증, 간질, 간성 뇌증, 말초신경장애, 파킨슨 증후군, 경련성 마비, 통증, 신경통, 정신분열병, 불안, 약물 의존증, 메스꺼움, 구토, 배뇨장애, 녹내장에 의한 시력장애, 항생물질에 의한 청각장애, 식중독, 감염성 뇌척수염, 뇌혈관성 치매, 수막염에 의한 치매 또는 신경증상, 혹은 탈수초성 질환을 포함한다.
- <66> 이하에 본원 명세서에서 기재하는 기호, 용어 등의 의의를 설명하고, 본 발명을 상세하게 설명한다.
- <67> 본원 명세서에 있어서의 「급성 신경변성 질환」으로는 예를 들면 뇌혈관 장애 급성기(예를 들면 거미망막하 출혈, 뇌경색 등), 두부 외상, 척수 손상, 저산소에 의한 신경장애, 저혈당에 의한 신경장애 등을 들 수 있고, 「만성 신경변성 질환」으로는 예를 들면 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅تون 무도병, 근 위축성 측삭 경화증, 척수소뇌 변성증 등을 들 수 있고, 「감염성 뇌척수염」으로는 예를 들면 HIV성 뇌척수염을 들 수 있고, 「탈수초성 질환」으로는 예를 들면 뇌염, 급성 산재성 뇌척수염, 다발성 경화증, 급성 다발성 신경근염, 길랑-바레증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발 신경장애, 마르키마바-비그나미병, 중심성 뇌교수초 봉괴증, 시신경 척수염, 데빅병, 발로병, HIV성 척수병증, HTLV성 척수병증, 진행성의 다병소성 백질뇌증, 2차성 탈수초성 질환 등을 들 수 있고, 상기 「2차성 탈수초성 질환」으로는 예를 들면 CNS 홍반성 낭창, 결절성 다발 동맥염, 쇼그렌 증후군, 사르코이드증, 괴리성 뇌혈관염 등을 들 수 있다.
- <68> 본원 명세서에서 사용하는 「및/또는」이란 어구는 「및」의 경우와 「또는」의 경우 양자를 포괄하는 의미에서 사용된다.
- <69> 본원 명세서 중에서 화합물의 구조식이 편의상 일정한 이성체를 나타낼 때가 있지만, 본 발명에는 화합물의 구조상 생성되는 모든 기하 이성체, 부체 탄소에 기초하는 광학 이성체, 회전 이성체, 입체 이성체, 호변 이성체 등의 이성체 및 이성체 혼합물이 포함되며, 편의상 주어진 식의 기재에 한정되지 않고, 또 다른 이성체일 수도 있고, 혼합물일 수도 있다. 따라서, 본 발명 화합물에는 문자 내에 부체 탄소 원자를 가지므로 광학 활성체 및 라세미체가 존재할 수 있으나, 본 발명에서는 한정되지 않고 모두를 포함한다. 또한, 결정 다형도 존재하지만, 이 또한 한정되지 않고, 또 다른 결정형이 단일이거나, 또는 결정형의 혼합물일 수도 있다. 본 발명에 따르는 화합물(I) 또는 그의 염은 무수물일 수도 있고 수화물일 수도 있으며, 모두 본원 명세서의 특허청구의 범위에 포함된다. 본 발명에 따르는 화합물(I)이 생체내에서 분해되어 생성되는 대사물, 및 본 발명에 따르는 화합물(I) 또는 그의 염의 프로드러그도 본원 명세서의 특허청구의 범위에 포함된다.
- <70> 본원 명세서에서 사용되는 「할로겐 원자」로는 예를 들면 플루오르 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자 등의 원자를 들 수 있고, 바람직하게는 플루오르 원자, 염소 원자, 브롬 원자이다.
- <71> 본원 명세서에서 사용되는 「C₁₋₆ 알킬기」이란 탄소수 1개 내지 6개의 알킬기를 나타내고, 예를 들면 메틸기, 에틸기, n-프로필기, iso-프로필기, n-부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기, 1,1-디메틸프로필기, 1,2-디메틸프로필기, 2,2-디메틸프로필기, 1-에틸프로필기, 2-에틸프로필기, n-헥실기, 1-메틸-2-에틸프로필기, 1-에틸-2-메틸프로필기, 1,1,2-트리메틸프로필기, 1-프로필프로필기, 1-메틸부틸기, 2-메틸부틸기, 1,1-디메틸부틸기, 1,2-디메틸부틸기, 2,2-디메틸부틸기, 1,3-디메틸부틸기, 2,3-디메틸부틸기, 2-에틸부틸기, 2-메틸펜틸기, 3-메틸펜틸기 등의 직쇄 또는 분지상 알킬기를 들 수 있다.
- <72> 본원 명세서에서 사용되는 「C₂₋₆ 알케닐기」란 탄소수 2개 내지 6개의 알케닐기를 나타내고, 바람직한 기로는 예를 들면 비닐기, 알릴기, 1-프로페닐기, 2-프로페닐기, 이소프로페닐기, 2-메틸-1-프로페닐기, 3-메틸-1-프로페닐기, 2-메틸-2-프로페닐기, 3-메틸-2-프로페닐기, 1-부테닐기, 2-부테닐기, 3-부테닐기, 1-펜테닐기, 1-헥세닐기, 1,3-헥산디에닐기, 1,6-헥산디에닐기 등을 들 수 있다.

- <73> 본원 명세서에서 사용되는 「C₂₋₆ 알키닐기」란 탄소수 2개 내지 6개의 알키닐기를 나타내고, 바람직한 기로는 예를 들면 에티닐기, 1-프로피닐기, 2-프로피닐기, 1-부티닐기, 2-부티닐기, 3-부티닐기, 3-메틸-1-프로피닐기, 1-에티닐-2-프로피닐기, 2-메틸-3-프로피닐기, 1-펜ти닐기, 1-헥시닐기, 1,3-헥산디인일기, 1,6-헥산디인일기 등을 들 수 있다.
- <74> 본원 명세서에서 사용되는 「C₁₋₆ 알콕시기」란 탄소수 1개 내지 6개의 알콕시기를 나타내고, 예를 들면 메톡시기, 예톡시기, n-프로포시기, iso-프로포시기, sec-프로포시기, n-부톡시기, iso-부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기, n-펜틸옥시기, iso-펜틸옥시기, sec-펜틸옥시기, n-헥소옥시기, iso-헥소옥시기, 1,1-디메틸프로필옥시기, 1,2-디메틸프로포시기, 2,2-디메틸프로필옥시기, 2-에틸프로포시기, 1-메틸-2-에틸프로포시기, 1-에틸-2-메틸프로포시기, 1,1,2-트리메틸프로포시기, 1,1,2-트리메틸프로포시기, 1,1-디메틸부톡시기, 1,2-디메틸부톡시기, 2,2-디메틸부톡시기, 2,3-디메틸부틸옥시기, 1,3-디메틸부틸옥시기, 2-에틸부톡시기, 1,3-디메틸부톡시기, 2-메틸펜톡시기, 3-메틸펜톡시기, 헥실옥시기 등을 들 수 있다.
- <75> 본원 명세서에서 사용되는 「C₂₋₆ 알케닐옥시기」란 탄소수 2개 내지 6개의 알케닐옥시기를 나타내고, 바람직한 기로는 예를 들면 비닐옥시기, 알릴옥시기, 1-프로페닐옥시기, 2-프로페닐옥시기, 이소프로페닐옥시기, 2-메틸-1-프로페닐옥시기, 3-메틸-1-프로페닐옥시기, 2-메틸-2-프로페닐옥시기, 3-메틸-2-프로페닐옥시기, 1-부테닐옥시기, 2-부테닐옥시기, 3-부테닐옥시기, 1-펜테닐옥시기, 1-헥세닐옥시기, 1,3-헥산디에닐옥시기, 1,6-헥산디에닐옥시기 등을 들 수 있다.
- <76> 본원 명세서에서 사용되는 「C₃₋₈ 사이클로알킬기」란 3개 내지 8개의 탄소 원자로 구성된 사이클로알킬기를 나타내고, 예를 들면 사이클로프로필기, 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기, 사이클로헵틸기, 사이클로옥틸기 등을 들 수 있다.
- <77> 본원 명세서에서 사용되는 「C₃₋₈ 사이클로알케닐기」란 3개 내지 8개의 탄소 원자로 구성된 C₃₋₈ 사이클로알케닐기를 나타내고, 예를 들면 사이클로프로펜-1-일, 사이클로프로펜-3-일, 사이클로부텐-1-일, 사이클로부텐-3-일, 1,3-사이클로부타디엔-1-일, 사이클로펜텐-1-일, 사이클로펜텐-3-일, 사이클로펜텐-4-일, 1,3-사이클로펜타디엔-1-일, 1,3-사이클로펜타디엔-2-일, 1,3-사이클로펜타디엔-5-일, 사이클로헥센-1-일, 사이클로헥센-3-일, 사이클로헥센-4-일, 1,3-사이클로헥사디엔-1-일, 1,3-사이클로헥사디엔-2-일, 1,3-사이클로헥사디엔-5-일, 1,4-사이클로헥사디엔-3-일, 1,4-사이클로헥사디엔-1-일, 사이클로헵텐-1-일, 사이클로헵텐-3-일, 사이클로헵텐-4-일, 사이클로헵텐-5-일, 1,3-사이클로헵텐-2-일, 1,3-사이클로헵텐-1-일, 1,3-사이클로헵타디엔-5-일, 1,3-사이클로헵타디엔-6-일, 1,4-사이클로헵타디엔-3-일, 1,4-사이클로헵타디엔-2-일, 1,4-사이클로헵타디엔-1-일, 1,4-사이클로헵타디엔-6-일, 1,3,5-사이클로헵타트리엔-3-일, 1,3,5-사이클로헵타트리엔-2-일, 1,3,5-사이클로헵타트리엔-1-일, 1,3,5-사이클로헵타트리엔-7-일, 사이클로옥텐-1-일, 사이클로옥텐-3-일, 사이클로옥텐-4-일, 사이클로옥텐-5-일, 1,3-사이클로옥타디엔-2-일, 1,4-사이클로옥타디엔-3-일, 1,4-사이클로옥타디엔-2-일, 1,4-사이클로옥타디엔-1-일, 1,4-사이클로옥타디엔-6-일, 1,4-사이클로옥타디엔-7-일, 1,5-사이클로옥타디엔-3-일, 1,5-사이클로옥타디엔-2-일, 1,3,5-사이클로옥타트리엔-3-일, 1,3,5-사이클로옥타트리엔-2-일, 1,3,5-사이클로옥타트리엔-1-일, 1,3,5-사이클로옥타트리엔-7-일, 1,3,6-사이클로옥타트리엔-2-일, 1,3,6-사이클로옥타트리엔-1-일, 1,3,6-사이클로옥타트리엔-5-일, 1,3,6-사이클로옥타트리엔-6-일기 등을 들 수 있다.
- <78> 본원 명세서에서 사용되는 「5원 내지 14원 비방향족 복소환식기」란 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로 이루어지는 군으로 이루어지는 군에서 선택되는 복소원자를 하나 이상 함유하는 단환식, 2환식 또는 3환식의 5원 내지 14원 비방향족 복소환식기를 말한다. 해당 기를 구체적으로 예를 들면 피롤리디닐기, 피롤릴기, 피페리디닐기, 피페라지닐기, 이미다졸릴기, 피라졸리딜기, 이미다졸리딜기, 모르폴릴기, 테트라하이드로푸릴기, 테트라하이드로피라닐기, 피롤리닐기, 디하이드로푸릴기, 디하이드로피라닐기, 이미다졸리닐기, 옥사졸리닐기 등을 들 수 있다. 또한, 상기 비방향족 복소환식기로는 피리돈환으로부터 유도되는 기, 또는 비방향족성의 축합환(예를 들면, 프탈이미드환, 숙신이미드환 등으로부터 유도되는 기)도 포함된다.
- <79> 본원 명세서에서 사용되는 「C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소환식기」 및 「알릴기」란 6개 내지 14개의 탄소 원자로 구성된 방향족 탄화수소환식기를 의미하고, 단환기, 2환기 및 3환기 등의 축합환도 포함된다. 해당 기로서 구체적인 예를 들면 폐닐기, 인데닐기, 1-나프틸기, 2-나프틸기, 아주레닐기, 헵타레닐기, 비페닐기, 인다세닐기, 아세나프틸기, 플루오레닐기, 폐날레닐기, 폐날레닐기, 안트라세닐기, 사이클로펜타사이클로옥테닐기, 벤조사이클로옥

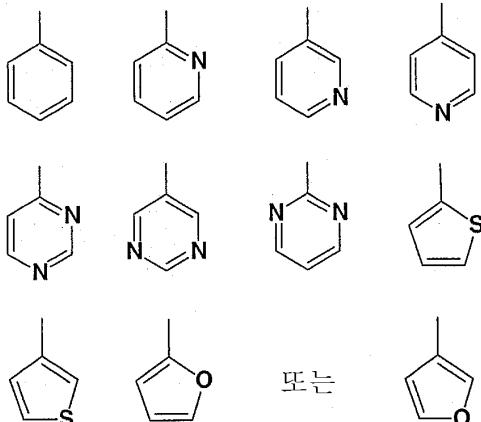
테닐기 등을 들 수 있다.

<80>

본원 명세서에 있어서의 「5원 내지 14원 방향족 복소환식기」 및 「헥테로아릴기」란 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 선택되는 복소원자를 하나 이상 함유하는 단환식, 2환식 또는 3환식의 5원 내지 14원 방향족 복소환식기를 말한다. 해당 기로서 구체적인 예를 들면, 1) 예를 들면, 질소 함유 방향족 복소환식기로는 페롤릴기, 페리딜기, 페리다지닐기, 페리미디닐기, 페라지닐기, 트리아졸릴기, 테트라졸릴기, 벤조트리아졸릴기, 페라졸릴기, 이미다졸릴기, 벤트이미다졸릴기, 인돌릴기, 이소인돌릴기, 인돌리지닐기, 푸레닐기, 인다졸릴기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 퀴놀리질기, 프탈라질기, 나프틸리디닐기, 퀴녹살릴기, 기, 신놀리닐기, 프테리디닐기, 이미다조트리아디닐기, 페라지노페리다지닐기, 아크리디닐기, 폐난트리디닐기, 카르바졸릴기, 카르바졸리닐기, 페리미디닐기, 폐난트롤리닐기, 폐나시닐기, 이미다조페리디닐기, 이미다조페리미디닐기, 페라졸로페리디닐기, 페라졸로페리디닐기 등을 들 수 있고; 2) 황 함유 방향족 복소환식기로는 티에닐기, 벤조티에닐기 등을 들 수 있고; 3) 산소 함유 방향족 복소환식기로는 푸릴기, 페라닐기, 사이클로펜타페라닐기, 벤조푸릴기, 이소벤조푸릴기 등을 들 수 있고; 4) 2개 이상의 이종 복소원자를 함유하는 방향족 복소환식기로는 티아졸릴기, 이소티아졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤즈티아디아졸릴기, 폐노티아디닐기, 이소옥사졸릴기, 푸라자닐기, 펜옥사지닐기, 옥사졸릴기, 이소옥사조일기, 벤조옥사졸릴기, 옥사디아졸릴기, 페라졸로옥사졸릴기, 이미다조티아졸릴기, 티에노푸라닐기, 푸로페롤릴기, 페리독사지닐기 등을 들 수 있다.

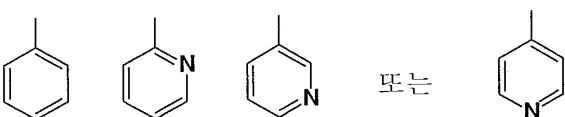
<81>

본원 명세서 중, 상기 식(I)에 있어서 A , A^1 , A^2 및 A^3 으로 표기되는 기는 각각 독립적으로 치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{3-8} 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{3-8} 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수 있는 5원 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{6-14} 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수 있는 5원 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고, 각 기는 각각 상기의 정의와 동일한 의미를 갖는다. A , A^1 , A^2 및 A^3 에 있어서의 바람직한 기는 특별히 한정되지 않지만, 보다 바람직한 기를 들면 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 폐닐기, 페롤릴기, 페리딜기, 페리다지닐기, 페리미디닐기, 페라지닐기, 티에닐기, 티아졸릴기, 푸릴기, 나프틸기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 인돌릴기, 벤즈이미다졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 이미다조페리딜기, 카르바졸릴기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기, 사이클로헥세닐기, 디옥시닐기, 아다만틸기, 페롤리디닐기, 페페라지닐기, 모르폴리닐기 등을 들 수 있고, 또한 바람직한 기로는 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 식



<82>

으로 표기되는 기 등이 있고, 가장 바람직한 기로는 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 식



<84>

으로 표기되는 기 등이 있다.

<85>

상기 식(I) 중, A , A^1 , A^2 및 A^3 으로 나타내는 기의 「치환기」에 있어서의 바람직한 기로는 예를 들면 수산기, 할로겐 원자, 니트릴기, 니트로기 등의 기나, 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기,

C_{2-6} 알키닐기, C_{1-6} 알콕시기, C_{2-6} 알케닐옥시기, C_{2-6} 알키닐옥시기, C_{1-6} 알킬티오기, C_{2-6} 알케닐티오기, C_{2-6} 알키닐티오기, 아미노기, 치환된 카르보닐기, C_{1-6} 알킬술포닐기, C_{2-6} 알케닐술포닐기, C_{2-6} 알키닐술포닐기, C_{1-6} 알킬술피닐기, C_{2-6} 알케닐술피닐기, C_{2-6} 알키닐술피닐기, 포르밀기, 아르알킬기, 헤테로아릴알킬기, 아르알킬옥시기, 헤테로아릴알킬옥시기, C_{3-8} 사이클로알킬기, C_{3-8} 사이클로알케닐기, 5원 내지 14원 비방향족 복소환식기, C_{6-14} 방향족 탄화수소기, 5원 내지 14원 방향족 복소환식기 등을 들 수 있다.

<87> 상기 「할로겐 원자」에 있어서의 바람직한 예로는 플루오르 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자 등을 들 수 있고, 보다 바람직한 예로는 플루오르 원자, 염소 원자, 브롬 원자를 들 수 있다.

<88> 상기 「치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{1-6} 알킬기」에 있어서의 바람직한 기로는 예를 들면, 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, iso-프로필기, n-부틸기, iso-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기, iso-펜틸기, 네오펜틸기, n-헥실기, 1-메틸프로필기, 1,2-디메틸프로필기, 2-에틸프로필기, 1-메틸-2-에틸프로필기, 1-에틸-2-메틸프로필기, 1,1,2-트리메틸프로필기, 1-메틸부틸기, 2-메틸부틸기, 1,1-디메틸부틸기, 2,2-디메틸부틸기, 2-에틸부틸기, 1,3-디메틸부틸기, 2-메틸펜틸기, 3-메틸펜틸기 등을 들 수 있고, 상기 「치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{2-6} 알케닐기」에 있어서의 바람직한 기로는 예를 들면, 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 비닐기, 알릴기, 1-프로페닐기, 이소프로페닐기, 1-부텐-1-일기, 1-부텐-2-일기, 1-부텐-3-일기, 2-부텐-1-일기, 2-부텐-2-일기 등을 들 수 있고, 상기 「치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{2-6} 알키닐기」에 있어서의 바람직한 기로는 예를 들면, 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 에티닐기, 1-프로파닐기, 2-프로파닐기, 부티닐기, 펜ти닐기, 헥시닐기 등을 들 수 있다. 또한, 「치환기를 가지고 있을 수 있다」에 있어서의 해당 「치환기」의 바람직한 예로는 수산기, 니트릴기, 할로겐 원자, N- C_{1-6} 알킬아미노기, N,N-디- C_{1-6} 알킬아미노기, N- C_{2-6} 알케닐아미노기, N,N-디- C_{2-6} 알케닐아미노기, N- C_{2-6} 알키닐아미노기, N,N-디- C_{2-6} 알키닐아미노기, C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소환식기(예를 들면, 폐닐기 등), 5원 내지 14원 방향족 복소환식기(예를 들면, 티에닐기, 푸릴기, 피리딜기, 피리다질기, 피리미딜기, 피라질기 등), 아르알킬옥시기, 헤테로아릴옥시기, TBDMS 옥시기, C_{1-6} 알킬술포닐아미노기, C_{2-6} 알케닐술포닐아미노기, C_{2-6} 알키닐술포닐아미노기, C_{1-6} 알킬카르보닐옥시기, C_{2-6} 알케닐카르보닐옥시기, C_{2-6} 알키닐카르보닐옥시기, C_{1-6} 알킬카르바모일기, C_{2-6} 알케닐카르바모일기, C_{2-6} 알키닐카르바모일기 등으로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기를 들 수 있다.

<89> 상기 「치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{1-6} 알콕시기」에 있어서의 바람직한 예로는 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, iso-프로폭시기, sec-프로폭시기, n-부톡시기, iso-부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기, n-펜톡시기, iso-펜톡시기, sec-펜톡시기, tert-펜톡시기, n-헥소옥시기, iso-헥소옥시기, 1,2-디메틸프로폭시기, 2-에틸프로폭시기, 1-메틸-2-에틸프로폭시기, 1-에틸-2-메틸프로폭시기, 1,1,2-트리메틸프로폭시기, 1,1,2-트리메틸프로폭시기, 1,1-디메틸부톡시기, 2,2-디메틸부톡시기, 2-에틸부톡시기, 1,3-디메틸부톡시기, 2-메틸펜톡시기, 3-메틸펜톡시기, 헥실옥시기 등을 들 수 있고, 상기 「치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{2-6} 알케닐옥시기」에 있어서의 바람직한 예로는 비닐옥시기, 알릴옥시기, 1-프로페닐옥시기, 이소프로페닐옥시기, 1-부텐-1-일옥시기, 1-부텐-2-일옥시기, 1-부텐-3-일옥시기, 2-부텐-1-일옥시기, 2-부텐-2-일옥시기 등을 들 수 있고, 상기 「치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{2-6} 알키닐옥시기」에 있어서의 바람직한 예로는 에티닐옥시기, 1-프로파닐옥시기, 2-프로파닐옥시기, 부티닐옥시기, 펜ти닐옥시기, 헥시닐옥시기 등을 들 수 있다. 또한, 「치환기를 가지고 있을 수 있다」에 있어서의 해당 「치환기」의 바람직한 예로는 C_{1-6} 알킬아미노기, 아르알킬옥시기, 수산기 등으로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기를 들 수 있다.

<90> 상기 「치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{1-6} 알킬티오기」, 「치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{2-6} 알케닐티오기」 및 「치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{2-6} 알키닐티오기」에 있어서의 각각의 바람직한 예를 들면 수산기, 할로겐 원자, 니트릴기 및 니트로기로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 각각 치환되어 있을 수 있는 C_{1-6} 알킬티오기(예를 들면, 메틸티오기, 에틸티오기, n-프로필티오기, iso-프로필티오기, n-부틸티오기, iso-부틸티오기, tert-부틸티오기, n-펜틸티오기, iso-펜틸티오기, 네오펜틸티오기, n-헥실티오기 등), C_{2-6} 알케닐티오기(예를 들면, 비닐티오기, 알릴티오기, 1-프로페닐티오기, 이소프로페닐티오기, 1-부텐-1-일티오기, 1-부텐-2-일티오기, 1-부텐-3-일티오기, 2-부텐-1-일티오기, 2-부텐-2-일티오기 등), 및 C_{2-6} 알키닐티오기(예를 들면, 에티

널티오기, 1-프로파닐티오기, 2-프로파닐티오기, 부티닐티오기, 펜ти닐티오기, 헥시닐티오기 등)를 들 수 있다.

<91> 상기 「치환된 카르보닐기」에 있어서의 바람직한 예를 들면, 식 -CO-W [상기 식에서 W의 예로는 C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₂₋₆ 알카릴기, C₁₋₆ 알콕시기, 아미노기, N-C₁₋₆ 알킬아미노기, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노기, N-C₂₋₆ 알케닐아미노기, N,N-디(C₂₋₆ 알케닐)아미노기, N-C₂₋₆ 알카릴아미노기, N,N-디(C₂₋₆ 알카릴)아미노기, N-C₁₋₆ 알킬-N-C₂₋₆ 알케닐아미노기, N-C₂₋₆ 알케닐-N-C₂₋₆ 알카릴아미노기 등을 들 수 있음]으로 표기되는 기를 들 수 있다.

<92> 상기 「치환기를 가지고 있을 수 있는 아미노기」에 있어서의 상기 「치환기」의 예로는 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₂₋₆ 알카릴기, C₁₋₆ 알킬술포닐기, C₂₋₆ 알케닐술포닐기, C₂₋₆ 알카릴술포닐기, C₁₋₆ 알킬카르보닐기, C₂₋₆ 알케닐카르보닐기, C₂₋₆ 알카릴카르보닐기 등으로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 또는 2개의 기를 들 수 있고, 상기 C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₂₋₆ 알카릴기, C₁₋₆ 알킬술포닐기, C₂₋₆ 알케닐술포닐기, C₂₋₆ 알카릴술포닐기, C₁₋₆ 알킬카르보닐기, C₂₋₆ 알케닐카르보닐기, C₂₋₆ 알카릴카르보닐기 및 C₂₋₆ 알카릴카르보닐기에 있어서의 「치환기」의 바람직한 예로는 수산기, 할로겐 원자, 니트릴기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₆ 알킬티오기 등을 들 수 있다. 상기 「치환기를 가지고 있을 수 있는 아미노기」의 특히 바람직한 예를 구체적으로 들면, 메틸아미노기, 에틸아미노기, n-프로필아미노기, iso-프로필아미노기, n-부틸아미노기, iso-부틸아미노기, tert-부틸아미노기, n-펜틸아미노기, iso-펜틸아미노기, 네오펜틸아미노기, n-헥실아미노기, 1-메틸프로필아미노기, 1,2-디메틸프로필아미노기, 2-에틸프로필아미노기, 1-메틸-2-에틸프로필아미노기, 1-에틸-2-메틸프로필아미노기, 1,1,2-트리메틸프로필아미노기, 1-메틸부틸아미노기, 2-메틸부틸아미노기, 1,1-디메틸부틸아미노기, 2,2-디메틸부틸아미노기, 2-에틸부틸아미노기, 1,3-디메틸부틸아미노기, 2-메틸펜틸아미노기, 3-메틸펜틸아미노기, N,N-디메틸아미노기, N,N-디에틸아미노기, N,N-디(n-프로필)아미노기, N,N-디(iso-프로필)아미노기, N,N-디(n-부틸)아미노기, N,N-디(iso-부틸)아미노기, N,N-디(tert-부틸)아미노기, N,N-디(n-펜틸)아미노기, N,N-디(iso-펜틸)아미노기, N,N-디(네오펜틸)아미노기, N,N-디(n-헥실)아미노기, N,N-디(1-메틸프로필)아미노기, N,N-디(1,2-디메틸프로필)아미노기, N-메틸-N-에틸아미노기, N-에틸-N-(n-프로필)아미노기, N-메틸-N-(iso-프로필)아미노기, 비닐아미노기, 알릴아미노기, (1-프로페닐)아미노기, 이소프로페닐아미노기, (1-부텐-1-일)아미노기, (1-부텐-2-일)아미노기, (1-부텐-3-일)아미노기, (2-부텐-1-일)아미노기, (2-부텐-2-일)아미노기, N,N-디비닐아미노기, N,N-디알릴아미노기, N,N-디(1-프로페닐)아미노기, N,N-이소프로페닐아미노기, N-비닐 N-알릴아미노기, 에티닐아미노기, 1-프로파닐아미노기, 2-프로파닐아미노기, 부티닐아미노기, 펜티닐아미노기, 헥시닐아미노기, N,N-디에티닐아미노기, N,N-(1-프로파닐)아미노기, N,N-(2-프로파닐)아미노기, N,N-디부티닐아미노기, N,N-디펜티닐아미노기, N,N-디헥사닐아미노기, 하이드록시메틸아미노기, 1-하이드록시에틸아미노기, 2-하이드록시에틸아미노기, 3-하이드록시-n-프로필기, 메틸술포닐아미노기, 에틸술포닐아미노기, iso-프로필술포닐아미노기, tert-부틸술포닐아미노기, 비닐술포닐아미노기, 알릴술포닐아미노기, iso-프로페닐술포닐아미노기, iso-펜테닐술포닐아미노기, iso-펜테닐술포닐아미노기, 에티닐술포닐아미노기, 메틸카르보닐아미노기, 에틸카르보닐아미노기, n-프로필카르보닐아미노기, iso-프로필카르보닐아미노기, n-부틸카르보닐아미노기, tert-부틸카르보닐아미노기, 비닐카르보닐아미노기, 알릴카르보닐아미노기, iso-프로페닐카르보닐아미노기, iso-펜테닐카르보닐아미노기, 에티닐카르보닐아미노기 등을 들 수 있다.

<93> 상기 「치환기를 가지고 있을 수 있는 C₁₋₆ 알킬술포닐기」, 「치환기를 가지고 있을 수 있는 C₂₋₆ 알케닐술포닐기」, 「치환기를 가지고 있을 수 있는 C₂₋₆ 알카릴술포닐기」, 「치환기를 가지고 있을 수 있는 C₁₋₆ 알킬술피닐기」, 「치환기를 가지고 있을 수 있는 C₂₋₆ 알케닐술피닐기」 및 「치환기를 가지고 있을 수 있는 C₂₋₆ 알카릴술피닐기」에 있어서 각각의 바람직한 예를 들면, 메틸술포닐기, 에틸술포닐기, n-프로필술포닐기, iso-프로필술포닐기, n-부틸술포닐기, tert-부틸술포닐기, 비닐술포닐기, 알릴술포닐기, iso-프로페닐술포닐기, iso-펜테닐술포닐기, 에티닐술포닐기, 메틸술피닐기, 에틸술피닐기, n-프로필술피닐기, iso-프로필술피닐기, n-부틸술피닐기, tert-부틸술피닐기, 비닐술피닐기, 알릴술피닐기, iso-프로페닐술피닐기, iso-펜테닐술피닐기, 에티닐술피닐기 등을 들 수 있다.

<94> 상기 「아르알킬기」 및 「헵테로아릴알킬기」에 있어서의 바람직한 예를 들면, 벤질기, 펜에틸기, 나프틸메틸기, 나프틸에틸기, 퍼리딜메틸기, 퍼리딜에틸기, 티에닐메틸기, 티에닐에틸기 등을 들 수 있고, 상기 「아르알킬옥시기」의 바람직한 예로는 벤질옥시기, 펜에틸옥시기, 페닐프로필옥시기, 나프틸메틸옥시기, 나프틸에틸옥시기, 나프틸프로필옥시기 등을 들 수 있고, 상기 「헵테로아릴알킬옥시기」의 바람직한 예로는 퍼리딜

메틸옥시기, 피라지닐메틸옥시기, 피리미디닐메틸옥시기, 피롤릴메틸옥시기, 이미다졸릴메틸옥시기, 퀴놀릴메틸옥시기, 이소퀴놀릴메틸옥시기, 푸르푸릴옥시기, 티에닐메틸옥시기, 티아졸릴메틸옥시기 등을 들 수 있다.

<95> 상기 「치환기를 가지고 있을 수 있는 C₃₋₈ 사이클로알킬기」 및 「치환기를 가지고 있을 수 있는 C₃₋₈ 사이클로알케닐기」의 각각의 바람직한 예를 들면, 수산기, 할로겐 원자, 니트릴기, C₁₋₆ 알킬기(예를 들면 메틸기, 에틸기, n-프로필기, iso-프로필기, n-부틸기, iso-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기, iso-펜틸기, 네오펜틸기, n-헥실기 등), C₁₋₆ 알콕시기(예를 들면 메톡시기, 에톡시기, n-프로포시기, iso-프로포시기, sec-프로포시기, n-부톡시기, iso-부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기, n-펜톡시기, iso-펜톡시기, sec-펜톡시기, tert-펜톡시기, n-헥소옥시기 등), C₁₋₆ 알콕시 C₁₋₆ 알킬기, 아르알킬기(예를 들면 벤질기, 웬에틸기, 나프틸메틸기, 나프틸에틸기 등) 등으로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 각각 치환되어 있을 수 있는 C₃₋₈ 사이클로알킬기(예를 들면 사이클로프로필기, 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기, 사이클로헵타닐기 등) 및 C₃₋₈ 사이클로알케닐기(예를 들면 사이클로프로페닐기, 사이클로부테닐기, 사이클로펜테닐기, 사이클로헥세닐기, 사이클로헵테닐기 등)를 들 수 있다.

<96> 상기 「치환기를 가지고 있을 수 있는 5원 내지 14원 비방향족 복소환식기」, 「치환기를 가지고 있을 수 있는 C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소환식기」 및 「치환기를 가지고 있을 수 있는 5원 내지 14원 방향족 복소환식기」에 있어서 「5원 내지 14원 비방향족 복소환식기」, 「C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소환식기」 및 「5원 내지 14원 방향족 복소환식기」의 바람직한 예는 특별히 한정되지 않지만, 보다 바람직한 「5원 내지 14원 비방향족 복소환식기」로는 피롤리디닐기, 피롤리닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기, 이미다졸리닐기, 피라졸릴기, 이미다졸리디닐기, 모르폴리닐기, 프탈이미도일기, 숙신이미도일기 등을 들 수 있고, 보다 바람직한 「C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소환식기」로는 폐닐기, 인데닐기, 나프틸기, 아주레닐기, 헵타레닐기, 비페닐기 등을 들 수 있으며, 보다 바람직한 「5원 내지 14원 방향족 복소환식기」로는 피롤릴기, 피리딜기, 피리다지닐기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 피라졸릴기, 이미다졸릴기, 티에닐기, 푸릴기, 티아졸릴기, 이소티아졸릴기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 인돌릴기, 벤즈이미다졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 이미다조피리딜기, 카르바졸릴기, 디옥시닐기 등을 들 수 있다. 또한, 「치환기를 가지고 있을 수 있다」에 있어서 해당 「치환기」의 바람직한 예로는 수산기, 할로겐 원자(예를 들면 플루오르 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자 등), 니트릴기, C₁₋₆ 알킬기(예를 들면 메틸기, 에틸기, n-프로필기, iso-프로필기, n-부틸기, iso-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기, iso-펜틸기, 네오펜틸기, n-헥실기 등), C₁₋₆ 알콕시기(메톡시기, 에톡시기, n-프로포시기, iso-프로포시기, sec-프로포시기, n-부톡시기, iso-부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기, n-펜톡시기, iso-펜톡시기, sec-펜톡시기, tert-펜톡시기, n-헥소옥시기 등), C₁₋₆ 알콕시 C₁₋₆ 알킬기(예를 들면 메톡시메틸기, 메톡시에틸기, 에톡시메틸기, 에톡시에틸기 등), 아르알킬기(예를 들면 벤질기, 웬에틸기, 나프틸메틸기, 나프틸에틸기 등) 등으로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기를 들 수 있다. 또한, 치환기를 가지고 있을 수 있는 아미노기, 환형 아미노기, 알콕시아미노기도 상기 치환기로서 적절하다.

<97> 상기 식(I)에 있어서, Q는 NH, O 또는 S를 나타내고, 바람직하게는 O이다.

<98> 본원 명세서에 있어서 X, X¹, X² 및 X³으로 표기되는 기는 동일 또는 상이한 것으로서, 단일결합이거나, 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₁₋₆ 알킬렌기, 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₂₋₆ 알케닐렌기, 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₂₋₆ 알키닐렌기, -O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)-, -N(R⁷)-CO-, -CO-N(R⁸)-, -N(R⁹)-CH₂-, -CH₂-N(R¹⁰)-, -CH₂-CO-, -CO-CH₂-, -N(R¹¹)-S(O)_m-, -S(O)_n-N(R¹²)-, -CH₂-S(O)_p-, -S(O)_q-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -N(R¹³)-CO-N(R¹⁴)- 또는 -N(R¹⁵)-CS-N(R¹⁶)- [상기 식에서, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶은 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기 또는 C₁₋₆ 알콕시기를 나타내고; m, n, p 및 q는 각각 독립적으로 정수 0, 1 또는 2를 나타냄] 을 나타낸다.

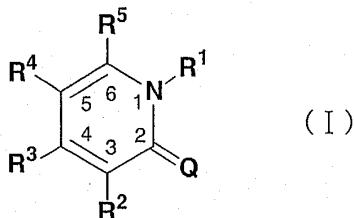
<99> 상기 「C₁₋₆ 알킬렌기」에 있어서 특히 바람직한 기는 탄소수 1개 내지 3개의 알킬렌기이며, 예를 들면 -CH₂-, -(CH₂)₂-, -CH(CH₃)-, -(CH₂)₃-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)- 등을 들 수 있다. 상기 「C₂₋₆ 알케닐렌기」에 있

어서 특히 바람직한 기는 탄소수 2개 또는 3개의 알케닐렌기이며, 예를 들면 $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 등을 들 수 있다. 상기 「 C_{2-6} 알키닐렌기」에 있어서 특히 바람직한 기는 탄소수 2개 또는 3개의 알카닐렌기이며, 예를 들면 $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 등을 들 수 있다. 또, X , X^1 , X^2 및 X^3 으로 표기되는 「치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{1-6} 알킬렌기」, 「치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{2-6} 알카닐렌기」 또는 「치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{2-6} 알카닐렌기」에 있어서 해당 치환기의 바람직한 예로는 할로겐 원자(예를 들면 플루오르 원자, 염소 원자, 브롬 원자 등), 수산기, 니트릴기, 니트로기 등을 들 수 있다.

<100> 상기 R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 으로 표기되는 기로 바람직한 「 C_{1-6} 알킬기」로는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, iso-프로필기, n-부틸기, tert-부틸기 등을 들 수 있고, 바람직한 「 C_{1-6} 알콕시기」로는 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, iso-프로폭시기, n-부톡시기, tert-부틸옥시기 등을 들 수 있다.

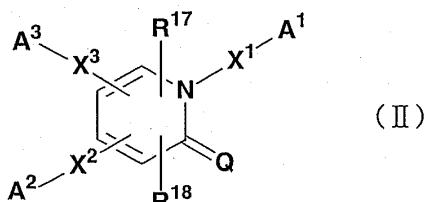
<101> 상기 식(I)에서, X , X^1 , X^2 및 X^3 에 있어서의 바람직한 기로는 단일결합, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{CN})-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CN})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CN})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CN})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}(\text{CN})-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-0-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}-$ 등을 들 수 있고, 보다 바람직한 기로는 단일결합, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{CN})-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CN})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CN})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CO}-$ 등을 들 수 있고, 더욱 바람직한 기는 단일결합, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CO}-$ 이고, 가장 바람직한 것은 단일결합이다.

<102> 본 발명에 따르는 식



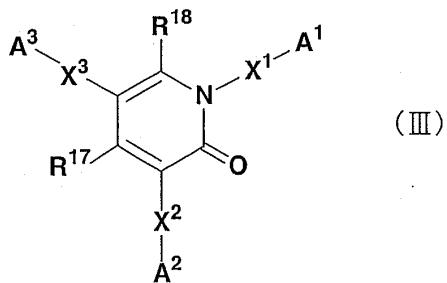
<103>

<104> [상기 식에서, Q , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물에 있어서 바람직한 양태는 특별히 한정되지 않으나, 그 중에서도 바람직한 양태를 들면 R^1 (즉, 피리돈환의 1번 위치)이 식 $-\text{X}-\text{A}$ [X 및 A 는 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 기이고, 나머지 R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 중 2개는 식 $-\text{X}-\text{A}$ [X 및 A 는 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 기이고, 다른 2개는 수소 원자, 할로겐 원자 또는 C_{1-6} 알킬기인 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물, 즉 식



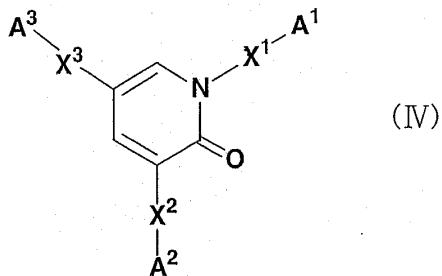
<105>

<106> [상기 식에서, Q , X^1 , X^2 , X^3 , A^1 , A^2 , A^3 , R^{17} 및 R^{18} 은 각각 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물이다. 보다 바람직한 양태를 들면, 상기 식(II)에 있어서 Q 가 산소 원자인 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물, 즉 식



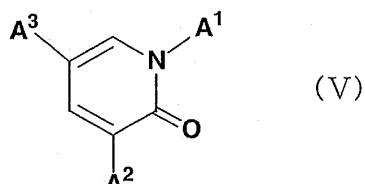
<107>

<108> [상기 식에서, X¹, X², X³, A¹, A², A³, R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 피리돈 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물이다. 또한 바람직한 양태를 들면, 상기 식(III)에 있어서 R¹⁷ 및 R¹⁸이 수소 원자인 화합물, 즉 식



<109>

<110> [상기 식에서, X¹, X², X³, A¹, A² 및 A³은 각각 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 1,3,5-치환피리돈 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물이다. 가장 바람직한 양태를 들면, 상기 식(IV)에 있어서 X¹, X² 및 X³이 단일결합인 화합물, 즉 식



<111>

<112> [상기 식에서, A¹, A² 및 A³은 각각 상기의 정의와 동일한 의미를 나타냄]으로 표기되는 1,3,5-치환피리돈 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물이다. A¹, A² 및 A³에 있어서 바람직한 기는 상기에 예시한 바와 같다.

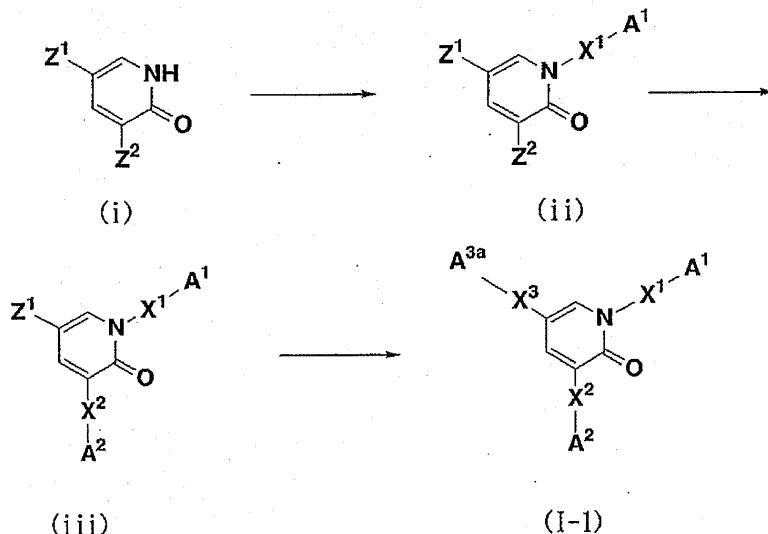
<113>

본원 명세서에서의 「염」이란 본 발명에 따르는 화합물과 염을 형성하고, 약리학적으로 허용되는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 할로겐화수소산염(예를 들면 불화수소산염, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염 등), 무기산염(예를 들면 황산염, 질산염, 과염소산염, 인산염, 탄산염, 중탄산염 등), 유기 카르복시산염(예를 들면 초산염, 트리플루오로초산염, 옥살산염, 말레산염, 주석산염, 푸마르산염, 구연산염 등), 유기 술폰산염(예를 들면 메탄술폰산염, 트리플루오로메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, 톨루엔술폰산염, 캄포르술폰산염 등), 아미노산염(예를 들면 아스파라긴산염, 글루탐산염 등), 4급 아민염, 알칼리 금속염(예를 들면 나트륨염, 칼륨염 등), 알칼리 토금속염(마그네슘염, 칼슘염 등) 등을 들 수 있고, 상기 「약리학적으로 허용할 수 있는 염」으로는 보다 바람직하게는 염산염, 옥살산염 등이 있다.

<114>

본 발명에 따르는 상기 식(I)으로 표기되는 화합물의 대표적인 제조 방법에 대해 이하에 제시한다.

<115>

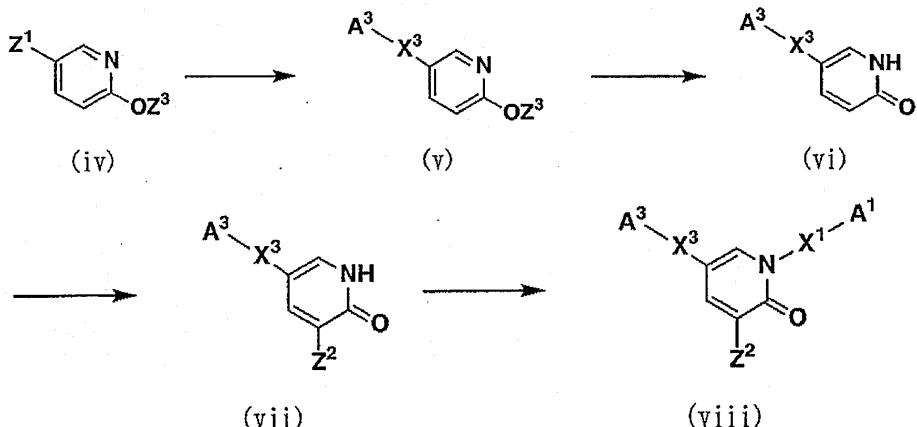
제조 방법 1

<116>

<117> 상기 식에서, A¹, A² 및 A³은 동일 또는 상이한 것으로서, 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₃₋₈ 사이클로알킬기, C₃₋₈ 사이클로알케닐기, 5원 내지 14원 비방향족 복소환식기, C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소환식기 또는 5원 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고, Z¹ 및 Z²는 동일 또는 상이한 할로겐 원자를 나타내고, X¹, X² 및 X³은 상기의 정의와 동일한 의미를 나타내고, 본 제조 방법에 있어서 A¹, A² 및 A³의 가장 바람직한 기는 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소환식기 또는 5원 내지 14원 방향족 복소환식기이다. 상기 제조 방법 1은 치환기 Z¹ 및 Z²를 가지는 피리돈 유도체에 A¹, A² 및 A³을 도입하여 본 발명에 따르는 화합물(I-1)을 제조하는 방법이다. 즉, 본 발명에 따르는 화합물(I-1)은 치환기 Z¹ 및 Z²를 가지는 피리돈 화합물(i)과 알릴 보론산 유도체를 구리 화합물을 이용한 커플링 반응에 제공해 화합물(ii)을 제조한 후, 전이금속 촉매를 이용하여 유기금속 시약 또는 유기 붕소 화합물과의 커플링 반응을 수행해, 바람직하게는 팔라듐 촉매를 이용하여 알릴 주석 유도체, 알릴 아연 유도체 또는 알릴 보론산 유도체와의 커플링 반응을 수행해 화합물(ii)에 A² 및 A³을 도입함으로써 제조할 수 있다. 화합물(ii)을 제조하는 반응에서 사용되는 바람직한 알릴 보론산 유도체는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지며, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지는 않지만, 바람직하게는 치환되어 있을 수 있는 폐닐 보론산 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 보론산 유도체 등, 도입하는 A¹에 대응하는 기를 알릴기로서 가지는 알릴 보론산 유도체를 사용할 수 있다. 본 반응은 염기의 존재 하에서도 바람직한 결과를 얻을 수 있고, 이때 사용하는 염기는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지며, 본 반응의 커플링 반응에 사용되는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 트리에틸아민, 피리딘, 테트라메틸에틸렌디아민 등이 있다. 사용하는 구리 화합물에 있어서 바람직한 예로는 아세트산구리, 디-μ-하이드록소-비스[(N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민)구리(II)]클로라이드 등을 들 수 있다. 화합물(i)로부터 (ii)를 제조하는 반응은 용매의 존재 하에서 행하는 것이 보다 바람직한 결과를 얻을 수 있으며, 통상 이용하는 용매는 출발원료, 시약 등에 따라 달라지고, 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 아세트산에틸 등이 있다. 본 반응은 산소 분위기 하 또는 공기 기류 중에서 행하는 것이 바람직하고, 이런 경우에 양호한 결과(반응시간 단축 및 수율 향상 등)를 얻을 수 있다. 화합물(ii)에 A² 및 A³을 도입하여 화합물(I-1)을 제조하는 반응에서 사용되는 알릴 주석 유도체, 알릴 아연 유도체 또는 알릴 보론산 유도체는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지며, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 치환되어 있을 수 있는 폐닐 주석 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 주석 유도체, 치환되어 있을 수 있는 폐닐 아연 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 아연 유도체, 폐닐 보론산 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 보론산 유도체 등, 도입하는 A² 또는 A³에 대응하는 기를 알릴기로서 가지는 알릴 주석 유도체, 알릴 아연 유도체 또는 알릴 보론산 유도체를 사용할 수 있다. 본 반응은 염기의 존재 하에서도 바람직한 결과를 얻을 수 있고, 사용하는 염기는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지며, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 탄산세슘, 탄산나트륨, 탄산칼

롭 등이 있다. 사용하는 팔라듐 촉매는 통상 특별히 한정되지 않으며, 바람직하게는 테트라카스트리페닐포스핀 팔라듐 등의 공지된 팔라듐 착물을 들 수 있다. 화합물(ii)에 A^2 및 A^3 을 도입하여 화합물(I-1)을 제조하는 반응은 조작성·교반성의 관점에서 용매의 존재 하에서 행하는 것이 바람직하고, 사용하는 용매는 통상 한정되지 않는 않으나, 바람직하게는 디메틸포름아미드, 틀루엔, 자일렌, 벤젠 등이 있다. 반응 온도는 역시 한정되지는 않지만, 통상 실온 내지 가열 환류 하이고, 바람직하게는 50 내지 160°C이다. 이외에도, 본 발명에 따르는 화합물(I-1)은 A^1 , A^{2a} 도입 후의 페리돈 화합물(iii)을 유기 봉소 화합물 또는 유기 금속 시약, 바람직하게는 보론 산 유도체와 주석 화합물 혹은 아연 화합물 등으로 도입하고, 해당 유도체를 할로겐화 아릴 유도체와의 전이금속 촉매, 바람직하게는 팔라듐 촉매를 이용한 커플링 반응에 제공함으로써 제조할 수도 있다.

제조 방법 2

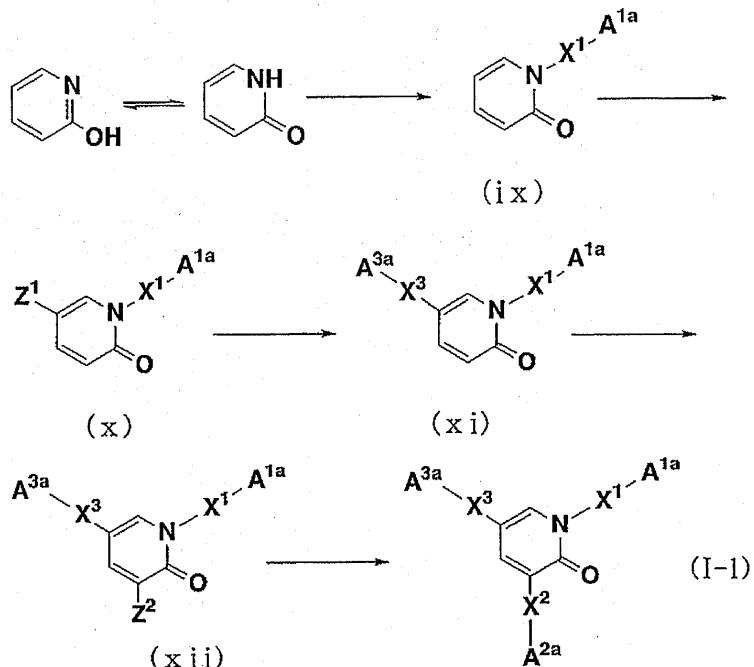


상기 식에서, X^1 , X^2 , X^3 , A^1 , A^2 , A^3 , Z^1 및 Z^2 는 상기의 정의와 동일한 의미를 나타내고, Z^3 은 알콜 수산기의 보호기(예를 들면 C_{1-6} 알킬기, 벤질기 등)를 나타내고, 본 제조 방법에 있어서 A^1 , A^2 및 A^3 의 가장 바람직한 기는 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 C_{6-14} 방향족 탄화수소환식기 또는 5원 내지 14원 방향족 복소환식기이다. 본 발명에 따르는 화합물(I-1)은 치환기 Z^1 및 $-OZ^3$ 을 가지는 피리딘 화합물(iv)에 A^1 , A^2 및 A^3 을 도입함으로써 제조할 수도 있다. 화합물(iv)에 A^3 을 도입하여 화합물(v)을 제조하는 반응은 전이금속 촉매를 이용한 유기 금속 시약 또는 유기 봉소 화합물과의 커플링 반응, 바람직하게는 화합물(iv)을 알릴 주석 유도체, 알릴 아연 유도체 또는 염기의 존재 하에서 알릴 보론산 유도체와 팔라듐 촉매를 이용한 커플링 반응에 제공함으로써 행할 수 있다. 본 반응에서 사용하는 알릴 주석 유도체, 알릴 아연 유도체 또는 알릴 보론산 유도체는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지며, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 치환되어 있을 수 있는 페닐 주석 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 주석 유도체, 치환되어 있을 수 있는 페닐 아연 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 아연 유도체, 페닐 보론산 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 보론산 유도체 등, 도입하는 A^3 에 대응하는 기를 알릴기로서 가지는 알릴 주석 유도체, 알릴 아연 유도체 또는 알릴 보론산 유도체를 사용할 수 있다. 사용하는 염기는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지며, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 탄산세슘, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등이 있다. 사용하는 팔라듐 촉매도 통상 특별히 한정되지 않으며, 바람직하게는 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 등의 공지된 팔라듐 착물을 들 수 있다. 또한, 본 반응은 조작성·교반성의 관점에서 용매의 존재 하에서 행하는 것이 바람직하고, 이용하는 용매는 출발원료, 시약 등에 따라 달라지며, 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 디메틸포름아미드, 톨루엔, 자일렌, 벤젠 등이다. 반응 온도는 특별히 한정

되지 않으며, 통상 실온 내지 가열 환류 하이고, 바람직하게는 50 내지 160°C이다. Z^3 을 탈보호하여 피리돈 화합물(vi)을 제조하는 반응은 몇 개의 공지된 방법에 따라 행할 수 있으며, 대표적인 방법으로는 예를 들면 Protecting groups in organic synthesis 2nd Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts(1991)에 기재되어 있는 통상의 방법을 들 수 있다. 화합물(vi)에 치환기 Z^2 를 도입하여 화합물(vii)을 제조하는 반응은 통상 공지된 할로겐화법을 통해 행할 수 있다. 사용하는 할로겐화제는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지며, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 아세트산-브롬, N-브로모숙신이미드 등의 브로모화제나, 요오드, N-요드숙신이미드 등의 요오드화제 등이 있다. 화합물(viii)은 화합물(vii)과 알릴 보론산 유도체를 구리 화합물을 이용한 커플링 반응에 제공함으로써 A^1 을 도입하여 제조할 수 있다. 사용하는 알릴 보론산 유도체는 통상 특별히 한정되지 않고, 치환되어 있을 수 있는 페닐 보론산 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 보론산 유도체 등, 도입하는 A^1 에 대응하는 기를 알릴기로서 가지는 알릴 보론산 유도체를 사용할 수 있다. 본 반응은 염기의 존재 하에서도 바람직한 결과를 얻을 수 있고, 이때 사용하는 염기는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지며, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 통상 특별히 한정되지 않고, 바람직하게는 트리에틸아민, 피리딘, 테트라메틸에틸렌디아민 등이 있다. 사용하는 구리 화합물에 있어서 바람직한 예로는 아세트산구리, 디- μ -하이드록소-비스[(N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민)구리(II)]클로라이드 등을 들 수 있다. 또 본 반응은 산소 분위기 하 또는 공기 기류 중에서 행하는 것이 바람직하고, 이런 경우에 양호한 결과(반응 시간 단축 및 수율 향상 등)를 얻을 수 있다. 본 발명에 따르는 화합물(I-1)을 제조하는 최종 공정은 화합물(viii)을 전이금속 촉매를 이용한 유기 금속 시약 또는 유기 붕소 화합물과의 커플링 반응, 바람직하게는 알릴 주석 유도체, 알릴 아연 유도체 또는 알릴 보론산 유도체와의 팔라듐 촉매를 이용한 커플링 반응에 제공하여 화합물(viii)에 A^2 를 도입함으로써 행할 수 있다. 사용하는 알릴 주석 유도체, 알릴 아연 유도체 또는 알릴 보론산 유도체는 통상 특별히 한정되지 않으며, 치환되어 있을 수 있는 페닐 주석 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 주석 유도체, 치환되어 있을 수 있는 페닐 아연 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 아연 유도체, 페닐 보론산 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 보론산 유도체 등, 도입하는 A^2 에 대응하는 기를 알릴기로서 가지는 알릴 주석 유도체, 알릴 아연 유도체 또는 알릴 보론산 유도체를 사용할 수 있다. 제조 방법 2에 제시한 (viii)으로부터 (I-1)를 제조하는 일련의 반응은 염기의 존재 하에서도 바람직한 결과를 얻을 수 있으며, 이때 사용하는 염기는 출발원료, 사용하는 용매 등에 의하여 다르고, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 탄산세슘, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등이 있다. 사용하는 팔라듐 촉매는 통상 특별히 한정되지 않으며, 바람직하게는 테트라카스트리페닐포스핀 팔라듐 등의 공지된 팔라듐 착물을 들 수 있다. 또, 본 반응은 용매의 존재 하에 행하는 것이 보다 바람직한 결과를 얻을 수 있고, 이용하는 용매는 출발원료, 시약 등에 따라 달라지고, 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 디메틸포름아미드, 톨루엔, 자일렌, 벤젠 등이 있다. 반응 온도는 특별히 한정되지 않지만, 통상 실온 내지 가열 환류 하이며, 바람직하게는 50°C 내지 160°C이다. 그밖에도, 본 발명에 따르는 화합물(I-1)은 A^{1a} 도입 후의 피리돈 화합물(viii)을 유기 붕소 화합물 또는 유기 금속 시약, 바람직하게는 보론산 유도체나 주석 화합물 또는 아연 화합물 등에 도입하고, 상기 유도체를 할로겐화 알릴 유도체와의 전이금속 촉매, 바람직하게는 팔라듐 촉매를 이용한 커플링 반응에 제공함으로써 제조할 수도 있다.

<122>

제조 방법 3



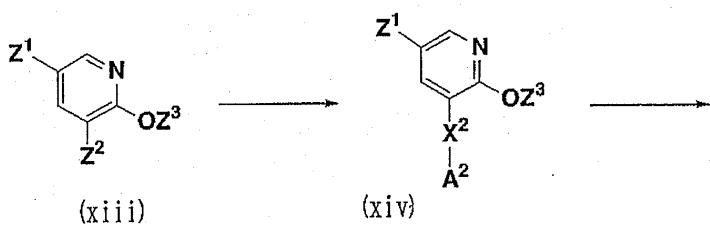
<123>

<124>

상기 식에서, X¹, X², X³, A¹, A², A³, Z¹ 및 Z²는 상기의 정의와 동일한 의미를 나타내고, 본 제조 방법에 있어서 A¹, A² 및 A³의 가장 바람직한 기는 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소환식기 또는 5원 내지 14원 방향족 복소환식기이다. 본 발명에 따르는 화합물(I-1)은 2-하이드록시피리딘에 A¹, A² 및 A³을 도입함으로써 제조할 수도 있다. 화합물(IX)을 제조하는 반응은 알릴 보론산 유도체를 구리 화합물을 이용한 커플링 반응, 할로겐화 알릴 유도체와의 울만 반응 또는 할로겐화 알릴 유도체에 대한 치환 반응에 적용함으로써 2-하이드록시피리딘에 A¹을 도입하여 제조할 수 있다. 커플링 반응에서 사용하는 알릴 보론산 유도체는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지며, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않고, 치환되어 있을 수 있는 페닐 보론산 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 보론산 유도체 등, 도입하는 A¹에 대응하는 기를 알릴기로서 가지는 알릴 보론산 유도체를 사용할 수 있다. 본 반응은 염기의 존재 하에서도 바람직한 결과를 얻을 수 있으며, 이때 사용하는 염기는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지며, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 트리에틸아민, 피리딘, 테트라메틸에틸렌디아민 등이 있다. 사용하는 구리 화합물에 있어서 바람직한 예로는 아세트산구리, 디-μ-하이드록소-비스[(N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민)구리(II)]클로라이드 등을 들 수 있다. 또, 본 반응은 용매의 존재 하에서 행하는 것이 바람직하고, 사용하는 용매는 출발원료, 시약 등에 따라 달라지며, 또 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 아세트산에틸 등이 있고, 본 반응은 산소 분위기 하 또는 공기 기류 중에서 행하는 것이 바람직하고, 이런 경우에 양호한 결과(반응시간 단축 및 수율 향상 등)를 얻을 수 있다. 울만 반응은 통상, 특별히 한정되지 않지만 탄산칼륨, 탄산나트륨 또는 아세트산나트륨 등의 염기의 존재 하, 구리 또는 요오드화구리, 염화구리, 브롬화구리 등의 구리 화합물을 이용하여, 60°C 내지 가열 환류 하, 바람직하게는 100°C 내지 200°C에서 행한다. 사용하는 용매는 출발원료, 시약 등에 따라 달라지며, 또 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 디메틸포름아미드, 톨루엔, 자일렌, 테트랄린, 디클로로벤젠, 니트로벤젠 등이 있다. 할로겐화 알릴 유도체와의 치환반응은 특별히 한정되지 않지만 탄산칼륨, 수소화나트륨, 수소화칼륨, 나트륨부톡사이드 또는 칼륨부톡사이드 등의 염기를 이용하여, 테트라하이드로퓨란 또는 디메틸포름아미드 등의 용매 중, 냉장 내지 가열 환류 하, 바람직하게는 실온 내지 60°C에서 행한다. 화합물(IX)에 치환기 Z¹을 도입하여 화합물(x)을 제조하는 반응은 통상, 공지된 할로겐화법에 의해서 행할 수 있다. 사용하는 할로겐화제는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지며, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 아세트산-브롬, N-브로모숙신이미드 등의 브로모화제나, 요오드, N-요드숙신이미드 등의 요오드화제 등이 있다. 화합물(x)에 A³을 도

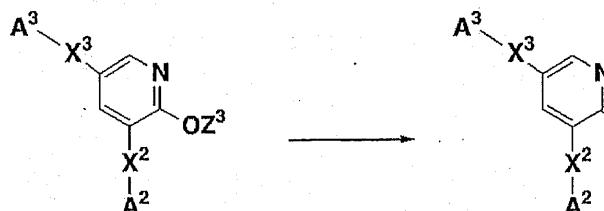
입하여 화합물(xi)을 제조하는 반응은 화합물(x)을 전이금속 촉매를 이용한 유기 금속 시약 또는 유기 붕소 화합물과의 커플링 반응, 바람직하게는 알릴 주석 유도체, 알릴 아연 유도체 또는 염기의 존재 하에서 알릴 보론산 유도체와 팔라듐 촉매를 이용한 커플링 반응에 적용함으로써 행할 수 있다. 본 반응에 있어서 사용하는 알릴 주석 유도체, 알릴 아연 유도체 또는 알릴 보론산 유도체는 통상 특별히 한정되지 않으며, 치환되어 있을 수 있는 페닐 주석 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 주석 유도체, 치환되어 있을 수 있는 페닐 아연 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 아연 유도체, 페닐 보론산 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 보론산 유도체 등, 도입하는 A³에 대응하는 기를 알릴기로서 가지는 알릴 주석 유도체, 아릴 아연 유도체 또는 아릴보론산 유도체를 사용할 수 있다. 사용하는 염기는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지고, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 탄산세슘, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등이 있다. 사용하는 팔라듐 촉매는 통상 특별히 한정되지 않고, 바람직하게는 테트라카스트리페닐포스핀 팔라듐 등의 공지된 팔라듐 착물을 들 수 있다. 또, 본 반응은 조작성·교반성의 관점에서 용매의 존재 하에 행하는 것이 바람직하고, 이용하는 용매는 출발원료, 시약 등에 따라 달라지고, 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 디메틸포름아미드, 톨루엔, 자일렌, 벤젠 등이 있다. 반응 온도는 특별히 한정되지 않으며, 통상 실온 내지 가열환류 하이며, 바람직하게는 50°C 내지 160°C이다. 화합물(xi)에 치환기 Z²를 도입하여 화합물(xii)을 제조하는 반응은 통상 공지된 할로겐화법에 의해서 행할 수 있다. 사용하는 할로겐화제는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지고, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 아세트산-브롬, N-브로모숙신이미드 등의 브로모화제나, 요오드, N-요드숙신이미드 등의 요오드화제 등이다. 본 발명에 따르는 화합물(I-1)을 제조하는 최종 공정은 화합물(xii)을, 전이금속 촉매를 이용한 유기 금속 시약 또는 유기 붕소 화합물과의 커플링 반응, 바람직하게는 알릴 주석 유도체, 알릴 아연 유도체 또는 알릴 보론산 유도체와의 팔라듐 촉매를 이용한 커플링 반응에 제공하여 화합물(xii)에 A²를 도입함으로써 행할 수 있다. 사용하는 알릴 주석 유도체, 알릴 아연 유도체 또는 알릴 보론산 유도체는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지고, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않으며, 치환되어 있을 수 있는 페닐 주석 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 주석 유도체, 치환되어 있을 수 있는 페닐 아연 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 아연 유도체, 페닐 보론산 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 보론산 유도체 등, 도입하는 A^{2a}에 대응하는 기를 알릴기로서 가지는 알릴 주석 유도체, 알릴 아연 유도체 또는 알릴 보론산 유도체를 사용할 수 있다. 이때, 사용하는 염기는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지고, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 탄산세슘, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등이 있다. 사용하는 팔라듐 촉매는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지고, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 테트라카스트리페닐포스핀 팔라듐 등의 공지된 팔라듐 착물을 들 수 있다. 또한, 본 반응은 용매의 존재 하에 행하는 것이 보다 바람직한 결과를 얻을 수 있고, 통상 이용하는 용매는 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 디메틸포름아미드, 톨루엔, 자일렌, 벤젠 등이다. 반응 온도는 특별히 한정되지 않지만, 통상, 실온 내지 가열 환류 하이며, 바람직하게는 50°C 내지 160°C이다. 그밖에도, 본 발명에 따르는 화합물(I-1)은 화합물(xii)을 유기 붕소 화합물 또는 유기 금속 시약, 바람직하게는 보론산 유도체나 주석 화합물 또는 아연 화합물 등에 유도하여, 상기 유도체를 할로겐화 알릴 유도체와의 전이금속 촉매, 바람직하게는 팔라듐 촉매를 이용한 커플링 반응에 제공함으로써 제조할 수도 있다.

제조 방법 4



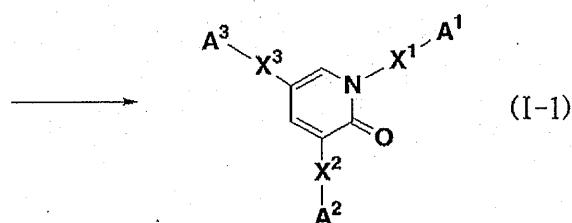
<125>

<126>



(xv)

(xvi)



(I-1)

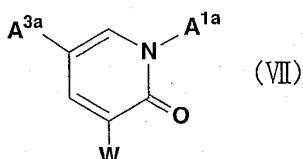
<127>

<128>

상기 식에서, X^1 , X^2 , X^3 , A^1 , A^2 , A^3 , Z^1 , Z^2 및 Z^3 은 상기의 정의와 각각 동일한 의미를 나타내고, 본 제조 방법에 있어서 A^1 , A^2 및 A^3 의 가장 바람직한 기는 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소환식기 또는 5원 내지 14원 방향족 복소환식기이다. 본 발명에 따르는 화합물(I-1)은 치환기 Z^1 , Z^2 및 $-OZ^3$ 을 가지는 피리딘 화합물(xiii)에 A^1 , A^2 및 A^3 을 도입함으로써 제조할 수도 있다. 화합물(xiii)에 A^2 를 도입하여 화합물(xiv)을 제조하는 반응은 화합물(xiii)을 전이금속 촉매를 이용한 유기 금속 시약 또는 유기 봉소 화합물과의 커플링 반응, 바람직하게는 알릴 주석 유도체, 알릴 아연 유도체 또는 염기의 존재 하에서 알릴 보론산 유도체와 팔라듐 촉매를 이용한 커플링 반응에 적용함으로써 행할 수 있다. 본 반응에서 사용하는 알릴 주석 유도체, 알릴 아연 유도체 또는 알릴 보론산 유도체는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지며, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않고, 치환되어 있을 수 있는 페닐 주석 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 주석 유도체, 치환되어 있을 수 있는 페닐 아연 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 아연 유도체, 페닐 보론산 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 보론산 유도체 등, 도입하는 A^2 에 대응하는 기를 알릴기로서 가지는 알릴 주석 유도체, 알릴 아연 유도체 또는 알릴 보론산 유도체를 사용할 수 있다. 사용하는 염기는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지며, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 탄산세슘, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등이 있다. 사용하는 팔라듐 촉매는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지며, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 등의 공지된 팔라듐 착물을 들 수 있다. 또, 본 반응은 조작성·교반성의 관점에서 용매의 존재 하에서 행하는 것이 바람직하고, 이용하는 용매는 출발원료, 시약 등에 따라 달라지며, 또 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 디메틸포름아미드, 톨루엔, 자일렌, 벤젠 등이 있다. 반응 온도는 특별히 한정되지 않고, 통상 실온 내지 가열 환류 하이며, 바람직하게는 50°C 내지 160°C이다. 화합물(xiv)에 A^3 을 도입하여 화합물(xv)을 제조하는 반응은 화합물(xiv)을 전이금속 촉매를 이용한 유기 금속 시약 또는 유기 봉소 화합물과의 커플링 반응, 바람직하게는 알릴 주석 유도체, 알릴 아연 유도체 또는 염기의 존재 하에서 알릴 보론산 유도체와 팔라듐 촉매를 이용한 커플링 반응에 적용함으로써 행할 수 있다. 본 반응에 있어서 사용하는 알릴 주석 유도체, 알릴 아연 유도체 또는 알릴 보론산 유도체는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지며, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않고, 바람직하게는 치환되어 있을 수 있는 페닐 주석 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 주석 유도체, 치환되어 있을 수 있는 페닐 아연 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 아연 유도체, 페닐 보론산 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 보론산 유도체 등, 도입하는 A^3 에 대응하는 기를 알릴기로서 가지는 알릴 주석 유도체, 알릴 아연 유도체 또는 알릴 보론산 유도체를 사용할 수 있다. 사용하는 염기는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지며, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 탄산세슘, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등이 있다. 사용하는 팔라듐 촉매는 통상 특별히 한정되지 않고, 바람직하게는 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 등의 공지된 팔라듐 착물을 들 수 있다. 또한, 본 반응은 조작성·교반성의 관점에서 용매의 존재 하에서 행하는 것이 바람직하고, 이용하는 용매는 출발원료, 시약 등에 따라 달라지며, 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 디

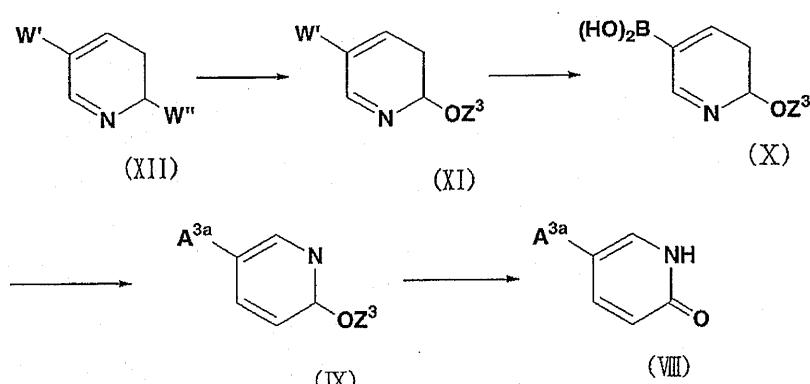
메틸포름아미드, 톨루엔, 자일렌, 벤젠 등이 있다. 반응 온도는 특별히 한정되지 않고, 통상 실온 내지 가열 환류 하이며, 바람직하게는 50°C 내지 160°C 이다. Z³을 털보보호하여 피리돈 화합물(xvi)을 제조하는 반응은 몇 개의 공지된 방법에 의해 수행될 수 있으며, 대표적인 방법으로서 예를 들면 Protecting groups in organic synthesis 2nd Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts(1991)에 기재되어 있는 통상의 방법을 들 수 있다. 본 발명에 따르는 화합물(I-1)을 제조하는 최종 공정은 화합물(xvi)과 알릴 보론산 유도체를 구리 화합물을 이용한 커플링 반응, 할로겐화 알릴 유도체와의 울만 반응 또는 할로겐화 알릴 유도체에 대한 치환 반응에 제공함으로써 A¹을 도입하여 제조할 수 있다. 사용하는 알릴 보론산 유도체는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 다르고, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않으며, 치환되어 있을 수 있는 폐널 보론산 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 보론산 유도체 등, 도입하는 A¹에 대응하는 기를 알릴기로서 가지는 알릴 보론산 유도체를 사용할 수 있다. 본 반응은 염기의 존재 하에서도 바람직한 결과를 얻을 수 있고, 이때 사용하는 염기는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 다르고, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 트리에틸아민, 피리딘, 테트라메틸에틸렌디아민 등이 있다. 사용하는 구리 화합물에 있어서의 바람직한 예로는 아세트산구리, 디-μ-하이드로이소비스[(N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민)구리(II)]클로라이드 등을 들 수 있다. 또한, 본 반응은 용매의 존재 하에 행하는 것이 바람직하며, 사용하는 용매는 출발원료, 시약 등에 따라 다르고, 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 아세트산에틸 등이 있고, 또 본 반응은 산소 분위기 하 또는 공기 기류 중에서 행하는 것이 바람직하고, 이런 경우에 양호한 결과(반응 시간 단축 및 수율 향상 등)를 얻을 수 있다. 울만 반응은 통상 특별히 한정되지 않지만, 탄산칼륨, 탄산나트륨 또는 아세트산나트륨 등의 염기의 존재 하에 구리 또는 요오드화구리, 염화구리, 브롬화구리 등의 구리 화합물을 이용하여 60°C에서 가열 환류 하, 바람직하게는 100°C 내지 200°C에서 행한다. 사용하는 용매는 출발원료, 시약 등에 따라 다르고, 또 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해시키는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 디메틸포름아미드, 톨루엔, 자일렌, 테트랄린, 디클로로벤젠, 니트로벤젠 등이 있다. 할로겐화 알릴 유도체와의 치환 반응은 특별히 한정되지 않지만, 탄산칼륨, 수소화나트륨, 수소화칼륨, 나트륨부톡사이드 또는 칼륨부톡사이드 등의 염기를 이용하여, 테트라하이드로퓨란 또는 디메틸포름아미드 등의 용매 중의 빙냉 내지 가열 환류 하, 바람직하게는 실온 내지 60°C에서 행한다.

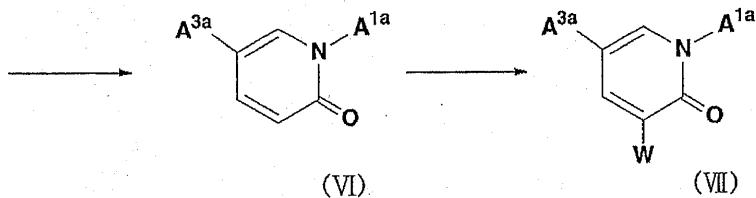
상기 제조 방법에 있어서, 식



[상기 식에서, A^{1a} 및 A^{3a} 및 W 는 상기의 정의와 동일한 의미를 가짐]으로 표기되는 제조 중간체는 이하의 방법(제조 방법 5)으로도 제조할 수 있다.

제주 방법 5





<134>

<135> 상기 식에서 W , W' 및 W'' 은 동일 또는 상이한 할로겐 원자를 나타내고, 가장 바람직한 원자는 브롬 원자이다.

<136> 화합물(XII)은 공지된 방법 또는 이에 준하는 방법에 따라서 용이하게 제조 할 수 있는 외에도, 시판 물질로서 용이하게 입수할 수 있다. 화합물(XII)부터 화합물(XI)을 제조하는 공정은 화합물(XII)과 식 Z^3OM [M은 알칼리 금속 원자를 나타냄]으로 표기되는 염기를 반응시키는 공정이다. 상기 염기는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지며, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 나트륨알콕사이드, 특히 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드 등이 바람직하다. 이러한 경우, 사용하는 알콕사이드에 대응하는 알콜 중에서 반응을 수행하는 것이 바람직하고, 예를 들면 나트륨메톡사이드를 이용하는 경우는 메탄올 중에서 나트륨에톡사이드를 이용하는 경우는 에탄올 중에서 수행하는 것이 바람직하다.

<137> 화합물(XI)로부터 화합물(X)을 제조하는 공정은 화합물(XI)과 트리메톡시보란을 염기의 존재 하에서 반응시키는 공정이다. 사용하는 염기는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지며, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 n-부틸리튬 등이 있다. 사용하는 용매는 출발원료, 시약 등에 따라 달라지며, 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 테트라하이드로퓨란 등의 에테르류이다. 염기로서 n-부틸리튬을 이용하는 경우는 통상의 방법에 따라 염산 등의 산으로 반응을 종료시킬 수 있다.

<138> 화합물(X)로부터 화합물(IX)을 제조하는 공정은 화합물(X)과 도입하는 치환기 A^{3a}에 대응하는 할로게노알릴 또는 할로게노헵테로아릴을 염기 및 팔라듐 촉매의 존재 하에서 커플링 반응시킴으로써 화합물(IX)을 제조하는 공정이다. 이용하는 팔라듐 촉매는 특별히 한정되지 않지만, 바람직한 예를 들면, 아세트산팔라듐/트리페닐포스핀 촉매 등을 들 수 있다. 사용하는 염기는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지며, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 탄산세슘, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등이 있다. 또한, 본 공정은 조작성·교반성의 관점에서 용매의 존재 하에서 행하는 것이 바람직하고, 이용하는 용매는 출발원료, 시약 등에 따라 달라지며, 또 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 1,2-디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 톨루엔, 자일렌, 벤젠 등이 있다. 반응 온도는 특별히 한정되지 않고, 통상 실온 내지 가열 환류 하, 바람직하게는 50°C 내지 160°C이다.

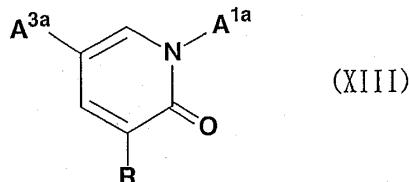
<139> 화합물(IX)로부터 화합물(VIII)을 제조하는 공정은 화합물(IX)의 Z³을 탈보호 반응에 적용하는 공정이다. 본 공정은 여러 공지된 방법에 의해서 행할 수 있으며, 예를 들면 화합물(IX)을 산(바람직하게는 염산 등)의 존재 하에서 가열 환류하는 방법을 들 수 있고, 기타 대표적인 방법으로서 예를 들면 Protecting groups in organic synthesis 2nd Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts(1991)에 기재되어 있는 통상의 방법을 들 수 있다.

<140> 화합물(VIII)로부터 화합물(VI)을 제조하는 공정은 화합물(VIII)과 식 $A^{1a}B(OH)_2$ 로 표기되는 알릴 보론산 유도체를 구리 화합물을 이용한 커플링 반응을 통해 A^{1a} 를 도입하는 공정이다. 사용하는 알릴 보론산 유도체는 통상 특별히 한정되지 않고, 치환되어 있을 수 있는 폐닐 보론산 유도체, 치환되어 있을 수 있는 복소환 보론산 유도체 등, 도입하는 A^{1a} 에 대응하는 기를 알릴기로서 가지는 알릴 보론산 유도체를 사용할 수 있다. 본 반응은 염기의 존재 하에서도 바람직한 결과를 얻을 수 있으며, 이때 사용하는 염기는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지며, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 통상 특별히 한정되지 않고, 바람직하게는 트리에틸아민, 피리딘, 테트라메틸에틸렌디아민 등이 있다. 사용하는 구리 화합물에 있어서의 바람직한 예로는 아세트산구리, 디- μ -하이드록소-비스[(N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민)구리(II)]클로라이드 등을 들 수 있다. 또한, 본 반응은 용매의 존재 하에서 행하는 것이 바람직하고, 사용하는 용매는 출발원료, 시약 등에 따라 달라지며, 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 N,N-디메틸포름아미드, 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 아세트산에틸 등이 있다. 또한, 본 반응은 산소 분위기 하 또는 공기 기류 중에서 행하는 것이 바람직하고, 이런 경우에 양호한 결과(반응시간 단축

및 수율 향상 등)를 얻을 수 있다.

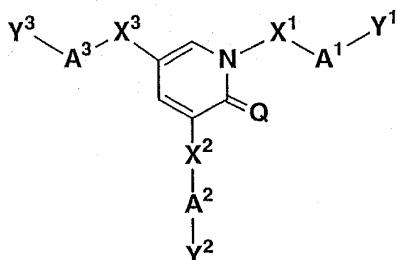
<141> 화합물(VI)로부터 화합물(VII)을 제조하는 공정은 화합물(VI)을 할로겐화 반응에 의한 공정이다. 상기 할로겐화 반응은 통상 공지된 할로겐화법에 의해 행할 수 있다. 사용하는 할로겐화제는 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 달라지며, 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 아세트산-브롬, N-브로모숙신 이미드 등의 브로모화제나, 요오드, N-요드숙신이미드 등의 요오드화제, 등이 있다.

<142> 상기 제조 방법 5에 의하면, 제조 중간체(VI) 및 (VII)을 고수율로 제조할 수 있다. 또한, 상기 제조 방법에 따라 본 발명에 따르는 화합물의 제조 중간체를 제조하면, 최종 생성물로의 구리 화합물의 혼입을 용이하게 방지하는 수 있게되어, 안전성(독성 등)의 측면을 만족시키는 본 발명 화합물을 제공할 수 있다. 따라서, 상기 제조 방법은 실험적으로나 공업적으로도 수율 및 안전성의 측면에서 매우 우수한 제조 방법이다. 식



<143>

<144> [상기 식에서, A^{1a} 및 A^{3a}는 각각 동일 또는 상이한 것으로서, 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소환식기 또는 5원 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내며; R은 수소 원자 또는 할로겐 원자를 나타냄]으로 표기되는 신규한 화합물 또는 그의 염은 본 발명에 따르는 화합물(I) 또는 그의 염의 제조에 있어서 제조 중간체로서 유용하다. 상기 식(XIII)에 있어서, A^{1a} 및 A^{3a}의 바람직한 예를 들면 동일 또는 상이한 것으로서, 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 페닐기, 피리딜기, 피리다지닐기, 피리미디닐기, 피라질기, 티에닐기, 티아졸릴기, 푸릴기, 나프틸기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 인돌릴기, 벤즈이미다졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 이미다조피리딜기, 카르바졸릴기 등을 들 수 있고, 보다 바람직한 예로는 동일 또는 상이한 것으로서, 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 페닐기, 피리딜기, 피리미디닐기, 티에닐기, 푸릴기 등이 있다. 또한, R의 특히 바람직한 예로는 수소 원자 또는 브롬 원자가 있다. 식



<145>

<146> [상기 식에서, Q, X¹, X², X³, A¹, A² 및 A³은 상기의 정의와 동일한 의미를 가지며, Y¹, Y² 및 Y³은 동일 또는 상이한 치환기를 각각 나타내고, A¹, A² 및 A³에 있어서의 가장 바람직한 기는 각각 치환기를 가지고 있을 수 있는 C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소환식기 또는 5원 내지 14원 방향족 복소환식기임]으로 표기되는 본 발명에 따르는 화합물에 있어서 A¹, A² 및 A³ 상의 치환기는 여러 가지 반응에 의해 변환할 수 있다. 그 대표적인 방법은 예를 들면 이하와 같다. 즉, 1) Y¹, Y² 및/또는 Y³이 니트로기인 경우, 니트로기로부터의 관능기 변환으로는 여러 가지 반응이 알려져 있고, 그 방법 및 변환에 의한 결과물은 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면 환원 반응에 의해 아민 유도체로 변환하는 방법이 있다. 환원 조건은 통상 특별히 한정되지 않지만, 바람직한 조건으로는 철, 아연 또는 주석을 산성 조건에서 작용시키는 방법, 팔라듐, 로듐, 루테늄, 플라티나 또는 그들의 착물을 촉매로 하는 수소 첨가법 등을 들 수 있다. 본 환원 반응에 의해 생성되는 아민 유도체를 이용하면, 아미드 화합물, 카바메이트 화합물, 술폰아미드 화합물, 할로겐 화합물, 치환 아민 화합물 등으로 용이하게 변환할 수 있다. 2) Y¹, Y² 및/또는 Y³이 알콕시기인 경우, 알콕시기로부터의 관능기 변환으로는 예를 들면 탈보호에 의한 알콜 유도체로의 변환 방법을 들 수 있다. 본 방법에 의해 생기는 알콜 유도체는 또한 카르복시산 유도체와의 탈수 축합이나 산 클로라이드와의 반응에 의해 에스테르 화합물로 변환될 수 있고, 미추노부(Mitsunobu) 반응이나 할

로겐 화합물과의 축합 반응에 의해 에테르 화합물 등으로 용이하게 변환될 수 있다. 3) Y^1 , Y^2 및/또는 Y^3 이 알데하이드기인 경우, 알데하이드기로부터의 관능기 변환에는 여러 가지 반응이 알려져 있고, 그 방법 및 변환에 의한 결과물은 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면 산화 반응에 의해 카르복시산 유도체로 변환하는 방법을 들 수 있다. 본 방법에 의해 생성된 카르복시산 유도체는 또한 공지된 방법 등에 의해 용이하게 에스테르 화합물, 케톤 화합물 등으로 변환될 수 있다. 또한, 상기 카르복시산 유도체로부터는 환원 반응에 의해 알콜 유도체를 환원적 아미노화 반응에 의해 아민 유도체를 용이하게 제조할 수 있고, 유기 금속 시약의 부가 반응에 의해 2급 알콜 화합물을 용이하게 제조할 수 있으며, 또한 Wittig 반응에 의해 다양한 알킬 유도체 등을 용이하게 제조할 수 있다. 4) Y^1 , Y^2 및/또는 Y^3 이 할로겐 원자인 경우, 치환기로서의 할로겐 원자의 관능기 변환법으로는 예를 들면 치환 반응에 의해 니트릴 유도체로 변환하는 방법을 들 수 있다. 기타, 예를 들면 유기 리튬, 유기 마그네슘, 유기 주석, 유기 아연, 유기 보론산 유도체 등을 통하여 용이하게 여러 종류의 다양한 화합물로 변환시킬 수 있다.

<147> 이상이 본 발명에 따르는 화합물(I)의 제조 방법의 대표적인 예이지만, 본 발명 화합물의 제조에 있어서 원료 화합물은 염이나 수화물을 형성하고 있을 수도 있고, 반응을 저해하지 않는 것이면 특별히 한정되지 않는다. 또한, 본 발명에 따르는 화합물(I)이 유리된 형태로 얻어지는 경우, 상기 화합물(I)은 통상의 방법에 따라 염의 형태로도 변환될 수 있다. 또한, 본 발명에 따르는 화합물(I)에 대해 얻어지는 여러 가지 이성체(예를 들면 기하 이성체, 부체 탄소에 기초하는 광학 이성체, 회전 이성체, 입체 이성체, 호변 이성체 등)는 보통의 분리 수단, 예를 들면 재결정, 부분 입체 이성체 염법, 효소 분할법, 여러 가지 크로마토그래피(예를 들면 박층 크로마토그래피, 칼럼 크로마토그래피, 기체 크로마토그래피 등)를 이용함으로써 정제하여 단리할 수 있다.

<148> 본 발명에 따르는 상기 식(I)으로 표기되는 화합물 또는 그의 염 또는 그들의 수화물은 관용되는 방법에 따라 제제화하는 것이 가능하고, 바람직한 제형으로는 정제, 산제, 미립제, 과립제, 피복 정제, 캡슐제, 시럽제, 트로키제, 흡입제, 좌약, 주사제, 연고제, 안연고제, 점안제, 점비제, 점이제, 습포제, 로션제 등을 들 수 있다. 제제화에는 통상 이용되는 부형제, 결합제, 붕괴제, 활택제, 착색제, 교미교취제, 및 필요에 따라 안정화제, 유화제, 흡수 촉진제, 계면활성제, pH 조정제, 방부제, 항산화제 등을 사용할 수 있고, 일반적으로 의약품 제제의 원료로서 이용되는 성분을 배합하여 통상의 방법에 따라 제제화가 가능하다. 이러한 성분으로는 예를 들면 (1) 대두유, 소기름, 합성 글리세라이드 등의 동식물유; (2) 유동 파라핀, 스쿠알렌, 고형 파라핀 등의 탄화수소; (3) 미리스틴산옥틸도데실, 미리스틴산이소프로필 등의 에스테르유; (4) 세토스테아릴 알콜, 베헤닐 알콜 등의 고급 알콜; (5) 실리콘 수지; (6) 실리콘유; (7) 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 글리세린 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 경화피마자유, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 블록코폴리머 등의 계면활성제; (8) 하이드록시에틸셀룰로오스, 폴리아크릴산, 카르복시비닐폴리머, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로오스 등의 수용성 고분자; (9) 에탄올-이소프로판올 등의 저급 알콜; (10) 글리세린, 프로필렌글리콜, 디프로필렌글리콜, 소르비톨 등의 다가 알콜; (11) 글루코오스, 수크로오스 등의 당; (12) 무수 규산, 규산알루미늄마그네슘, 규산알루미늄 등의 무기 분체; (13) 정제수 등을 들 수 있다. 1) 부형제로는 예를 들면 유당, 옥수수 녹말, 백당, 포도당, 만니톨, 소르비톨, 결정 셀룰로오스, 이산화규소 등; 2) 결합제로는 예를 들면 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 에테르, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 아라비아 고무, 트래거컨트 고무, 젤라틴, 셀락, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리프로필렌 글리콜-폴리옥시에틸렌 블록폴리머, 메글루민, 구연산칼슘, 텍스트린, 펙틴 등; 3) 붕괴제로는 예를 들면 전분, 한천, 젤라틴말, 결정 셀룰로오스, 탄산칼슘, 탄산수소나트륨, 구연산칼슘, 텍스트린, 펙틴, 카르복시메틸 셀룰로오스·칼슘 등; 4) 활택제로는 예를 들면 스테아르산마그네슘, 틸크, 폴리에틸렌 글리콜, 실리카, 경화 식물유 등; 5) 착색제로는 의약품에 첨가하는 것으로 허가되어 있는 것이면 어떠한 것이라도 좋으며; 6) 교미교취제로는 코코아말, 박하뇌, 방향산, 박하유, 용뇌, 계피말 등; 7) 항산화제로는 아스코르브산, α -토코페롤 등, 의약품에 첨가하는 것으로 허가되어 있는 것이 각각 사용된다.

<149> 1) 경구 제제는 본 발명에 따르는 화합물 또는 그의 염에 부형제, 또는 필요에 따라 결합제, 붕괴제, 활택제, 착색제, 교미교취제 등을 가한 후, 통상의 방법에 따라 가루약, 미립제, 과립제, 정제, 피복정제, 캡슐제 등을 가해 제제화한다. 2) 정제·과립제의 경우에는 당의, 젤라틴의, 기타 필요에 따라 적절히 코팅하는 것이 가능하다. 3) 시럽제, 주사용 제제, 점안제 등의 액제의 경우에는 pH 조정제, 용해제, 등장화제 등과, 필요에 따라 용해 보조제, 안정화제, 완충제, 혼탁화제, 항산화제 등을 가해 통상의 방법에 의해 제제화한다. 상기 액제의 경우, 동결건조물 또한 가능하고, 주사제는 정맥, 피하, 근육내로 투여할 수 있다. 혼탁화제에 있어서의 바람직한 예로는 메틸 셀룰로오스, 폴리소르베이트 80, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 아라비아 고무, 트래거컨트 고무말, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트 등; 용해 보조제로서 바람직

한 예로는 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 폴리소르베이트 80, 니코틴산 아미드, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트 등; 안정화제로서 바람직한 예로는 아황산나트륨, 메타아황산나트륨, 에테르 등; 보존제로서 바람직한 예로는 파라옥시벤조산메틸, 파라옥시벤조산에틸, 소르빈산, 페놀, 크레졸, 클로로크레졸 등을 들 수 있다. 또한, 4) 외용제의 경우는 특히 제법이 한정되지 않으며, 통상의 방법에 따라 제조할 수 있다. 사용하는 기재 원료로는 의약품, 의약부외품, 화장품 등에 통상적으로 사용되는 각종 원료를 이용하는 것이 가능하고, 예를 들면 동식물유, 광물유, 에스테르유, 약스류, 고급 알콜류, 지방산류, 실리콘유, 계면활성제, 인지질류, 알콜류, 다가 알콜류, 수용성 고분자류, 점토 광물류, 정제수 등의 원료를 들 수 있고, 필요에 따라 pH 조정제, 항산화제, 칼레이트제, 방부방미제, 착색료, 향료 등을 첨가할 수 있다. 또한, 필요에 따라 분화 유도 작용을 하는 성분, 혈류 촉진제, 살균제, 소염제, 세포 부활제, 비타민류, 아미노산, 보습제, 각질 용해제 등의 성분을 배합할 수도 있다.

<150> 본 발명에 따르는 의약의 투여량은 증상의 정도, 연령, 성별, 체중, 투여형태·염의 종류, 약제에 대한 감수성 차이, 질환의 구체적인 종류 등에 따라서 다르지만, 통상 성인의 경우는 하루에 경구 투여로 약 30 µg 내지 10 g, 바람직하게는 100 µg 내지 5 g, 더욱 바람직하게는 100 µg 내지 100 mg를, 주사 투여로 약 30 µg 내지 1 g, 바람직하게는 100 µg 내지 500 mg, 더욱 바람직하게는 100 µg 내지 30 mg를 각각 1회 또는 수회로 나누어 투여 한다.

효과

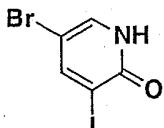
<151> 본 발명에 따라 우수한 AMPA 수용체 및/또는 카이닌산 수용체 저해 작용을 나타내고, 의약으로서도 유용성이 높은 신규한 화합물(I)을 제공할 수 있었다. 또한, 상기 화합물 또는 그의 염을 제조하기 위한 유용한 제조 방법 및 제조 중간체를 제공할 수 있었다. 이러한 제조 방법에 따르면, 본 발명에 따르는 화합물을 고수율로 얻을 수 있을 뿐 아니라, 안정성이 높은 화합물을 얻을 수 있다. 본 발명에 따르는 화합물(I)은 홍분성 신경 전달 물질의 신경 독성을 억제하여, 의약으로서 우수한 신경 보호작용을 발휘할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따르는 화합물은 각종 신경질환의 치료·예방·개선제로서 유용하며, 예를 들면 급성 신경변성 질환(예를 들면 뇌혈관장애 급성기, 거미망막하 출혈, 두부 외상, 척수 손상, 저산소 또는 저혈당으로 의한 신경장애 등), 만성 신경 변성 질환(예를 들면 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅تون 무도병, 근 위축성 측삭 경화증, 척수소뇌 변성증 등), 간질, 간성 뇌증, 말초신경장애, 파킨슨 증후군, 경련성 마비, 통증, 신경통, 정신분열병, 불안, 약물 의존증, 메스꺼움, 구토, 배뇨 장애, 녹내장에 의한 시력장애, 항생물질에 의한 청각장애, 식중독, 감염성 뇌척수염(예를 들면 HIV성 뇌척수염), 뇌혈관성 치매, 수막염에 의한 치매나 신경증상의 치료·예방제로서 유용하다. 또한, 본 발명에 따르는 화합물은 탈수초성 질환의 치료제 또는 예방제로서 유용하며, 특히 예를 들면 뇌염, 급성 산재성 뇌척수염, 다발성 경화증, 급성 다발성 신경근염, 길랑-바레 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발 신경장애, 마르키마바-비그나미병, 중심성 뇌교수초 붕괴증, 시신경 척수염, 데브병, 발로병, HIV성 척수병증, HTLV성 척수병증, 진행성의 다병소성 백질뇌증, 2차성 탈수초성 질환(CNS 홍반성 낭창, 결절성 다발 동맥염, 쇼그렌 증후군, 사르코이드증, 괴리성 뇌혈관염 등) 등의 치료제 또는 예방제로서 유용하다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<152> 이하에 제시하는 참고예, 실시예 및 시험예는 예시적인 것이며, 본 발명에 따르는 화합물은 어떠한 경우에도 이하의 구체적인 예로 제한되지 않는다. 당업자는 이하에 제시된 실시예뿐 아니라, 본원 명세서에 따르는 특허청구의 범위에 여러 가지 변경을 첨가하고, 본 발명을 최대한으로 실시할 수 있으며, 이러한 변경은 본원 명세서에 따르는 특허청구의 범위에 포함된다.

참고예 1

5-브로모-3-요오도-1,2-디하이드로피리딘-2-온



<155>

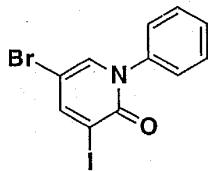
<156> 2-아미노-5-브로모피리딘[CAS No. 1072-97-5] 300 g를 아세트산 1000 mL, 물 200 mL의 혼합 용매에 용해시키고, 교반 하에 진한 황산 30 mL을 서서히 적하한 후, 과요오드산수화물 79.1 g와 요오드 176 g를 첨가하고, 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액에 과요오드산수화물 40 g와 요오드 22 g를 첨가하고, 80°C에서 2시간 동안

교반하였다. 실온으로 방냉한 후, 반응액을 열음 3000 mL에 붓고, 5N 수산화나트륨 용액으로 pH7.0까지 중화시켰다. 석출된 결정을 여과 채취한 후, 아세트산에틸·디에틸에테르 혼합 용매에 용해시키고, 티오휙산나트륨 수용액, 물, 1N 수산화나트륨 용액, 포화 식염수로 순차 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 제거하여 2-아미노-5-브로모-3-요오도피리딘 392 g(수율 76%)를 얻었다. 2-아미노-5-브로모-3-요오도피리딘 100 g를 진한 황산 300 mL에 빙냉 하에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합액을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 다시 빙냉하여 아질산나트륨 35 g를 서서히 첨가하고, 3일 밤낮 동안 실온 교반하였다. 반응액을 열음 3000 mL에 붓고, 수산화나트륨으로 pH4.0까지 중화하고, 생성된 결정을 여과 채취한 후, 수세하고 60°C에서 하루 동안 온풍 건조하여, 표제 화합물 102 g(정량적)를 얻었다.

<157> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.60(d, 1H), 8.14(d, 1H).

참고예 2

5-브로모-1-페닐-3-요오도-1,2-디하이드로피리딘-2-온



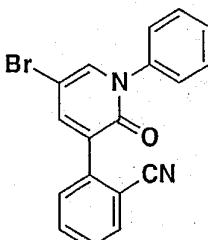
<160>

참고예 1에서 얻은 5-브로모-3-요오도-1,2-디하이드로피리딘-2-온 10.0 g, 페닐 보론산 10.0 g, 아세트산구리 8.1 g를 디클로로메탄 500 mL에 혼탁하고, 트리에틸아민 15 mL을 첨가하여, 실온에서 5일 밤낮 동안 교반하였다. 반응액에 물 200 mL, 암모니아수 50 mL을 첨가하고, 격렬히 교반한 후, 불용물을 셀라이트 여과를 통해 제거하고, 디클로로메탄을 추출하여, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸·헥산으로부터 재결정하여, 표제 화합물 6.54 g(수율 52%)를 얻었다.

<162> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.34-7.38(m, 2H), 7.44-7.52(m, 3H), 7.53(d, 1H), 8.10(d, 1H).

참고예 3

5-브로모-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온

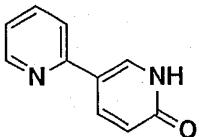


<165>

참고예 2에서 얻어진 5-브로모-1-페닐-3-요오도-1,2-디하이드로피리딘-2-온 11.69 g, 2-(2-시아노페닐)-1,3,2-디옥사보리네이트 8.0 g, 탄산세슘 16.0 g을 디메틸포름아미드 150 mL에 혼탁하고, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 3.0 g를 첨가하고, 질소 분위기 하에 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 물에 붓고, 아세트산에틸로 추출한 후, 물, 포화 식염수로 순차 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여, 아세트산에틸·헥산으로부터 재결정하여, 표제 화합물 5.67 g(수율 52%)를 얻었다.

<167> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.42-7.54(m, 6H), 7.61-7.65(m, 4H), 7.66(d, 1H), 7.74-7.77(m, 1H).

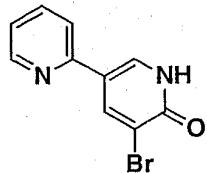
참고예 4

<169> 5-(2-피리딜)-1,2-디하이드로피리딘-2-온

<170>

<171> 2,5-디브로모피리딘[CAS No. 624-28-2] 400 g를 28% 나트륨메톡사이드-메탄을 용액 3.5 ℓ에 첨가하고, 60℃에서 3시간 동안 교반한 후, 방냉하고, 반응액을 물 3 ℓ에 첨가한 후, 디에틸에테르 9 ℓ로 추출하고, 포화 식염수로 3회 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 제거하였다. 잔류물을 디메틸포름아미드 2 ℓ에 용해시키고, 트리 N-부틸-(2-피리딜)린[CAS No. 59020-10-9] 900 g와 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 20 g을 첨가하고, 질소 분위기 하의 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액을 냉각시켜 물 3 ℓ에 가하고, 디에틸에테르 10 ℓ로 추출하고, 포화 중탄산나트륨 수용액, 포화 식염수로 순차 세정하고, 용매를 감압 제거하였다. 잔류물에 48% 브롬화수소 수용액 800 mL를 첨가하고, 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. 방냉 후, 반응액을 디에틸에테르 3 ℓ로 세정하고, 염음 2 ℓ에 쏟아 넣고, 5N 수산화나트륨 용액으로 pH11.0으로 조절한 후, 다시 디에틸에테르 3 ℓ로 세정하였다. 수증을 진한 염산으로 pH7.0으로 조절한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 용매를 감압 제거하여 얻어진 조결정을 디에틸에테르-헥산 혼합 용매로 세척하여, 표제 화합물 201.5 g(수율 69%)를 얻었다.

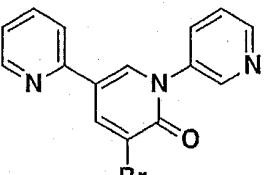
<172> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.72(d, 1H), 7.20(ddd, 1H), 7.50–7.54(m, 1H), 7.73(dt, 1H), 8.12–8.15(m, 1H), 8.19(dd, 1H), 8.60–8.64(m, 1H).

<173> 참고예 5<174> 3-브로모-5-(2-피리딜)-1,2-디하이드로피리딘-2-온

<175>

<176> 참고예 4에서 얻어진 5-(2-피리딜)-1,2-디하이드로피리딘-2-온 201.5 g를 디메틸포름아미드 1300 mL에 용해시키고, N-브로모숙신이미드 208.3 g를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 염음물 4 ℓ에 붓고, 침전을 여과 채취하여, 50℃에서 2일 밤낮으로 온풍 건조하여, 표제 화합물 230 g(수율 79%)를 얻었다.

<177> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.21–7.26(m, 1H), 7.52(d, 1H), 7.75(dt, 1H), 8.21(d, 1H), 8.61–8.64(m, 1H), 8.67(d, 1H).

<178> 참고예 6<179> 3-브로모-5-(2-피리딜)-1-(3-피리딜)-1,2-디하이드로피리딘-2-온

<180>

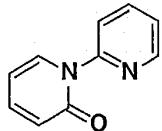
<181> 참고예 5에서 얻어진 3-브로모-5-(2-피리딜)-1,2-디하이드로피리딘-2-온 18.75 g와 3-피리딘보론산 18.36 g에 디클로로메탄 300 mL을 첨가하고, 디- μ -하이드록소-비스[(N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민)구리(II)]클로라이드 3.47 g를 첨가한 후, 산소 분위기 하에서 4일 밤낮 동안 교반하였다. 반응액을 NH 실리카겔 쇼트 칼럼(아세트산에틸 용출)으로 정제한 후, 용매를 감압 제거하여 생성된 조결정을 디에틸에테르로 세척하고, 표제 화합

물 24.26 g(수율 99%)을 얻었다.

<182> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.23–7.26(m, 1H), 7.47–7.51(m, 1H), 7.52–7.56(m, 1H), 7.77(dt, 1H), 7.87–7.91(m, 1H), 8.19(d, 1H), 8.53(d, 1H), 8.59–8.62(m, 1H), 8.71–8.75(m, 2H).

참고예 7

1-(2-피리딜)-1,2-디하이드로피리딘-2-온



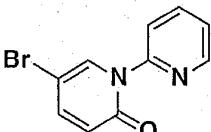
<185>

<186> 2-(1H)-피리돈 4.00 g, 2-브로모피리딘 8.00 g의 디메틸포름아미드 25 mL 용액에 탄산칼륨 3.80 g과 요오드화제 1구리 0.51 g를 첨가하고, 120°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 되돌린 후, 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출한 뒤, 아세트산에틸층을 물, 포화 식염수로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산 = 1:1)로 정제하여, 담황색 약스형의 표제 화합물 1.58 g을 얻었다.

<187> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.31(dt, 1H), 6.67(d, 1H), 7.33(ddd, 1H), 7.40(ddd, 1H), 7.82–7.90(m, 2H), 7.96(dd, 1H), 8.57(dd, 1H).

참고예 8

1-(2-피리딜)-5-브로모-1,2-디하이드로피리딘-2-온



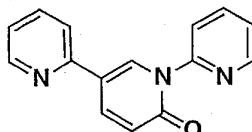
<190>

<191> 1-(2-피리딜)-1,2-디하이드로피리딘-2-온 1.50 g의 디메틸포름아미드(15 mL)용액에 N-브로모모숙신산이미드 1.60 g를 냉장 교반 하에 첨가하였다. 혼합액을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 물로 희석하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산 1:3)로 정제하여, 담갈색 분말의 표제 화합물 1.13 g을 얻었다.

<192> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.57(d, 1H), 7.34(ddd, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.85(dt, 1H), 7.97(dd, 1H), 8.10(d, 1H), 8.57(dd, 1H).

참고예 9

1-(2-피리딜)-5-(2-피리딜)-1,2-디하이드로피리딘-2-온



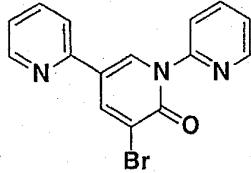
<195>

<196> 1-(2-피리딜)-5-브로모-1,2-디하이드로피리딘-2-온 0.10 g, 2-트리부틸 스텐닐 피리딘 0.30 g의 디메틸포름아미드 2.5 mL 용액에 디클로로비스트리페닐포스핀 팔라듐 0.05 g을 첨가하고, 130°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 되돌린 후, 물로 희석하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸)로 정제하여, 담황색 분말의 표제 화합물 0.076 g을 얻었다.

<197> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.77(d, 1H), 7.22(dd, 1H), 7.36(dd, 1H), 7.61(d, 1H), 7.76(dt, 1H), 7.87(dt, 1H), 7.97(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 8.60–8.65(m, 2H), 8.67(d, 1H).

참고예 10

1-(2-피리딜)-5-(2-피리딜)-3-브로모-1,2-디하이드로피리딘-2-온



<200>

<201> 1-(2-피리딜)-5-(2-피리딜)-1,2-디하이드로피리딘-2-온 0.07 g의 디메틸포름아미드 2 mL 용액에 N-브로모숙신산 이미드 0.07 g를 냉장 교반하에 첨가하였다. 혼합액을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 물로 희석하고, 아세트 산에틸로 추출하였다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산 3:1)로 정제하여, 담갈색 분말의 표제 화합물 0.05 g을 얻었다.

<202>

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ (ppm) 7.33(ddd, 1H), 7.58(ddd, 1H), 7.83–7.88(m, 2H), 7.97(dd, 1H), 8.07(dt, 1H), 8.59–8.62(m, 1H), 8.65–8.80(m, 1H), 8.72(d, 1H), 8.81(d, 1H).

참고예 11

3,5-디브로모-2-메톡시피리딘



<205>

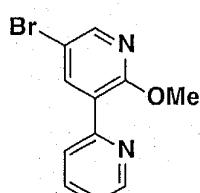
<206> 2, 3,5-트리브로모피리딘 30.0 g을 28% 나트륨메톡사이드 80 mL에 냉장 하에서 가하고 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 물로 희석하고 디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하여 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산 1:20)로 정제하여, 표제 화합물 18.5 g을 얻었다.

<207>

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.99(s, 3H), 7.93(d, 1H), 8.14(d, 1H).

참고예 12

3-(2-피리딜)-5-브로모-2-메톡시피리딘



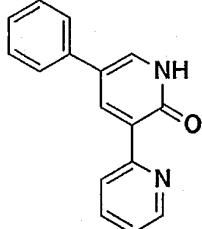
<210>

<211> 3,5-디브로모-2-메톡시피리딘 6.3 g, 2-트리부틸스탠닐피리딘 8.1 g의 디메틸포름아미드 100 mL 용액에 테트라 키스트리페닐포스핀 팔라듐 1.0 g을 첨가하고, 질소 분위기 하의 120°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 되돌린 후, 용매를 감압 농축하고, 잔류물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산 1:3)로 정제하여 담황색 분말의 표제 화합물 2.8 g을 얻었다.

<212> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.02(s, 3H), 7.31(dd, 1H), 7.80(dt, 1H), 8.02(ddd, 1H), 8.25(d, 1H), 8.40(d, 1H), 8.71-8.74(m, 1H).

참고예 13

3-(2-피리딜)-5-페닐-2-(1H)-피리돈



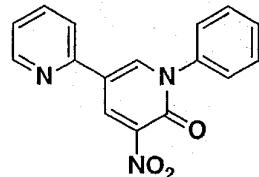
<215>

<216> 3-(2-피리딜)-5-브로모-2-메톡시피리딘 1.0 g, 페닐 보론산 0.9 g, 디클로로비스트리페닐포스핀 팔라듐 0.3 g, 트리에틸아민 2 mL의 혼합물을 자일렌 30 mL 중에서 질소 분위기 하에 120°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 실온으로 되돌리고, 아세트산에틸로 희석한 후, 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 농축하고, 잔류물에 47% 브롬화수소산을 첨가하고, 70°C에서 1시간 동안 가온하였다. 반응액을 냉각하고, 물로 희석한 후, 탄산칼륨으로 중화시켰다. 석출한 침전물을 여과 채취하여, 물, 에테르로 세정한 후, 공기 건조하여 담황색 분말의 표제 화합물 0.5 g을 얻었다.

<217> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 7.30-7.37(m, 2H), 7.43(dd, 2H), 7.62(d, 2H), 7.82-7.90(m, 1H), 7.87(d, 1H), 8.64-8.69(m, 2H), 8.57(d, 1H), 12.30(brs, 1H).

참고예 14

1-페닐-3-니트로-5-(2-피리딜)-1,2-디하이드로피리딘-2-온



<220>

(14a) 3-니트로-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온

<221> 2-하이드록시-3-니트로피리딘 5 g, 페닐 보론산 7.14 g, 아세트산구리(Ⅱ) 2.6 g, 트리에틸아민 9.9 mL, 피리딘 5.8 mL을 테트라하이드로퓨란 100 mL에 첨가하고, 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 암모니아수에 붓고, 아세트산에틸로 추출하여, 유기층을 수세하고, 건조하여, 농축한 후, 에테르에 혼탁시켜 여과 채취하여, 표제 화합물 4.71 g을 얻었다.

<222> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.39(dd, 1H), 7.36-7.40(m, 2H), 7.49-7.54(m, 3H), 7.73(dd, 1H), 8.38(dd, 1H).

(14b) 5-브로모-3-니트로-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온

<223> 3-니트로-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온 1 g의 디메틸포름아미드 10 mL 용액에 N-브로모숙신이미드 988mg를 첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 다시 50°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 붓고, 석출물을 여과 채취하여, 표제 화합물 1.27 g을 얻었다.

<224> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.36-7.39(m, 2H), 7.50-7.57(m, 3H), 7.88(d, 1H), 8.42(d, 1H).

(14c) 3-니트로-1-페닐-5-(2-피리딜)-1,2-디하이드로피리딘-2-온

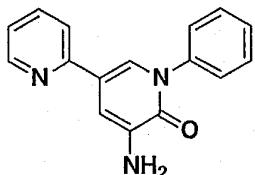
<225> 5-브로모-3-니트로-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온 1.27 g, 2-트리-n-부틸스탠닐 피리딘 2.38 g, 테트라키스

트리페닐포스핀 팔라듐 248mg을 자일렌 20 mL에 첨가하고, 질소 분위기 하의 120°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산계)로 정제하여 표제 화합물 638 mg을 얻었다.

<229> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.28(dd, 1H), 7.45-7.63(m, 6H), 7.80(dt, 1H), 8.61(ddd, 1H), 8.63(d, 1H), 9.03(d, 1H).

참고예 15

3-아미노-1-페닐-5-(2-파리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온



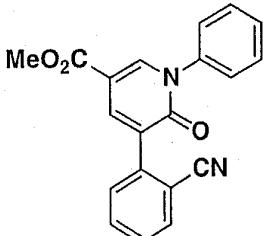
<232>

3-니트로-1-페닐-5-(파리딘-2-일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 546 mg의 에탄올 용액 20 mL에 10% 팔라듐-탄소 100 mg를 첨가하고, 수소 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 실리카겔 여과하고 농축하여, 표제 화합물 411 mg을 얻었다.

<234> * $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.36-4.42(m, 1H), 7.18(dd, 1H), 7.28(d, 1H), 7.44-7.54(m, 6H), 7.61(d, 1H), 7.70(dt, 1H), 8.57-8.60(m, 1H).

참고예 16

3-(2-시아노페닐)-5-(메톡시카르보닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온



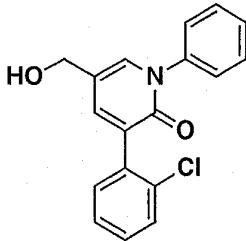
<237>

6-하이드록시니코틴산으로부터 공지된 방법에 의해 합성된 5-브로모-6-하이드록시니코틴산메틸 6 g과 페닐 보론 산 6.3 g을 테트라하이드로퓨란 200 mL에 용해시키고, 아세트산구리 939 mg와 파리딘 1 mL을 첨가하고, 실온에서 3밤 동안 교반하였다. 반응액에 암모니아수를 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하여, 용매를 감압 하에 제거하였다. 고체로서 얻어진 잔류물을 디에틸에테르로 세정하고, 백색 결정의 3-브로모-5-(메톡시카르보닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 7.35 g 을 얻었다. 그 중 5 g을 디메틸포름아미드 100 mL에 용해시키고, 2-(2-시아노페닐)-1,3,2-디옥사보리네이트 4.6 g, 탄산세슘 7.9 g, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 375 mg을 첨가하고, 질소 분위기 하의 140°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응액을 물에 붓고, 아세트산에틸로 추출한 후, 물, 포화 식염수로 순차 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여, 표제 화합물을 3.23 g 얻었다.

<239> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.89(s, 3H), 7.42-7.55(m, 6H), 7.61-7.66(m, 2H), 7.75(dd, 1H), 8.14(d, 1H), 8.35(d, 1H).

참고예 17

<241>

3-(2-클로로페닐)-5-하이드록시메틸-1-페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온

<242>

<243>

3-브로모-5-메톡시카르보닐-1-페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온과 2-클로로페닐 보론산으로부터 참고예 3의 합성 법에 따라 합성된 3-(2-클로로페닐)-5-메톡시카르보닐-1-페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온 36 mg을 틀루엔 20 mL에 용해시켜 -78°C에서 냉각한 후, 디이소프로필알루미늄수소화물(1.5M 테트라하이드로퓨란 용액) 0.1 mL을 점滴하여 첨가하였다. -78°C에서 실온으로 온도를 상승시키면서 하룻밤 동안 교반한 후, 1N 염산을 첨가하고 교반한 뒤, 포화탄산수소나트륨 수용액으로 중화시켰다. 아세트산에틸로 추출한 후, 물, 포화 식염수로 순차 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여, 표제 화합물 12 mg을 얻었다.

<244>

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 4.48(s, 2H), 7.25–7.29(m, 3H), 7.37–7.51(m, 8H).

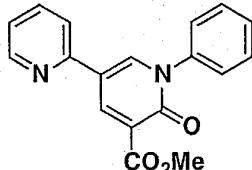
<245>

ESI-질량; 312[M⁺ + H]

<246>

참고예 18

<247>

3-메톡시카르보닐-5-(2-파리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온

<248>

<249>

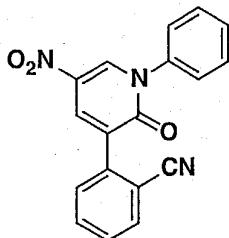
2-하이드록시니코틴산으로부터 공지된 방법에 의해 합성된 5-브로모-2-하이드록시니코틴산메틸 4.5 g과 페닐 보론산 4.7 g을 테트라하이드로퓨란 200 mL에 용해시키고, 아세트산구리 705 mg와 파리딘 1 mL을 첨가하고, 공기 기류 하의 실온에서 3일밤 동안 교반하였다. 반응액에 암모니아수를 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하여, 용매를 감압 하에 제거하였다. 고체로서 얻어진 잔류물을 디에틸에테르로 세정하여, 백색 결정의 5-브로모-3-메톡시카르보닐-1-페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온 3.59 g을 얻었다. 그 중 3.2 g을 디메틸포름아미드 100 mL에 용해시키고, 트리 N-부틸-(2-파리딜)주석 [CAS No. 59020-10-9] 7.7 g와 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 240 mg을 첨가하고, 질소 분위기 하의 110°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응액을 물에 끓고, 아세트산에틸로 추출한 후, 물, 포화 식염수로 순차 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, NH 실리카겔 및 실리카겔 여과하였다. 여과액을 감압 제거하여 석출한 침전을 에테르, 헥산으로 세정한 후, 건조하여 표제 화합물 1.59 g을 얻었다.

<250>

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.95(s, 3H), 7.22(ddd, 1H), 7.42–7.54(m, 5H), 7.62(dt, 1H), 7.76(td, 1H), 8.52(d, 1H), 8.58(ddd, 1H), 8.85(d, 1H).

<251>

참고예 19

<252> 3-(2-시아노페닐)-5-니트로-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온

<253>

<254> (19a) 5-니트로-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온

<255> 참고예 14-1과 동일의 방법에 의해 2-하이드록시-5-니트로피리딘 5 g로부터 표제 화합물 5.93 g을 얻었다.

<256> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.67(d, 1H), 7.39-7.43(m, 2H), 7.53-7.59(m, 3H), 8.18(dd, 1H), 8.68(dd, 1H).<257> (19b) 3-브로모-5-니트로-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온

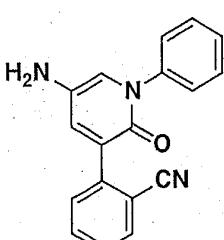
<258> 참고예 14-2와 동일의 방법에 의해 5-니트로-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온 5.93 g으로부터 표제 화합물 4.72 g을 얻었다.

<259> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.38-7.42(m, 2H), 7.54-7.58(m, 3H), 8.59-8.61(m, 1H), 8.66-8.68(m, 1H).<260> (19c) 5-니트로-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온

<261> 참고예 3과 동일의 방법에 의해 3-브로모-5-니트로-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온 3 g으로부터 표제 화합물 758 mg을 얻었다.

<262> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.47-7.63(m, 7H), 7.68(dt, 1H), 7.80(ddd, 1H), 8.38(d, 1H), 8.78(d, 1H).

<263> 참고예 20

<264> 5-아미노-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온

<265>

<266> 참고예 15와 동일의 방법에 의해 5-니트로-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온 708 mg으로부터 표제 화합물 414 mg을 얻었다.

<267> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.99(d, 1H), 7.39-7.49(m, 7H), 7.60(dt, 1H), 7.73(d, 1H), 7.75(d, 1H).

<268> 실시예 1

<269> *3-(2-시아노페닐)-5-(2-니트로페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온

<270> *5-브로모-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온 100 mg, 2-니트로페닐 보론산 60 mg, 탄산세슘 130 mg을 디메틸포름아미드 10 mL에 혼탁하고, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 20 mg을 첨가하여, 질소 분위기 하의 120°C에서 4시간 동안 교반하였다. 방냉 후, 반응액을 물에 끓고, 아세트산에틸로 추출하여, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산·아세트산에틸계)로 정제하여 표제 화합물 35 mg을 얻었다.

<271> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.40–7.80(m, 14H), 7.97(dd, 1H).

실시예 2

5-(2-아미노페닐)-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

3-(2-시아노페닐)-5-(2-나트로페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 32 mg을 아세트산에틸 15 mL에 용해시키고, 10% 팔라듐-카본(함수 제품) 5 mg을 첨가하고, 수소 분위기 하의 실온에서 15분간 교반하였다. 촉매를 여과 제거한 후, 용매를 감압 제거하여 표제 화합물 20 mg을 얻었다.

<275> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.95(bs, 2H), 6.76(dd, 1H), 6.80(dt, 1H), 7.14(dd, 1H), 7.17(dt, 1H), 7.41–7.55(m, 6H), 7.59(d, 1H), 7.62(dt, 1H), 7.74–7.82(m, 2H), 7.88(d, 1H).

실시예 3

3-(2-시아노페닐)-5-(2-메틸슬포닐아미노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

5-(2-아미노페닐)-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 16 mg을 디메틸포름아미드 10 mL에 용해시키고, 트리에틸아민 0.05 mL과 메탄슬포닐클로라이드 3방울을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 아세트산에틸을 첨가하고, 물, 포화 식염수로 세정한 후, 용매를 감압 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산 · 아세트산에틸계)로 정제하여 표제 화합물 5 mg을 얻었다.

<279> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.19(s, 3H), 6.88–6.95(m, 1H), 7.08–7.15(m, 1H), 7.38–7.55(m, 8H), 7.61(dt, 1H), 7.69–7.76(m, 3H), 7.91(d, 1H), 7.92–7.97(m, 1H).

*실시예 4

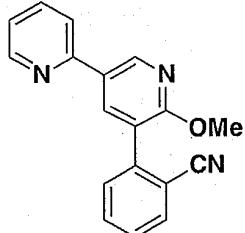
3-(2-클로로-3-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

참고예 6과 동일의 방법에 의해 합성된 3-요오도-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 200 mg, 2-클로로-3-페리딜보론산 130 mg, 탄산세슘 250 mg을 디메틸포름아미드 10 mL에 혼탁하고, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 40 mg을 첨가하고, 질소 분위기 하의 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 방냉 후, 반응액을 물에 끓고, 아세트산에틸로 추출하여, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산 · 아세트산에틸계)로 정제하여 표제 화합물 143 mg을 얻었다.

<283> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.20–7.24(m, 1H), 7.31(dd, 1H), 7.44–7.59(m, 6H), 7.75(dt, 1H), 7.91(dd, 1H), 8.25(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.41(dd, 1H), 8.59–8.62(m, 1H).

실시예 5

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-2-메톡시페리딘



<286>

5-(2-페리딜)-3-브로모-2-메톡시페리딘 0.50 g, 2-(2-시아노페닐)-1,3,2-디옥사보리네이트 0.42 g, 탄산세슘 0.82 g, 디메틸포름아미드 20 mL의 혼합액에 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 0.15 g을 첨가하고, 질소 분위기 하의 140°C에서 5시간 동안 교반하였다. 실온에서 냉각한 후, 아세트산에틸을 첨가하고, 물, 포화 식염수로 세정하여, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산 1:3)로 정제하여 담황색 분말의 표제 화합물 0.36 g을 얻었다.

<288> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz); δ (ppm) 4.03(3H, s), 7.24–7.28(1H, m), 7.46–7.51(1H, ddd), 7.57(1H, dd), 7.65–

7.69(1H, ddd), 7.72-7.82(3H, m), 8.31(1H, d), 8.66-8.69(1H, m), 8.83(1H, d).

실시예 6

3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-2-(1H)-피리돈

3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-2-메톡시피리딘 0.20 g과 요오드화나트륨 0.12 g의 아세토니트릴 10 mL 혼탁액에 클로로트리메틸실란 0.1 mL을 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소나트륨수를 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸총을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산 1:1)로 정제하여 담황색 분말의 표제 화합물 0.11 g을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz); δ (ppm) 7.26-7.30(1H, ddd), 7.55-7.60(1H, ddd), 7.66(1H, dd), 7.74-7.79(1H, ddd), 7.80-7.86(1H, ddd), 7.89-7.94(2H, m), 8.28(1H, d), 8.37(1H, d), 8.56-8.59(1H, m).

실시예 7

3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온

3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-2-(1H)-피리돈 0.11 g, 페닐 보론산 0.12 g, 아세트산구리 0.1 g, 트리에틸아민 0.3 mL의 염화메틸렌 10 mL 혼탁액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 농축 암모니아수 5 mL, 물 10 mL과 아세트산에틸 40 mL을 첨가하고, 유기층을 분리하여, 물, 포화 식염수로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산 1:2)로 정제하여 담황색 분말의 표제 화합물 0.06 g을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz); δ (ppm) 7.29-7.33(1H, m), 7.48-7.63(6H, m), 7.71-7.75(1H, dd), 7.76-7.88(2H, m), 7.92-7.95(1H, m), 8.01(1H, d), 8.48(1H, d), 8.54(1H, d), 8.58-8.61(1H, m).

실시예 8

3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-나트로페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온

실시예 7과 동일의 방법에 따라 표제 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.24-7.28(m, 1H), 7.49(dt, 1H), 7.63-7.81(m, 6H), 7.95-7.98(m, 1H), 8.31-8.37(m, 3H), 8.45(t, 1H), 8.60-8.63(m, 1H).

실시예 9

3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-아미노페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온

3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-나트로페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온 317 mg의 2-프로판올 10 mL과 물 5 mL의 혼합 용액에 철분 180 mg 및 염화암모니아 342 mg를 첨가하고, 4시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축하고, 아세트산에틸-물에 분배하고, 유기층은 수세, 건조, 농축한 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산계)로 정제하여, 연황색 고체의 표제 화합물 235 mg을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.84(s, 2H), 6.75(dd, 1H), 6.82-6.87(m, 2H), 7.20(dd, 1H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.45(td, 1H), 7.59-7.65(m, 2H), 7.72-7.80(m, 3H), 8.29(s, 2H), 8.56-8.61(m, 1H).

실시예 10

3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-메틸솔포닐아미노페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온

3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-아미노페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온 31 mg의 테트라하이드로퓨란 용액 2 mL에 트리에틸아민 0.2 mL 첨가하고, 빙냉 하에 메탄솔폰산 클로라이드 0.1 mL을 적하하여, 10분간 교반하였다. 2N-수산화나트륨 2 mL를 첨가하고, 5분간 실온에서 교반한 후, 아세트산에틸-물에 분배하고, 유기층은 수세, 건조, 농축한 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산계)로 정제하여 연황색 무정형의 표제 화합물 38 mg을 얻었다.

<308> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22–7.31(m, 3H), 7.36(t, 1H), 7.43(t, 1H), 7.46(dd, 1H), 7.61(dt, 1H), 7.65(td, 1H), 7.73–7.78(m, 3H), 8.27(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.59–8.61(m, 1H).

실시예 11

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-메틸아미노페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<311> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-아미노페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 50 mg의 아세트산 용액 3 mL에 파라포름알데하이드 41 mg와 트리아세톡시수소화붕소나트륨 119 mg첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 중탄산나트륨수를 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하여, 유기층을 수세, 건조, 농축한 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산계)로 정제하여 연황색 고체의 표제 화합물 11 mg을 얻었다.

<312> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.00(s, 3H), 7.11–7.14(m, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.35(t, 1H), 7.44–7.49(m, 2H), 7.59(d, 1H), 7.66(td, 1H), 7.70–7.77(m, 4H), 8.25(d, 1H), 8.51(s, 1H), 8.58–8.61(m, 1H).

실시예 12

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-디메틸아미노페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<315> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-아미노페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 50 mg의 아세트산 용액 3 mL에 파라포름알데하이드 41 mg와 트리아세톡시수소화붕소나트륨 119 mg첨가하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 또한, 파라포름알데하이드 41 mg와 트리아세톡시수소화붕소나트륨 119 mg첨가하고, 하룻밤 동안 교반한 후, 중탄산나트륨수를 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하여, 유기층은 수세, 건조, 농축한 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산계)로 정제하여, 연황색 무정형의 표제 화합물 38 mg을 얻었다.

<316> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.99(s, 6H), 6.77–6.80(m, 3H), 7.18–7.21(m, 1H), 7.32–7.37(m, 1H), 7.44(t, 1H), 7.59–7.64(m, 1H), 7.71–7.83(m, 3H), 8.32(s, 2H), 8.58–8.60(m, 1H).

실시예 13

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-[3-(5-메톡시메틸-2-옥사졸리디논-3-일)-페닐]-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<319> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-아미노페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 38 mg의 아세토니트릴 용액 6 mL에 글리시딜메틸에테르 0.01 mL 및 파요오드산마그네슘 22 mg을 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 또 글리시딜메틸에테르 0.01 mL 및 파요오드산마그네슘 22 mg을 첨가하고, 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸-물에 분배하고, 유기층은 수세, 건조, 농축한 후, 잔류물을 테트라하이드로퓨란 6 mL에 용해시켜 카르보닐디이미다졸 32 mg을 첨가하고, 2시간 동안 가열 환류시켰다. 아세트산에틸-물에 분배하고, 유기층을 수세, 건조, 농축한 후, 잔류물을 분취 박층 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산계)로 정제하여 연황색 고체의 표제 화합물 21 mg을 얻었다.

<320> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.43(s, 3H), 3.64(dd, 2H), 3.97(dd, 1H), 4.09(t, 1H), 4.7(ddd, 1H), 7.22(ddd, 1H), 7.29(ddd, 1H), 7.46(td, 1H), 7.53(t, 1H), 7.59–7.79(m, 5H), 8.30(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.58–8.61(m, 1H).

실시예 14

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-메톡시카르보닐페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<323> 실시예 7과 동일의 방법에 따라 표제 화합물을 얻었다.

<324> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.94(s, 3H), 7.23(ddd, 1H), 7.47(td, 1H), 7.59–7.68(m, 4H), 7.73–7.80(m, 3H), 7.88–7.91(m, 2H), 8.31(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.59–8.61(m, 1H).

실시예 15

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-메틸아미노카르보닐페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<327> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-메톡시카르보닐페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 10 mg을 40% 메틸아민의

메탄을 용액 6 mL에 첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 연황색 고체의 표제 화합물 10 mg을 얻었다.

<328> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.00(d, 3H), 6.51(brs, 1H), 7.23(ddd, 1H), 7.47(td, 1H), 7.58–7.68(m, 4H), 7.73–7.80(m, 3H), 7.88–7.91(m, 2H), 8.31(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.59–8.61(m, 1H).

실시예 16

3-(2-시아노-3-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

(루트 1) 3-(2-클로로-3-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 281 mg을 디메틸포름아미드 20 mL에 용해시켜 시안화구리 170 mg를 첨가하고, 130°C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각하여, 암모니아수와 아세트산에틸을 첨가하고, 유기층을 분배하여, 물로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 뒤, 건조제를 여과 제거한 후, 감압 하에 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 무색 무정형의 표제 화합물 120 mg을 얻었다.

(루트 2) 참고예 6과 동일의 방법에 따라 합성된 3-브로모-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 2.9 g을 자일렌 200 mL에 용해시켜 비스(트리부틸틴) 5 mL, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 400 mg을 첨가하고, 140°C에서 2시간 동안 교반하였다. 3-브로모-2-시아노페리딘 3.2 g과 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 100 mg을 첨가하고, 140°C에서 2시간 동안 교반하였다. 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 1.0 g과 요오드화구리 800 mg를 1시간에 걸쳐 4회로 나누어 첨가한 후, 3-브로모-2-시아노페리딘 2 g을 첨가하고, 140°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각하고, 물과 아세트산에틸을 첨가하고, 유기층을 분배하여, 물로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 건조제를 여과 제거한 후, 감압 하에 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 무색 무정형의 표제 화합물 1.8 g을 얻었다.

<333> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.24(ddd, 1H), 7.47–7.57(m, 6H), 7.63(d, 1H), 7.68(td, 1H), 8.22(dd, 1H), 8.37(dd, 1H), 8.43(d, 1H), 8.59–8.61(m, 1H), 8.69(dd, 1H).

<334> ESI-질량; 351[M⁺ + H]

실시예 17

3-(2-클로로페닐)-5-(2-페리딜)-1-(4-메톡시페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<335> 실시예 4와 동일의 방법에 따라서 표제 화합물을 얻었다.

<338> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.84(s, 3H), 6.98–7.03(m, 2H), 7.19(ddd, 1H), 7.28–7.33(m, 2H), 7.40–7.46(m, 2H), 7.46–7.51(m, 2H), 7.53–7.57(m, 1H), 7.72(ddd, 1H), 8.12(d, 1H), 8.29(d, 1H), 8.57–8.61(m, 1H).

실시예 18

3-(2-클로로페닐)-5-(2-페리딜)-1-(4-하이드록시페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<340> 3-(2-클로로페닐)-5-(2-페리딜)-1-(4-하이드록시페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 440 mg을 48% 브롬화수소산 5 mL에 용해시켜 1시간 동안 가열 환류시켰다. 실온에서 방냉한 후, 반응액을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거한 후, 감압 농축하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 표제 화합물 292 mg을 얻었다.

<342> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.67–6.73(m, 2H), 7.12–7.18(m, 2H), 7.19–7.24(m, 1H), 7.30–7.38(m, 2H), 7.47–7.53(m, 2H), 7.56(d, 1H), 7.70(s, 1H), 7.73(ddd, 1H), 8.18(d, 1H), 8.26(d, 1H), 8.57–8.62(m, 1H).

실시예 19

3-(2-클로로페닐)-5-(2-페리딜)-1-(4-디메틸아미노에톡시페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<345> 3-(2-클로로페닐)-5-(2-페리딜)-1-(4-하이드록시페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 82 mg과 N,N-디메틸아미노에

틸 클로라이드 57 mg를 디메틸포름아미드 2 mL에 용해시켜 60°C에서 탄산칼륨 55 mg을 첨가하고 하룻밤 동안 교반하였다. 반응액을 물로 희석하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거한 후, 감압 농축하여, NH 실리카겔 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 표제 화합물 27 mg을 얻었다.

<346> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.55(s, 6H), 2.76(t, 2H), 4.11(t, 2H), 6.99-7.05(m, 2H), 7.19(ddd, 1H), 7.26-7.34(m, 2H), 7.39-7.45(m, 2H), 7.45-7.51(m, 2H), 7.55(d, 1H), 7.72(ddd, 1H), 8.12(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.57-8.61(m, 1H).

실시예 20

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-포르밀페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<349> 실시예 7과 동일의 방법에 따라서 표제 화합물을 얻었다.

<350> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.24(ddd, 1H), 7.48(ddd, 1H), 7.63(d, 1H), 7.66(ddd, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.75-7.82(m, 3H), 7.84-7.88(m, 1H), 8.00(ddd, 1H), 8.05-8.08(m, 1H), 8.32(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.59-8.62(m, 1H), 10.08(s, 1H).

실시예 21

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-하이드록시메틸페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<353> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-포르밀페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 585 mg을 메탄올 20 mL에 용해시켜 빙냉 하에 수소화붕소나트륨 260 mg을 첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로써 희석하고, 포화 식염수로 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거한 후, 감압 농축하여 NH 실리카겔 크로마토그래피(아세트산에틸)로 정제하였다. 얻어진 조결정을 아세트산에틸-디에틸에테르로부터 재결정하여 표제 화합물 320 mg을 얻었다.

<354> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 4.60(d, 2H), 5.37(t, 1H), 7.29-7.33(m, 1H), 7.42-7.47(m, 2H), 7.48-7.55(m, 2H), 7.59(ddd, 1H), 7.73(dd, 1H), 7.78(dd, 1H), 7.83(ddd, 1H), 7.94(dd, 1H), 8.01(d, 1H), 8.48(d, 1H), 8.52(d, 1H), 8.57-8.61(m, 1H).

실시예 22

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-시아노메틸페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<357> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-하이드록시페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 53 mg을 테트라하이드로퓨란 2 mL에 용해시켜 빙냉 하에 트리에틸아민 60 mL 및 메탄솔포닐클로라이드 20 mL을 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액을 탄산수소나트륨 수용액으로 희석하고, 아세트산에틸로 추출하여, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거한 후, 감압 농축하고, 얻어진 잔류물을 디메틸셀룰사이드 1 mL에 용해시키고, 시안화나트륨 3 mg을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석하고, 탄산수소나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정하여 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거한 후, 감압 농축하여 얻어지는 조결정을 아세트산에틸-디에틸에테르-헥산으로부터 재결정하여 표제 화합물 12 mg을 얻었다.

<358> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.85(s, 2H), 7.21-7.26(m, 1H), 7.41-7.81(m, 10H), 8.29-8.32(m, 2H), 8.59-8.62(m, 1H).

<359> 상기 실시예 22와 동일하게 수행하여 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 23

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-아세틸아미노메틸페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<362> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.04(s, 3H), 4.47-4.52(m, 2H), 7.22(ddd, 1H), 7.37-7.53(m, 5H), 7.61(d, 1H), 7.65(ddd, 1H), 7.72-7.81(m, 3H), 8.28(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.59-8.62(m, 1H).

<363> 실시예 24

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-메틸솔포닐아미노메틸페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<365> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.91(s, 3H), 4.36(d, 2H), 5.00–5.06(m, 1H), 7.22(ddd, 1H), 7.43–7.49(m, 3H), 7.50–7.55(m, 2H), 7.61(ddd, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.73–7.79(m, 3H), 8.28–8.31(m, 2H), 8.60(ddd, 1H).

<366> 실시예 25

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-메틸페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<368> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-하이드록시페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 56 mg에 무수 아세트산 1 mL, 페리딘 1 mL을 첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, NH 실리카겔 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 표제 화합물을 30 mg을 얻었다.

<369> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.13(s, 3H), 5.18(s, 2H), 7.23(ddd, 1H), 7.44–7.56(m, 5H), 7.60–7.67(m, 2H), 7.73–7.81(m, 3H), 8.30–8.33(m, 2H), 8.59–8.62(m, 1H).

<370> 실시예 26

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(4-메틸티오페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<372> 실시예 7과 동일한 방법에 따라서 표제 화합물을 얻었다.

<373> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.53(s, 1H), 7.21–7.24(m, 1H), 7.36–7.79(m, 10H), 8.28–8.32(m, 2H), 8.59–8.61(m, 1H).

<374> 실시예 27

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(4-메틸솔포닐페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<376> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(4-메틸티오페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 50 mg의 염화메틸렌 용액 4 mL에 빙냉 하에 70% 메타클로로벤조산 500 mg을 소량씩 2시간 동안 첨가해 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸-물에 분배하여, 유기층은 수세, 건조, 농축한 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산계)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물을 5 mg을 얻었다.

<377> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.11(s, 3H), 7.24–7.28(m, 1H), 7.50(dt, 1H), 7.61–7.82(m, 7H), 8.20(d, 2H), 8.30–8.33(m, 2H), 8.60–8.63(m, 1H).

<378> 실시예 28

3-(2-시아노페닐)-5-(2-포르밀티오펜-3-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<380> 실시예 1의 방법에 따라서 표제 화합물을 얻었다.

<381> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.29(d, 1H), 7.42–7.57(m, 6H), 7.65(dt, 1H), 7.71(d, 1H), 7.77–7.82(m, 3H), 7.85(d, 1H), 10.10(s, 1H).

<382> 실시예 29

3-(2-시아노페닐)-5-(2-디에틸아미노메틸티오펜-3-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<384> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-포르밀티오펜-3-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 20 mg, 2M 디에틸아민-테트라하이드로퓨란 용액 0.1 mL, 아세트산 0.1 mL의 테트라하이드로퓨란 2 mL 용액을 실온에서 15분 교반한 후, 트리아세톡시붕산나트륨 20 mg을 첨가하고, 3시간 더 교반하였다. 2N 수산화나트륨수를 첨가하여, 아세트산에틸로 추출, 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 농축하고, 잔류물을 NH-실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 분말의 표제 화합물을 15 mg을 얻었다.

<385> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.38(t, 6H), 2.99–3.20(m, 4H), 4.57(d, 2H), 7.07(d, 1H), 7.40–7.58(m,

8H), 7.60–7.67(m, 2H), 7.77(d, 1H), 7.87(d, 1H).

실시예 30

3-(2-시아노페닐)-5-(2-하이드록시메틸티오펜-3-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

3-(2-시아노페닐)-5-(2-포르밀티오펜-3-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 10 mg의 테트라하이드로퓨란 2 mL 용액에 트리아세톡시붕산나트륨 10 mg을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 10% 탄산나트륨수를 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하고, 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 농축하고, 잔류물을 NH-실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 분말의 표제 화합물 8 mg을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 4.86(s, 2H), 7.11(d, 1H), 7.33(d, 1H), 7.42–7.54(m, 6H), 7.60–7.65(m, 1H), 7.75(d, 1H), 7.76–7.79(dd, 1H), 7.81–7.84(dd, 1H), 7.91(d, 1H).

MS(ESI): 385(MH⁺)

실시예 31

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-벤질-1,2-디하이드로페리딘-2-온

*3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-2-(1H)-페리돈 46 mg과 벤질 알콜 36 mg 및 트리페닐포스핀 88 mg을 테트라하이드로퓨란 2 mL에 용해시켜 빙냉 하에서 디에틸아조 디카르복실레이트 40% 톨루엔 용액 147 mg을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 표제 화합물 12 mg을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 5.33(s, 2H), 7.18(ddd, 1H), 7.31–7.40(m, 3H), 7.42–7.48(m, 3H), 7.53(dd, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.68–7.79(m, 3H), 8.18(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.56–8.60(m, 1H).

실시예 32

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

3-브로모-5-(2-페리딜)-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 5.39 g을 디메틸포름아미드 200 mL에 용해시키고, 탄산세슘 6.42 g, 2-(2'-시아노페닐)-1,3,2-디옥사보리안 3.69 g, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 949 mg을 첨가하고, 120°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각하여, 물과 아세트산에틸을 첨가하고, 유기층을 분배하여, 물로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 건조제를 여과 제거한 후, 감압 하에 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 무색 무정형의 표제 화합물 4.8 g을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.22–7.26(m, 1H), 7.46–7.52(m, 2H), 7.62(dt, 1H), 7.66(td, 1H), 7.74–7.81(m, 3H), 7.97(ddd, 1H), 8.32(s, 2H), 8.61(ddd, 1H), 8.72(dd, 1H), 8.80–8.81(m, 1H).

ESI-질량; 351[M⁺ + H]

상기 실시예 1과 동일의 방법 또는 이것에 준하는 방법을 통해 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 33

3-(2-페리딜)-5-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ (ppm) 7.35–7.40(1H, m), 7.49–7.64(5H, m), 7.77–7.81(2H, m), 7.86(1H, dt), 7.96(1H, d), 8.22(1H, d), 8.51(1H, d), 8.66–8.71(2H, m).

실시예 34

3-(2-시아노페닐)-5-(3-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.38(dd, 1H), 7.45–7.58(m, 6H), 7.65(ddd, 1H), 7.72(d, 1H), 7.77–7.86(m, 3H), 7.94(d, 1H), 8.60(dd, 1H), 8.79(d, 1H).

<407> 실시예 35<408> 3-(2-시아노페닐)-5-(4-파리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온

<409> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.44(dd, 2H), 7.46-7.58(m, 6H), 7.66(ddd, 1H), 7.81(dd, 2H), 7.84(d, 1H), 8.01(d, 1H), 8.66(dd, 2H).

<410> 실시예 36<411> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온

<412> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.26-7.59(m, 7H), 7.62-7.72(m, 3H), 7.76-7.80(m, 2H), 7.82-7.84(m, 1H), 7.86-7.88(m, 2H).

<413> ESI-질량; 374[M⁺ + H]

<414> 실시예 37<415> 3,5-디페닐-1-(2-파리딜)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

<416> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 7.36-7.40(3H, m), 7.41-7.47(4H, m), 7.52-7.56(2H, m), 7.74-7.78(2H, m), 7.84-7.90(2H, m), 7.98-8.01(1H, m), 8.11(1H, d), 8.61-8.63(1H, m).

<417> 실시예 38<418> 3-페닐-5-(2-시아노페닐)-1-(2-파리딜)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

<419> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 7.34-7.40(2H, m), 7.40-7.50(3H, m), 7.53(2H, dd), 7.67(1H, dt), 7.75-7.81(2H, m), 7.83(1H, d), 7.88(1H, dt), 8.02(1H, d), 8.15(1H, d), 8.59-8.62(1H, m).

<420> 실시예 39<421> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-시아노페닐)-1-(2-파리딜)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

<422> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 7.33-7.40(2H, m), 7.41-7.50(3H, m), 7.54-7.59(2H, m), 7.65(1H, dt), 7.75(1H, dd), 7.80(1H, dd), 7.88(1H, dt), 7.96(1H, d), 8.03(1H, d), 8.23(1H, d), 8.60-8.64(1H, m).

<423> 실시예 40<424> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-시아노페닐)-1-(2-파리딜)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

<425> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 7.36-7.40(1H, m), 7.45-7.51(2H, m), 7.61-7.66(1H, m), 7.66-7.71(2H, m), 7.75-7.80(3H, m), 7.86-7.91(2H, m), 8.05-8.09(1H, m), 8.34(1H, d), 8.59-8.62(1H, m).

<426> 실시예 41<427> 3-(2-시아노페닐)-1,5-디페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온

<428> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.32-7.37(m, 1H), 7.41-7.56(m, 10H), 7.63(td, 1H), 7.69(d, 1H), 7.77-7.82(m, 2H), 7.98(d, 1H).

<429> ESI-질량; 349[M⁺ + H]

<430> 실시예 42<431> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-메톡시페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온

<432> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.88(s, 3H), 6.95-7.04(m, 3H), 7.29-7.54(m, 7H), 7.58-7.64(m, 1H), 7.71(d, 1H), 7.74-7.79(m, 2H), 7.95(d, 1H).

<433> 실시예 43<434> 3-(2-시아노페닐)-5-(3,4-디메톡시페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<435> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.91(s, 3H), 3.94(s, 3H), 6.92(d, 1H), 7.00–7.02(m, 1H), 7.04(dd, 1H), 7.40–7.59(m, 6H), 7.60–7.68(m, 2H), 7.76–7.79(m, 1H), 7.82–7.86(m, 1H), 7.97(d, 1H).

<436> 실시예 44<437> 3-(2-시아노페닐)-5-(티오펜-3-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<438> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.24(dd, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.43–7.56(m, 6H), 7.63(dt, 1H), 7.70(d, 1H), 7.76–7.81(m, 2H), 7.96(d, 1H).

<439> 실시예 45<440> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-플루오로페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<441> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.16(dd, 1H), 7.23(dt, 1H), 7.29–7.36(m, 1H), 7.42–7.54(m, 6H), 7.60–7.67(m, 2H), 7.74–7.81(m, 3H), 7.92(dd, 1H).

<442> 실시예 46<443> 3-(2-시아노페닐)-5-(티오펜-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<444> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.07(dd, 1H), 7.17(dd, 1H), 7.25–7.28(m, 1H), 7.43–7.56(m, 6H), 7.64(dt, 1H), 7.72(d, 1H), 7.74–7.80(m, 2H), 7.93(d, 1H).

<445> 실시예 47<446> 3-(2-시아노페닐)-5-페닐-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<447> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 7.32–7.39(1H, m), 7.41–7.47(2H, m), 7.52–7.7.65(2H, m), 7.73–7.80(4H, m), 7.94(1H, d), 8.06–8.11(1H, m), 8.20(1H, d), 8.25(1H, d), 8.68(1H, dd), 8.83(1H, d).

<448> 실시예 48<449> 3-(2-시아노페닐)-5-(3-포르푸릴)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<450> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.55(dd, 1H), 7.42–7.56(m, 7H), 7.58(d, 1H), 7.60–7.67(m, 2H), 7.74–7.79(m, 2H), 7.82(d, 1H).

<451> 실시예 49<452> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-포르푸릴)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<453> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.12–7.24(m, 2H), 7.42–7.55(m, 6H), 7.58–7.65(m, 3H), 7.66(d, 1H), 7.74–7.77(m, 2H).

<454> 실시예 50<455> 3-(2-시아노페닐)-5-(2,4-디메톡시페리미딘-5-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<456> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.03(s, 3H), 4.07(s, 3H), 7.42–7.57(m, 5H), 7.60–7.70(m, 3H), 7.75–7.80(m, 2H), 7.86(d, 1H), 8.29(s, 1H).

<457> 실시예 51<458> 3-(2-시아노페닐)-5-(3-메톡시페리딘-5-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<459> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.92(s, 3H), 7.30–7.34(m, 1H), 7.44–7.58(m, 6H), 7.65(ddd, 1H), 7.72(d, 1H), 7.77–7.84(m, 2H), 7.95(d, 1H), 8.28–8.33(m, 1H), 8.36–8.40(m, 1H).

실시예 52

<461> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-메톡시페닐)-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<462> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.89(s, 3H), 7.00(d, 1H), 7.03–7.08(ddd, 1H), 7.35–7.40(m, 2H), 7.46–7.51(ddd, 1H), 7.63–7.72(m, 2H), 7.72(d, 1H), 7.77–7.80(dd, 1H), 7.82–7.88(m, 1H), 7.95(d, 1H), 8.47–8.52(d, 1H), 8.75–8.80(m, 1H), 8.96(brs, 1H).

실시예 53

<464> 3-(2-시아노페닐)-5-[2-메톡시-5-(2-시아노페닐)]-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<465> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.97(s, 3H), 7.12(d, 1H), 7.41–7.50(m, 2H), 7.54–7.62(m, 3H), 7.62–7.68(ddd, 2H), 7.70–7.80(m, 4H), 8.03(d, 1H), 8.32–8.38(m, 1H), 8.71–8.76(m, 1H), 8.93(brs, 1H).

실시예 54

<467> 3-(2-시아노페닐)-5-(6-메틸-2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<468> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.56(s, 3H), 7.42–7.70(m, 10H), 7.71–7.78(m, 2H), 7.89–7.93(m, 1H), 8.46–8.54(m, 1H).

<469> 상기 실시예 4와 동일하거나 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 55

<471> 3-(2-메톡시페닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<472> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 400MHz); δ (ppm) 3.76(3H, s), 7.00(1H, dt), 7.09(1H, d), 7.25–7.40(3H, m), 7.46–7.60(4H, m), 7.76–7.84(2H, m), 7.94(1H, d), 8.23(1H, d), 8.38(1H, d), 8.55–8.58(1H, m).

실시예 56

<474> 3-(2-메톡시페닐)-5-(2-페리딜)-1-(4-플루오로페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<475> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz); δ (ppm) 3.82(3H, s), 6.97–7.05(2H, m), 7.16–7.23(2H, m), 7.24–7.32(1H, m), 7.36(1H, dt), 7.44(1H, dd), 7.50–7.66(2H, m), 7.74–7.90(1H, m), 8.02–8.08(1H, m), 8.18–8.45(2H, m), 8.58–8.64(1H, m).

실시예 57

<477> 3-(2-클로로페닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<478> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz); δ (ppm) 6.76–6.81(2H, m), 6.86–6.91(1H, m), 7.17–7.22(2H, m), 7.26–7.75(5H, m), 7.61(1H, d), 7.78–7.86(1H, m), 8.11(1H, d), 8.41(1H, brs), 8.60–8.64(1H, m).

실시예 58

<480> 3-(2-메톡시카르보닐페닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<481> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 400MHz); δ (ppm) 3.65(3H, s), 7.28–7.32(1H, m), 7.47–7.71(8H, m), 7.78–7.86(2H, m), 8.01–8.20(1H, m), 8.33(1H, d), 8.42(1H, d), 8.58–8.60(1H, m).

실시예 59

<483> 3-(3-메틸아미노카르보닐페닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<484> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 400\text{MHz})$: δ (ppm) 2.65(3H, d), 7.26–7.31(1H, m), 7.40–7.45(1H, m), 7.46–7.53(5H, m), 7.53–7.59(2H, m), 7.80–7.86(1H, m), 7.96(1H, d), 8.06–8.12(1H, m), 8.22(1H, d), 8.37(1H, d), 8.57–8.60(1H, m).

실시예 60

3-(2-톨릴)-5-(2-페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<487> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 400\text{MHz})$: δ (ppm) 2.24(3H, s), 7.22–7.34(4H, m), 7.47–7.60(5H, m), 7.78–7.84(1H, m), 7.99(1H, d), 8.21–8.24(1H, m), 8.44–8.47(1H, m), 8.55–8.59(1H, m).

실시예 61

3-페닐-5-(2-페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<489> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 400\text{MHz})$: δ (ppm) 7.28–7.32(1H, m), 7.35–7.40(1H, m), 7.41–7.47(2H, m), 7.49–7.54(2H, m), 7.56–7.60(3H, m), 7.76–7.86(3H, m), 8.02(1H, dd), 8.42(1H, d), 8.44(1H, d), 8.58–8.61(1H, m).

실시예 62

3-(2-페닐)-5-(2-페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<491> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 400\text{MHz})$: δ (ppm) 7.29–7.40(2H, m), 7.50–7.63(5H, m), 7.80–7.88(2H, m), 7.99(1H, d), 8.50(1H, d), 8.54(1H, d), 8.62–8.66(1H, m), 8.70–8.74(1H, m), 9.31(1H, d).

실시예 63

3-(3-시아노페닐)-5-(2-페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<493> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ (ppm) 7.24(ddd, 1H), 7.46–7.66(m, 8H), 7.78(td, 1H), 8.10(dt, 1H), 8.16(t, 1H), 8.25(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.61–8.63(m, 1H).

실시예 64

3-(4-시아노페닐)-5-(2-페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<495> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ (ppm) 7.22–7.26(m, 1H), 7.47–7.60(m, 6H), 7.70–7.78(m, 3H), 7.95–7.98(m, 2H), 8.26(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.61–8.63(m, 1H).

실시예 65

3-(3-클로로페닐)-5-(2-페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<497> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ (ppm) 7.21–7.36(m, 3H), 7.47–7.76(m, 5H), 7.58–7.60(m, 1H), 7.71–7.75(m, 2H), 7.85(m, 1H), 8.23–8.26(m, 2H), 8.60–8.63(m, 1H).

<498> *ESI-질량; 359[M⁺ + H]

실시예 66

*3-(4-클로로페닐)-5-(2-페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<499> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ (ppm) 7.22(ddd, 1H), 7.37–7.41(m, 2H), 7.44–7.60(m, 5H), 7.72–7.80(m, 3H), 8.12–8.16(m, 1H), 8.21–8.25(m, 2H), 8.62(ddd, 1H).

<500> ESI-질량; 359[M⁺ + H]

실시예 67

3-(3-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<510> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ (ppm) 7.22–7.25 (m, 1H), 7.33–7.37 (m, 1H), 7.45–7.57 (m, 5H), 7.59–7.61 (m, 1H), 7.56 (td, 1H), 8.24–8.27 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.59 (dd, 1H), 8.61–8.63 (m, 1H), 8.95–8.96 (m, 1H).

<511> ESI-질량; 326 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

실시예 683-(2-아미노카르보닐-3-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<514> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ (ppm) 5.46 (brs, 1H), 7.19 (ddd, 1H), 7.39–7.53 (m, 6H), 7.55–7.58 (m, 1H), 7.58 (brs, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.59 (ddd, 1H).

실시예 693-(3-메톡시페닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<517> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ (ppm) 3.84 (s, 3H), 6.92 (ddd, 1H), 7.20 (ddd, 1H), 7.31–7.38 (m, 2H), 7.42–7.55 (m, 6H), 7.57–7.59 (m, 1H), 7.73 (td, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.60 (ddd, 1H).

<518> ESI-질량; 355 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

실시예 703-(4-메톡시페닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<521> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ (ppm) 3.85 (s, 3H), 6.94–6.98 (m, 2H), 7.20 (ddd, 1H), 7.42–7.55 (m, 5H), 7.57–7.60 (m, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.77–7.8 (m, 2H), 8.18–8.20 (m, 2H), 8.59–8.20 (m, 1H).

<522> ESI-질량; 355 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

실시예 713-(2-플루오로페닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<525> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ (ppm) 7.13–7.22 (m, 3H), 7.31–7.59 (m, 7H), 7.66 (td, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.58–8.60 (m, 1H).

실시예 723-(3-플루오로페닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<528> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ (ppm) 7.03–7.08 (m, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 7.35–7.63 (m, 9H), 7.74 (td, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.59–8.62 (m, 1H).

실시예 733-(4-플루오로페닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<531> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ (ppm) 7.08–7.14 (m, 2H), 7.21 (ddd, 1H), 7.44–7.60 (m, 6H), 7.74 (td, 1H), 7.78–7.83 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.60–8.62 (m, 1H).

실시예 743-(2-클로로페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-메톡시페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<534> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ (ppm) 3.84 (s, 3H), 6.96–7.01 (m, 1H), 7.04–7.11 (m, 2H), 7.17–7.23 (m, 1H), 7.26–7.34 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.46–7.53 (m, 2H), 7.54–7.58 (m, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.29 (d,

1H), 8.57-8.62(m, 1H).

실시예 75

3-(2,4-디메톡시페닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 3.93(s, 6H), 6.93(d, 1H), 7.19-7.23(m, 1H), 7.33(dd, 1H), 7.41-7.57(m, 6H), 7.58-7.60(m, 1H), 7.74(td, 1H), 8.19(d, 1H), 8.22(d, 1H), 8.60-8.62(m, 1H).

ESI-질량; 385[M⁺ + H]

실시예 76

3-(2-플루오로-3-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.20-7.28(m, 2H), 7.44-7.56(m, 5H), 7.56-7.60(m, 1H), 7.75(td, 1H), 8.19-8.21(m, 1H), 8.26(ddd, 1H), 8.30(d, 1H), 8.34(t, 1H), 8.59-8.61(m, 1H).

ESI-질량; 344[M⁺ + H]

실시예 77

3-(4-메톡시-3-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 3.98(s, 3H), 6.80(d, 1H), 7.22(ddd, 1H), 7.44-7.59(m, 6H), 7.72-7.77(m, 1H), 8.15(dd, 1H), 8.21(s, 2H), 8.50-8.52(m, 1H), 8.59-8.62(m, 1H).

ESI-질량; 356[M⁺ + H]

실시예 78

3-(6-시아노-2-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm) 7.30-7.34(ddd, 1H), 7.49-7.57(m, 1H), 7.57-7.62(m, 4H), 7.62-7.66(dd, 1H), 7.82-7.87(ddd, 1H), 8.02(d, 1H), 8.39-8.43(dd, 1H), 8.59-8.62(m, 1H), 8.63(d, 1H), 8.65(d, 1H), 8.94-8.96(dd, 1H).

실시예 79

3-(6-시아노-2-페리딜)-5-페닐-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm) 7.33-7.38(m, 1H), 7.44(d, 1H), 7.46(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.72-7.76(dd, 2H), 8.07-8.11(m, 1H), 8.30(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.42(dd, 1H), 8.68-8.71(dd, 1H), 8.82-8.84(dd, 1H), 8.93-8.86(dd, 1H).

실시예 80

3-(2-플루오로-3-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-(3-메톡시페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 3.85(s, 3H), 6.99-7.10(m, 3H), 7.20-7.31(m, 2H), 7.40-7.47(m, 1H), 7.58(d, 1H), 7.76(ddd, 1H), 8.18-8.23(m, 1H), 8.23-8.32(m, 2H), 8.32-8.37(m, 1H), 8.58-8.64(m, 1H).

실시예 81

3-(2-메톡시-3-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 3.98(s, 3H), 6.96(dd, 1H), 7.18-7.22(m, 1H), 7.44-7.59(m, 6H), 7.74(dt, 1H), 7.90(dd, 1H), 8.17(dd, 1H), 8.25-8.28(m, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

실시예 823-(2-플루오로-3-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-(4-플루오로페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.18–7.30(m, 4H), 7.46–7.52(m, 2H), 7.58(d, 1H), 7.76(ddd, 1H), 8.20–8.27(m, 2H), 8.29(d, 1H), 8.31–8.35(m, 1H), 8.59–8.64(m, 1H).

실시예 833-(2-플루오로-3-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-(페리미딘-5-일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.25–7.32(m, 2H), 7.61(d, 1H), 7.79(ddd, 1H), 8.16–8.22(m, 1H), 8.24–8.27(m, 1H), 8.29(d, 1H), 8.34–8.37(m, 1H), 8.61–8.64(m, 1H), 9.01(s, 2H), 9.32(s, 1H).

실시예 843-(2-플루오로-3-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-(4-메틸티오페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 2.53(s, 3H), 7.20–7.28(m, 2H), 7.36–7.43(m, 4H), 7.57(d, 1H), 7.75(td, 1H), 8.19–8.27(m, 2H), 8.28(d, 1H), 8.33(t, 1H), 8.59–8.61(m, 1H).

ESI-질량: 390[M⁺ + H]실시예 853-(2-페리돈-5-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 6.67(d, 1H), 7.21–7.26(m, 1H), 7.45–7.59(m, 6H), 7.75(td, 1H), 7.96(dd, 1H), 8.14(d, 1H), 8.26(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.62(ddd, 1H).

ESI-질량: 342[M⁺ + H]실시예 863-(2-플루오로-3-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-(4-메톡시-3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 4.00(s, 3H), 6.88(dd, 1H), 7.22–7.29(m, 2H), 7.44–7.79(m, 5H), 8.20–8.24(m, 1H), 8.27–8.29(m, 1H), 8.33–8.36(m, 1H), 8.61(ddd, 1H).

실시예 873-(2-플루오로-3-페리딜)-5-페닐-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm) 7.31–7.37(m, 1H), 7.41–7.48(m, 2H), 7.52–7.66(m, 2H), 7.71–7.76(d, 2H), 8.06–8.10(m, 1H), 8.16–8.28(m, 4H), 8.66–8.70(dd, 1H), 8.80–8.82(d, 1H).

실시예 883-(2-플루오로-3-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-(3-플루오로페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.17–7.33(m, 5H), 7.48–7.55(m, 1H), 7.56–7.61(m, 1H), 7.76(ddd, 1H), 8.20–8.27(m, 2H), 8.29(d, 1H), 8.32–8.35(m, 1H), 8.59–8.63(m, 1H).

실시예 893-(2-디메틸아미노-3-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 1.70(s, 6H), 7.19(ddd, 1H), 7.41–7.60(m, 7H), 7.71(td, 1H), 7.82(d, 1H), 8.08(d, 1H), 8.21(d, 1H), 8.57(dd, 1H), 8.58–8.60(m, 1H).

<585> ESI-질량; 369[M⁺ + H]

<586> 상기 실시예 7과 동일의 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 90

<588> 3,5-디페닐-1-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<589> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.33-7.40(3H, m), 7.41-7.47(4H, m), 7.54(2H, dd), 7.76(2H, dd), 7.86-7.90(2H, m), 7.99(1H, ddd), 8.11(1H, d), 8.61-8.64(1H, m).

실시예 91

<591> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(4-플루오로페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<592> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.18-7.25(m, 3H), 7.44-7.55(m, 3H), 7.59-7.67(m, 2H), 7.72-7.81(m, 3H), 8.27-8.33(m, 2H), 8.58-8.63(m, 1H).

실시예 92

<594> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-플루오로페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<595> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.15-7.25(m, 2H), 7.28-7.36(m, 2H), 7.44-7.54(m, 2H), 7.58-7.68(m, 2H), 7.72-7.82(m, 3H), 8.28-8.33(m, 2H), 8.57-8.63(m, 1H).

실시예 93

<597> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(4-시아노페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<598> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.23-7.26(m, 1H), 7.49(dt, 1H), 7.61-7.86(m, 9H), 7.28-7.30(m, 2H), 8.60-8.62(m, 1H).

실시예 94

<600> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-시아노페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<601> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.23-7.26(m, 1H), 7.49(dt, 1H), 7.61-7.89(m, 9H), 8.30(s, 2H), 8.60-8.62(m, 1H).

실시예 95

<603> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(4-메톡시페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<604> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.86(s, 3H), 7.02(d, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.42-7.80(m, 8H), 8.29(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.58-8.60(m, 1H).

실시예 96

<606> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-메톡시페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<607> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.85(s, 3H), 6.95-7.03(m, 1H), 7.06-7.10(m, 2H), 7.20-7.22(m, 1H), 7.41-7.81(m, 7H), 8.31(s, 2H), 8.59-8.61(m, 1H).

실시예 97

<609> 3-페닐-5-(2-페리딜)-1-(3-플루오로페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<610> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.15-7.24(m, 2H), 7.26-7.33(m, 2H), 7.34-7.40(m, 1H), 7.40-7.53(m, 3H), 7.57-7.62(m, 1H), 7.72-7.82(m, 3H), 8.20-8.23(m, 2H), 8.59-8.63(m, 1H).

실시예 983-페닐-5-(2-파리딜)-1-(4-플루오로페닐)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.18–7.24(m, 3H), 7.34–7.39(m, 1H), 7.40–7.45(m, 2H), 7.46–7.52(m, 2H), 7.57–7.61(m, 1H), 7.72–7.77(m, 1H), 7.77–7.82(m, 2H), 8.19–8.23(m, 2H), 8.59–8.62(m, 1H).

실시예 993-(2-클로로페닐)-5-(2-파리딜)-1-(4-플루오로페닐)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.16–7.24(m, 3H), 7.29–7.35(m, 2H), 7.45–7.54(m, 4H), 7.56(d, 1H), 7.70–7.76(m, 1H), 8.12(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.58–8.62(m, 1H).

실시예 1003-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-(4-포르밀페닐)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.22–7.27(m, 1H), 7.48(dd, 1H), 7.60–7.69(m, 2H), 7.72–7.82(m, 5H), 8.03–8.09(m, 2H), 8.29(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.58–8.62(m, 1H), 10.10(s, 1H).

실시예 1013-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-(2-포르밀페닐)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.20–7.25(m, 1H), 7.44–7.52(m, 2H), 7.61–7.70(m, 3H), 7.73–7.83(m, 4H), 8.06(dd, 1H), 8.31(d, 1H), 8.36(d, 1H), 8.57–8.60(m, 1H), 10.05(s, 1H).

실시예 1023-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-(3-클로로페닐)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.21–7.25(m, 1H), 7.43–7.50(m, 4H), 7.55–7.58(m, 1H), 7.59–7.68(m, 2H), 7.73–7.81(m, 3H), 8.27–8.31(m, 2H), 8.58–8.62(m, 1H).

실시예 1033-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-(3-톨릴)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.43(s, 3H), 7.20–7.23(m, 1H), 7.26–7.35(m, 3H), 7.39–7.48(m, 2H), 7.60–7.66(m, 2H), 7.72–7.81(m, 3H), 8.31(s, 2H), 8.58–8.61(m, 1H).

실시예 1043-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.22–7.25(m, 1H), 7.47(dt, 1H), 7.61–7.82(m, 9H), 8.31(s, 2H), 8.59–8.62(m, 1H).

실시예 1053-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-(티오펜-3-일)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.22–7.25(m, 1H), 7.37–7.49(m, 3H), 7.59–7.67(m, 3H), 7.74–7.80(m, 3H), 8.27(d, 1H), 8.40(d, 1H), 8.60–8.62(m, 1H).

실시예 1063-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-(3-포르푸릴)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

<637> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.83–6.86(m, 1H), 7.19–7.26(m, 1H), 7.48(ddd, 1H), 7.52(dd, 1H), 7.60–7.69(m, 2H), 7.73–7.82(m, 3H), 8.21(d, 1H), 8.27–8.30(m, 1H), 8.47(d, 1H), 8.61–8.65(m, 1H).

실시예 107

<639> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-(4-톨릴)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

<640> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.41(s, 3H), 7.18–7.22(m, 1H), 7.30–7.46(m, 5H), 7.59–7.65(m, 2H), 7.71–7.80(m, 3H), 8.29(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.58–8.60(m, 1H).

실시예 108

<642> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-(4-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

<643> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22–7.25(m, 1H), 7.48(td, 1H), 7.61–7.82(m, 9H), 8.30(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.59–8.61(m, 1H).

실시예 109

<645> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-(2-메톡시파리딘-5-일)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

<646> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.00(s, 3H), 6.88(d, 1H), 7.23(ddd, 1H), 7.47(td, 1H), 7.59–7.62(m, 1H), 7.65(td, 1H), 7.73–7.82(m, 4H), 8.28–8.31(m, 3H), 8.60(ddd, 1H).

<647> ESI-질량; $381[\text{M}^+ + \text{H}]$

실시예 110

<649> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딘)-1-(2-시아노페닐)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

<650> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.26–7.35(m, 2H), 7.52–7.58(m, 2H), 7.64–7.71(m, 2H), 7.72–7.85(m, 5H), 8.51(d, 1H), 8.68–8.72(m, 1H), 8.77(d, 1H).

실시예 111

<652> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-(파리미딘-5-일)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

<653> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.24–7.32(m, 1H), 7.48–7.54(m, 1H), 7.61–7.72(m, 2H), 7.73–7.85(m, 3H), 8.31(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.60–8.65(m, 1H), 9.04(s, 2H), 9.32(s, 1H).

실시예 112

<655> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-[2-(파롤리딘-1-일)-파리딘-5-일]-1,2-디하이드로파리딘-2-온

<656> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.01–2.07(m, 4H), 3.49–3.52(m, 4H), 6.44(dd, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.45(td, 1H), 7.58–7.67(m, 3H), 7.72(dd, 1H), 7.76–7.88(m, 2H), 8.23(dd, 1H), 8.28(dd, 2H), 8.59(ddd, 1H).

<657> ESI-질량; $420[\text{M}^+ + \text{H}]$

실시예 113

<659> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-[2-(4-벤질파페라진-1-일)-파리딘-5-일]-1,2-디하이드로파리딘-2-온

<660> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.57(t, 4H), 3.63(t, 4H), 3.57(s, 2H), 6.70(d, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.25–7.38(m, 5H), 7.45(td, 1H), 7.58(d, 1H), 7.63(td, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.73(dd, 1H), 7.75–7.79(m, 2H), 8.26–8.29(m, 3H), 8.58–8.60(m, 1H).

실시예 1143-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-(2-벤질옥시에톡시파리딘-5-일)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.84-3.87(m, 2H), 4.55-4.58(m, 2H), 4.64(s, 2H), 6.93(d, 1H), 7.23(dd, 1H), 7.25-7.40(m, 5H), 7.47(td, 1H), 7.60(d, 1H), 7.65(td, 1H), 7.74-7.82(m, 4H), 8.27(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.59-8.61(m, 1H).

ESI-질량; 501[M⁺ + H]실시예 1153-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-(3-벤질옥시메틸파리딘-5-일)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 4.64(s, 2H), 4.66(s, 2H), 7.23-7.26(m, 1H), 7.26-7.38(m, 5H), 7.48(td, 1H), 7.61(d, 1H), 7.68(td, 1H), 7.74-7.81(m, 3H), 7.95-7.98(m, 1H), 8.29(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.61(d, 1H), 8.69(d, 1H), 8.72(d, 1H).

ESI-질량; 471[M⁺ + H]실시예 1163-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-(2-에틸티오파리딘-5-일)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.41(t, 3H), 3.23(q, 2H), 7.23(ddd, 1H), 7.29(dd, 1H), 7.47(td, 1H), 7.60(dt, 1H), 7.65(td, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.74-7.80(m, 3H), 8.28(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.57(dd, 1H), 8.60(ddd, 1H).

실시예 1173-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-(4-파리딜)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.23-7.26(m, 1H), 7.49(td, 1H), 7.55-7.57(m, 2H), 7.61(d, 1H), 7.67(td, 1H), 7.73-7.81(m, 3H), 8.29(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.61(ddd, 1H), 8.82(d, 2H).

ESI-질량; 351[M⁺ + H]실시예 1183-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-(3-메톡시파리딘-5-일)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.91(s, 3H), 7.22-7.27(m, 1H), 7.46-7.51(m, 2H), 7.60-7.64(m, 1H), 7.66(ddd, 1H), 7.74-7.82(m, 3H), 8.30(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.38(d, 1H), 8.43(d, 1H), 8.60-8.63(m, 1H).

실시예 1193-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-(2-하이드록시에톡시파리딘-5-일)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.04(brs, 1H), 3.97-4.03(m, 2H), 4.51-4.54(m, 2H), 6.93(d, 1H), 7.23(dd, 1H), 7.47(td, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.65(td, 1H), 7.74-7.80(m, 3H), 7.84(dd, 1H), 8.27-8.30(m, 3H), 8.61(ddd, 1H).

ESI-질량; 411[M⁺ + H]실시예 1203-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-(2-클로로파리딘-5-일)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.23-7.28(m, 1H), 7.47-7.52(m, 2H), 7.61(d, 1H), 7.67(t, 1H), 7.72-

7.81(m, 3H), 7.95(dd, 1H), 8.28(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.59(d, 1H), 8.61(dt, 1H).

<686> ESI-질량; 385[M⁺ + H]

실시예 121

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-[2-(4-메틸페페라진-1-일)-페리딘-5-일]-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<689> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.37(s, 3H), 2.54(t, 4H), 3.66(t, 4H), 6.73(d, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.46(td, 1H), 7.59(d, 1H), 7.64(td, 1H), 7.70(dd, 1H), 7.72-7.79(m, 3H), 8.27-8.29(m, 3H), 8.58-8.60(m, 1H).

<690> ESI-질량; 449[M⁺ + H]

실시예 122

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-tert-부틸디메틸실릴옥시메틸페리딘-5-일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<693> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 0.13(s, 6H), 0.95(s, 9H), 4.85(s, 2H), 7.24(dd, 1H), 7.45-7.81(m, 7H), 7.88(s, 1H), 8.29(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.61(dd, 1H), 8.68(d, 1H).

실시예 123

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(2-플루오로페리딘-5-일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<696> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.11(dd, 1H), 7.25(ddd, 1H), 7.42-7.84(m, 6H), 8.08(ddd, 1H), 8.30(t, 2H), 8.41(dd, 1H), 8.61(ddd, 1H).

<697> ESI-질량; 369[M⁺ + H]

실시예 124

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(2-에틸페리딘-5-일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<700> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.36(t, 3H), 2.91(q, 2H), 7.23(m, 1H), 7.33(d, 1H), 7.47(td, 1H), 7.60(d, 1H), 7.65(td, 1H), 7.73-7.80(m, 3H), 7.86(dd, 1H), 8.30(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.60(d, 1H), 8.68(d, 1H).

<701> ESI-질량; 379[M⁺ + H]

실시예 125

3-페닐-5-(2-페리딜)-1-(2-시아노페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<704> ¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz); δ (ppm) 7.24-7.54(6H, m), 7.62-7.81(4H, m), 7.93(1H, dt), 8.11(1H, d), 8.57(1H, d), 8.69-8.72(1H, m), 8.89-8.94(1H, m).

실시예 126

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(2-메톡시페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<707> ¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz); δ (ppm) 3.80(3H, s), 7.12(1H, t), 7.24-7.33(2H, m), 7.44(1H, dd), 7.49(1H, dt), 7.59(1H, dt), 7.71(1H, d), 7.75-7.86(2H, m), 7.90-8.00(2H, m), 8.42(1H, d), 8.47(1H, d), 8.56-8.60(1H, m).

<708> 상기 실시예 32와 같이 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 127

3-페닐-5-(2-페리딜)-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

- <711> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.23(ddd, 1H), 7.36–7.50(m, 4H), 7.60(td, 1H), 7.75(dd, 1H), 7.76–7.80(m, 2H), 7.94(ddd, 1H), 8.22(d, 1H), 8.24(d, 1H), 8.62(ddd, 1H), 8.71(dd, 1H), 8.75–8.79(m, 1H).
- <712> ESI-질량; 326[$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <713> 실시예 128
- <714> 3-(2-클로로페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-피리딜)-1,2-디하이드로파리딘-2-온
- <715> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.23(ddd, 1H), 7.31–7.36(m, 2H), 7.41–7.51(m, 3H), 7.56–7.59(m, 1H), 7.75(td, 1H), 7.96(ddd, 1H), 8.15(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.60–8.62(m, 1H), 8.69(dd, 1H), 8.80(d, 1H).
- <716> ESI-질량; 360[$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <717> 실시예 129
- <718> 3-(2-메톡시페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-피리딜)-1,2-디하이드로파리딘-2-온
- <719> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.84(s, 3H), 6.98–7.05(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.37(td, 1H), 7.41–7.49(m, 2H), 7.56(d, 1H), 7.74(td, 1H), 7.94–7.97(m, 1H), 8.13(d, 1H), 8.25(d, 1H), 8.58–8.60(m, 1H), 8.67(dd, 1H), 8.79(d, 1H).
- <720> ESI-질량; 356[$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <721> 실시예 130
- <722> 3-(2-포르밀티오펜-3-일)-5-(2-피리딜)-1-(3-피리딜)-1,2-디하이드로파리딘-2-온
- <723> * $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.24–7.28(m, 1H), 7.46–7.52(m, 2H), 7.57(d, 1H), 7.50–7.79(m, 2H), 7.92–7.96(m, 1H), 8.24(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.61–8.63(m, 1H), 8.74(dd, 1H), 8.79(d, 1H), 9.99(d, 1H).
- <724> 실시예 131
- <725> 3-(2,4-디클로로페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-피리딜)-1,2-디하이드로파리딘-2-온
- <726> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22–7.25(m, 1H), 7.32(dd, 1H), 7.41–7.61(m, 4H), 7.74–7.79(m, 1H), 7.93–7.96(m, 1H), 8.15(d, 1H), 8.29(d, 1H), 8.59–8.63(m, 1H), 8.69–8.72(m, 1H), 8.79(d, 1H).
- <727> ESI-질량; 394[$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <728> 실시예 132
- <729> 3-(2-트리플루오로메틸페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-피리딜)-1,2-디하이드로파리딘-2-온
- <730> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22(ddd, 1H), 7.44–7.56(m, 4H), 7.59–7.63(m, 2H), 7.72–7.78(m, 1H), 7.94(ddd, 1H), 8.04(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.59–8.61(m, 1H), 8.69(dd, 1H), 8.78–8.79(m, 1H).
- <731> ESI-질량; 394[$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <732> 실시예 133
- <733> 3-(티오펜-3-일)-5-(2-피리딜)-1-(3-피리딜)-1,2-디하이드로파리딘-2-온
- <734> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.24(ddd, 1H), 7.39(dd, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.60–7.63(m, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.77(td, 1H), 7.93(ddd, 1H), 8.15(d, 1H), 8.32(dd, 1H), 8.44(d, 1H), 8.62–8.64(m, 1H), 8.72–8.73(m, 1H), 8.77(d, 1H).
- <735> ESI-질량; 332[$\text{M}^+ + \text{H}$]

<736> 실시예 134<737> 3-(1-tert-부톡시카르보닐페닐-2-일)-5-(2-페리딜)-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온<738> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.47(s, 9H), 6.25(t, 1H), 6.36–6.34(m, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.37(dd, 1H), 7.43–7.48(m, 1H), 7.57(d, 1H), 7.72–7.77(m, 1H), 7.88–7.92(m, 1H), 8.06(d, 1H), 8.22(d, 1H), 8.59–8.61(m, 1H), 8.68(dd, 1H), 8.76(d, 1H).<739> ESI-질량; 415 [$\text{M}^+ + \text{H}$]<740> 실시예 135<741> 3-(2,6-디메틸페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온<742> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.23(s, 6H), 7.11–7.27(m, 3H), 7.45–7.55(m, 3H), 7.65–8.02(m, 2H), 8.20–8.33(m, 1H), 8.59–8.61(m, 1H), 8.68–8.81(m, 3H).<743> ESI-질량; 354 [$\text{M}^+ + \text{H}$]<744> 실시예 136<745> 3-(3-아세틸아미노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온<746> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.08(s, 3H), 7.21–7.26(m, 1H), 7.34(d, 1H), 7.44–7.49(m, 2H), 7.58–7.61(m, 2H), 7.75(td, 1H), 7.82(brs, 1H), 7.86(m, 1H), 7.89–7.92(m, 1H), 8.20–8.23(m, 2H), 8.59–8.61(m, 1H), 8.69–8.71(m, 1H), 8.77–8.78(m, 1H).<747> ESI-질량; 383 [$\text{M}^+ + \text{H}$]<748> 실시예 137<749> 3-(2-시아노티오펜-3-일)-5-(2-페리딜)-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온<750> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.23–7.26(m, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.61–7.74(m, 3H), 7.79(td, 1H), 7.91–7.94(m, 1H), 8.36(d, 1H), 8.57(d, 1H), 8.60–8.61(m, 1H), 8.74(dd, 1H), 8.79(d, 1H).<751> ESI-질량; 357 [$\text{M}^+ + \text{H}$]<752> 실시예 138<753> 3-(2-시아노-6-메톡시페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온<754> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.82(s, 3H), 7.18–7.27(m, 2H), 7.35–7.38(dd, 1H), 7.43–7.50(m, 2H), 7.60(d, 1H), 7.74–7.80(dd, 1H), 7.98–8.02(m, 1H), 8.16(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.59–8.62(m, 1H), 8.67–8.72(dd, 1H), 8.83(d, 1H).<755> 실시예 139<756> 3-(2-플루오로-3-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온<757> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.21–7.29(m, 2H), 7.45–7.52(m, 1H), 7.59(d, 1H), 7.78(dt, 1H), 7.91–7.95(m, 1H), 8.19–8.25(m, 2H), 8.30(d, 1H), 8.35(t, 1H), 8.60–8.63(m, 1H), 8.70–8.73(m, 1H), 8.79(d, 1H).

<758> 상기 실시예 15와 같이 하여 이하의 화합물을 합성하였다.

<759> 실시예 140<760> 3-(2-아미노카르보닐페닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

- <761> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 400\text{MHz})$: δ (ppm) 7.17(1H, brs), 7.26–7.31(1H, m), 7.40–7.64(10H, m), 7.82(1H, dt), 7.96(1H, d), 8.21(1H, d), 8.36(1H, d), 8.56–8.59(1H, m).
- <762> 상기 실시예 18과 같이 이하의 화합물을 합성하였다.
- <763> 실시예 141
- <764> 3-(2-하이드록시페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온
- <765> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 400\text{MHz})$: δ (ppm) 6.87–6.93(2H, m), 7.22(1H, dt), 7.30(1H, ddd), 7.38(1H, dd), 7.48–7.60(5H, m), 7.82(1H, dt), 7.99(1H, d), 8.41(1H, d), 8.45(1H, d), 8.57–8.60(1H, m), 9.43(1H, s).
- <766> 실시예 142
- <767> 3-(2-하이드록시페닐)-5-(2-피리딜)-1-(4-플루오로페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온
- <768> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 400\text{MHz})$: δ (ppm) 6.86–6.93(2H, m), 7.22(1H, dt), 7.30(1H, ddd), 7.36–7.44(3H, m), 7.62–7.68(2H, m), 7.83(1H, dt), 7.98(1H, d), 8.40(1H, d), 8.45(1H, d), 8.57–8.60(1H, m), 9.40(1H, s).
- <769> 실시예 143
- <770> 3-(2-클로로페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-하이드록시페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온
- <771> $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 6.71–6.76(m, 1H), 6.85–6.91(m, 2H), 7.19–7.34(m, 4H), 7.41–7.50(m, 2H), 7.56(d, 1H), 7.74(ddd, 1H), 8.17(d, 1H), 8.23(d, 1H), 8.58–8.62(m, 1H).
- <772> 상기 실시예 19와 같이 이하의 화합물을 합성하였다.
- <773> 실시예 144
- <774> 3-(2-클로로페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-디메틸아미노에톡시페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온
- <775> $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.89(s, 6H), 3.41(t, 2H), 4.54(t, 2H), 6.99–7.04(m, 1H), 7.13(dd, 1H), 7.14–7.18(m, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.30–7.35(m, 2H), 7.43–7.51(m, 3H), 7.58(d, 1H), 7.74(ddd, 1H), 8.15(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.59–8.62(m, 1H).
- <776> 실시예 145
- <777> 3-(2-클로로페닐)-5-(2-피리딜)-1-(4-디메틸아미노프로필옥시페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온
- <778> $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.98(tt, 2H), 2.26(s, 6H), 2.46(t, 2H), 4.06(t, 2H), 6.97–7.03(m, 2H), 7.19(ddd, 1H), 7.28–7.33(m, 2H), 7.39–7.44(m, 2H), 7.46–7.51(m, 2H), 7.53–7.58(m, 1H), 7.72(ddd, 1H), 8.12(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.58–8.61(m, 1H).
- <779> 실시예 146
- <780> 3-(2-클로로페닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-디메틸아미노프로필옥시페닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-온
- <781> $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.96(tt, 2H), 2.25(s, 6H), 2.44(t, 2H), 4.05(t, 2H), 6.95–7.01(m, 1H), 7.04–7.11(m, 2H), 7.17–7.24(m, 1H), 7.28–7.35(m, 2H), 7.36–7.43(m, 1H), 7.45–7.53(m, 2H), 7.56(d, 1H), 7.73(ddd, 1H), 8.14(d, 1H), 8.29(d, 1H), 8.58–8.63(m, 1H).
- <782> 상기 실시예 21과 같이 이하의 화합물을 합성하였다.
- <783> 실시예 147
- <784> 3-(2-하이드록시메틸페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온
- <785> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 400\text{MHz})$: δ (ppm) 4.46(2H, d), 5.04(1H, t), 7.24–7.60(10H, m), 7.78–7.84(1H, m), 7.96–

8.00(1H, m), 8.25(1H, d), 8.45(1H, d), 8.55–8.59(1H, m).

실시예 148

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(4-하이드록시메틸페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.81(t, 1H), 4.78(d, 2H), 7.19–7.24(m, 1H), 7.46(ddd, 1H), 7.51–7.55(m, 4H), 7.59–7.66(m, 2H), 7.72–7.80(m, 3H), 8.28–8.32(m, 2H), 8.58–8.61(m, 1H).

실시예 149

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(2-하이드록시메틸페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.35(dd, 1H), 4.52(dd, 1H), 4.62(dd, 1H), 7.21–7.24(m, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.46–7.57(m, 3H), 7.60–7.69(m, 3H), 7.72–7.81(m, 3H), 8.26(d, 1H), 8.36(d, 1H), 8.58–8.62(m, 1H).

상기 실시예 22와 같이 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 150

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(4-시아노메틸페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.84(s, 2H), 7.23(ddd, 1H), 7.47(ddd, 1H), 7.49–7.54(m, 2H), 7.55–7.63(m, 3H), 7.65(ddd, 1H), 7.73–7.81(m, 3H), 8.28–8.32(m, 2H), 8.58–8.62(m, 1H).

실시예 151

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(2-시아노메틸페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.81(d, 1H), 3.91(d, 1H), 7.24(ddd, 1H), 7.39–7.44(m, 1H), 7.46–7.58(m, 3H), 7.62(d, 1H), 7.64–7.71(m, 3H), 7.73–7.81(m, 2H), 8.22(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.59–8.63(m, 1H).

상기 실시예 27와 같이 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 152

3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(2-에틸솔포닐페리딘-5-일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.36(t, 3H), 3.47(q, 2H), 7.26–7.29(m, 1H), 7.51(td, 1H), 7.63(d, 1H), 7.68(td, 1H), 7.71–7.82(m, 3H), 8.23–8.29(m, 2H), 8.31–8.33(m, 2H), 8.61–8.63(m, 1H), 8.97–8.98(m, 1H).

ESI-질량: 443[M⁺ + H]

실시예 153

3-(2-플루오로-3-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-(4-메틸솔포닐페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.11(s, 3H), 7.24–7.30(m, 2H), 7.60(d, 1H), 7.75–7.80(m, 3H), 8.12(t, 1H), 8.14(t, 1H), 8.17–8.24(m, 2H), 8.30(d, 1H), 8.35(t, 1H), 8.61–8.63(m, 1H).

ESI-질량: 422[M⁺ + H]

상기 실시예 29와 같이 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 154

3-(2-디메틸아미노메틸페닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 디하이드로클로라이드

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm) 2.06(6H, s), 3.37(2H, s), 7.25–7.39(4H, m), 7.44–7.61(6H, m), 7.81(1H,

dt), 7.96(1H, d), 8.24(1H, d), 8.43(1H, d), 8.55–8.58(1H, m).

실시예 155

3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(2-디메틸아미노메틸페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.16(s, 6H), 3.30(d, 1H), 3.46(d, 1H), 7.18–7.23(m, 1H), 7.34–7.38(m, 1H), 7.40–7.49(m, 3H), 7.55–7.66(m, 3H), 7.70–7.79(m, 3H), 8.21(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.58–8.61(m, 1H).

실시예 156

3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(4-디메틸아미노메틸페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.28(s, 6H), 3.49(s, 2H), 7.22(ddd, 1H), 7.43–7.49(m, 5H), 7.59–7.66(m, 2H), 7.72–7.81(m, 3H), 8.30(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.58–8.61(m, 1H).

실시예 157

3-(2-시아노페닐)-5-(6-디에틸아미노메틸-2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.49(6H, t), 3.10–3.33(4H, m), 4.36(2H, brs), 7.46–7.60(7H, m), 7.63–7.68(2H, m), 7.79–7.89(3H, m), 8.28(1H, d), 8.39(1H, d).

상기 실시예 31과 같이 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 158

3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.18(t, 2H), 4.33(t, 2H), 7.19(ddd, 1H), 7.22–7.34(m, 3H), 7.39(d, 1H), 7.43–7.50(m, 3H), 7.62–7.74(m, 4H), 7.96(d, 1H), 8.18(d, 1H), 8.56–8.60(m, 1H).

실시예 159

3-(2-시아노페닐)-1-(2-피리딜)-5-(2-피리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

1-(2-피리딜)-5-(2-피리딜)-3-브로모-1,2-디하이드로페리딘-2-온 0.05 g, 2-(2-시아노페닐)-1,3,2-디옥사보리네이트 0.04 g, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 0.02 g, 탄산세슘 0.1 g의 혼합물을 디메틸포름아미드 중에서 질소 분위기 하에 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 물로 회석하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산 = 3:1)로 정제하여 백색 분말의 표제 화합물 0.04 g을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ (ppm) 7.33(dd, 1H), 7.56–7.64(m, 2H), 7.75(d, 1H), 7.78–7.83(m, 1H), 7.84–7.90(m, 2H), 7.95(d, 1H), 8.00(d, 1H), 8.07(dt, 1H), 8.50(d, 1H), 8.61(d, 1H), 8.70(d, 1H), 8.83(d, 1H).

실시예 160

1-(2-시아노페닐)-3-(2-피리딜)-5-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

3-(2-피리딜)-5-페닐-2-(1H)-피리돈 0.26 g의 디메틸포름아미드 5 mL 용액에 수소화나트륨 0.04 g을 첨가하였다. 15분 후, 2-플루오로벤조니트릴 0.15 g과 요오드화제1구리 0.10 g를 용액에 첨가하고, 100℃에서 2시간 동안 격렬히 교반하였다. 실온으로 되돌리고, 물로 회석하여 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산 1:2)로 정제하여 담황색 분말의 표제 화합물 0.03 g을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ (ppm) 7.34–7.42(m, 2H), 7.45–7.50(m, 2H), 7.70–7.78(m, 3H), 7.84–7.90(m, 2H), 7.96(dt, 1H), 8.11(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.47(dd, 1H), 8.71–8.74(m, 1H), 8.88(d, 1H).

<833> 실시예 161<834> 1-페닐-3-(1-페닐아세틸렌-2-일)-5-(2-피리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<835> 3-브로모-1-페닐-5-(피리딘-2-일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 100 mg, 페닐아세틸렌 55 mg, 요오드화구리(I) 1 mg, 디클로로비스(트리페닐포스핀) 팔라듐 4 mg을 트리에틸아민 1.5 mL과 디메틸포름아미드 1 mL의 혼합 용매에 첨가하고, 질소 분위기 하의 50°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸-물에 분배하고, 유기층을 수세, 건조, 농축한 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산계)로 정제하여 표제 화합물 7 mg을 얻었다.

<836> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22(dd, 1H), 7.33-7.35(m, 3H), 7.46-7.60(m, 8H), 7.75(dt, 1H), 8.26(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.60(ddd, 1H).

<837> 실시예 162<838> 5-(5-피리딘-2-일)-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온<839> (162a) 3-(2-시아노페닐)-1-페닐-5-(트리-n-부틸스텐닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<840> 5-브로모-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 5.50 g, 비스트리부틸린 45.5 g, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 907 mg을 자일렌 60 mL에 첨가하고, 질소 분위기 하의 120°C에서 40분간 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산계)로 정제하여 표제 화합물 3.42 g을 얻었다.

<841> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 0.90(t, 9H), 1.07-1.11(m, 6H), 1.30-1.39(m, 6H), 1.52-1.60(m, 6H), 7.29(d, 1H), 7.39-7.47(m, 5H), 7.49-7.52(m, 2H), 7.60(d, 1H), 7.71-7.75(m, 2H).

<842> (162b) 5-(5-피리딘-2-일)-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<843> 3-(2-시아노페닐)-1-페닐-5-(트리-n-부틸스텐닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 3.42 g, 5--2-클로로페리딘 1.57 g, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 352 mg을 자일렌 40 mL에 가하고 질소 분위기 하의 120°C에서 8.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산계)로 정제하여 표제 화합물 953 mg을 얻었다.

<844> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.36(s, 3H), 7.44-7.56(m, 6H), 7.62-7.68(m, 3H), 7.77-7.80(m, 2H), 8.27(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.40(ddd, 1H).

<845> 실시예 163<846> 3-(2-시아노페닐)-5-(5-하이드록시페리딘-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<847> 5-(5-피리딘-2-일)-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 953 mg, 탄산칼륨 192 mg을 메탄올 50 mL에 첨가하고 실온에서 30분간 교반한 후, 또 메탄올 50 mL을 첨가하고 40°C에서 15분간 교반하였다. 반응 혼합물은 아세트산에틸로 회석하여, 실리카겔로 여과하였다. 여과액을 감압 농축하고, 에테르-메탄올계 용매로 세정하여 표제 화합물 786 mg을 얻었다.

<848> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 7.19(dd, 1H), 7.49-7.52(m, 1H), 7.55-7.61(m, 5H), 7.71(dd, 1H), 7.78(dt, 1H), 7.82(d, 1H), 7.93(dd, 1H), 8.14(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.37(d, 1H).

<849> 실시예 164<850> 3-(2-시아노페닐)-1-페닐-5-(2-피리미딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<851> 테트라헤드론 50(1), 275, (1994)에 따라서 조제한 2-트리부틸 틴 피리미딘 63 mg, 5-브로모-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 50 mg, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 5 mg을 자일렌 2 mL에 첨가하고, 질소 분위기 하의 120°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산계)로 정제하여 표제 화합물 10 mg을 얻었다.

<852> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.15(t, 1H), 7.44-7.54(m, 6H), 7.64(dt, 1H), 7.72-7.78(m, 2H), 8.70(s,

1H), 8.71(s, 1H), 8.72(d, 1H), 8.76(d, 1H).

실시예 165

3-(2-하이드록시페리딘-6-일)-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

3-(2-메톡시페리딘-6-일)-1-페닐-5-(페리딘-2-일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 20 mg을 5N 염산 3 mL에 첨가하고 3시간 동안 가열 환류하여, 진한 염산 0.5 mL을 첨가하고, 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 에테르로 세정하여 표제 화합물을 정량적으로 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ (ppm) 6.44(d, 1H), 7.08(brs, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.52-7.62(m, 6H), 8.02-8.06(m, 1H), 8.18(d, 1H), 8.62(d, 1H), 8.68(dd, 1H), 8.82(dd, 1H).

실시예 166

1-(2-아미노벤조티아졸-6-일)-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

1-(3-아미노페닐)-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 150 mg, 티오시안산암모늄 63 mg 을 아세트산 2 mL에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 브롬 0.022 mL을 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸-물에 분배하고, 20% 탄산칼륨 수용액으로 중화하였다. 유기층을 수세, 건조, 농축한 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산계)로 정제하여 표제 화합물 58 mg을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 5.37(brs, 1H), 6.76(d, 1H), 7.20-7.24(m, 1H), 7.41-7.80(m, 8H), 8.28-9.40(m, 2H), 8.59-8.61(m, 1H).

실시예 167

1,3-디페닐-4-메틸-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

2,5-디브로모-4-메틸페리딘으로부터 참고예 4, 5, 6 및 실시예 32에 준하여 표제 화합물(수율 27%)을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.10(s, 3H), 7.27(ddd, 1H), 7.30-7.51(m, 12H), 7.76(ddd, 1H), 8.66-8.70(m, 1H).

실시예 168

1-페닐-3-[N-(N'-페닐우레일레닐)]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

3-아미노-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 50 mg과 이소시안산페닐-25 mg을 테트라하이드로프란 1 mL에 용해시키고, 실온에서 2시간 동안 60℃으로써 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온까지 방냉 후, 디에틸에테르를 첨가하고 생성된 결정을 여과 채취하여 표제 화합물 30 mg을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.03-7.14(m, 3H), 7.17-7.33(m, 4H), 7.38-7.44(m, 2H), 7.45-7.50(m, 2H), 7.59(br s, 1H), 7.68-7.76(m, 2H), 8.02(d, 1H), 8.54-8.57(m, 1H), 8.58(br s, 1H), 9.00(d, 1H).

실시예 169

3-벤조일아미노-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

3-아미노-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 30 mg을 염화메틸렌 1 mL 및 페리딘 1 mL에 용해시켜 냉각 하에 염화벤조일 19 mg을 첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응액을 농축하고, 아세트산에틸로 회석하여 포화 중탄산나트륨수로 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, NH 실리카겔 크로마토그래피(아세트산에틸)로 정제하고, 용매를 농축한 후, 생기는 조결정을 아세트산에틸-헥산으로 세정하여 표제 화합물 35 mg을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.23(ddd, 1H), 7.47-7.60(m, 8H), 7.70-7.80(m, 2H), 7.95-8.00(m, 2H), 8.12(d, 1H), 8.57-8.61(m, 1H), 9.28(d, 1H), 9.35(br s, 1H).

<873> 실시예 170<874> 3-벤질아미노-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<875> 3-아미노-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 40 mg과 수소화나트륨 10 mg을 툴루엔 1 mL에 첨가하고, 70°C에서 염화벤질 30 mg을 점적하여 첨가하였다. 30분간 교반한 후, 추가 1시간 동안 가열 환류시켰다. 반응액을 실온까지 방냉 후, 아세트산에틸로 희석하여 물, 포화 식염수로 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, NH 실리카겔 크로마토그래피(아세트산에틸-헥산계)로 정제하여 표제 화합물 13 mg을 얻었다.

<876> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.48(d, 2H), 5.60(br t, 1H), 6.86(d, 1H), 7.15(ddd, 1H), 7.26-7.32(m, 1H), 7.34-7.40(m, 2H), 7.40-7.56(m, 9H), 7.66(ddd, 1H), 8.55-8.58(m, 1H).

<877> 실시예 171<878> 3-(2-시아노페닐)-1-사이클로펜틸-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<879> 3-브로모-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 2.00 g을 원료로 하고, 브로모사이클로펜탄 5.94 g과 탄산칼륨 5.50 g을 이용하는 통상의 방법에 의해 N-알킬화하여, 3-브로모-1-사이클로펜틸-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 506 mg을 얻고, 150 mg으로부터 실시예 32에 준하여 표제 화합물 120 mg을 얻었다.

<880> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.73-2.02(m, 6H), 2.23-2.35(m, 2H), 5.37(quintet, 1H), 7.20(ddd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.57(d, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.70-7.79(m, 3H), 8.11(d, 1H), 8.36(d, 1H), 8.59-8.63(m, 1H).

<881> 실시예 172<882> 1-{3-[1-(벤질옥시카르보닐)페페리딘-4-일옥시]페닐}-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<883> 참고예 6에 따라 합성된 3-브로모-1-(3-메톡시페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 1.02 g으로부터 실시예 18에 따라 3-브로모-1-(3-하이드록시페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 0.99 g을 얻었다. 이것을 테트라하이드로퓨란 30 mL과 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 용해시키고, 트리페닐포스핀 1.52 g, N-벤질옥시카르보닐-4-페페리디놀 1.36 g을 첨가하고, 빙냉 하에 디에틸아조디카르복실레이트 40% 툴루엔 용액 2.52 g을 점적하여 첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸-헥산)로 정제하여 1-{3-[N-(벤질옥시카르보닐)페페리딘-4-일옥시]페닐}-3-브로모-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 0.98 g을 얻었다. 또, 이 화합물로부터 실시예 32에 따라 표제 화합물 0.85 g을 얻었다.

<884> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.73-1.87(m, 2H), 1.88-2.02(m, 2H), 3.43-3.52(m, 2H), 3.70-3.80(m, 2H), 4.50-4.58(m, 1H), 5.14(s, 2H), 6.98-7.02(m, 1H), 7.06-7.11(m, 2H), 7.22(dd, 1H), 7.30-7.38(m, 5H), 7.40-7.49(m, 2H), 7.60(ddd, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.72-7.80(m, 3H), 8.29(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.58-8.61(m, 1H).

<885> 실시예 173<886> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜 1-옥사이드)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<887> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 1.00 g을 클로로포름 30 mL에 용해한 후, 60% 메타-클로로파렌조산 0.99 g을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하고, 60% 메타-클로로파렌조산 1.00 g을 첨가하고 3시간 동안 교반하였다. 반응액에 1N 수산화나트륨 수용액 50 mL을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하여, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸-디에틸에테르로부터 재결정하여 표제 화합물 0.46 g을 얻었다.

<888> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.21-7.27(m, 1H), 7.36(dt, 1H), 7.43-7.48(m, 2H), 7.50-7.54(m, 4H), 7.61(dd, 1H), 7.63(dt, 1H), 7.78(dd, 1H), 7.81-7.85(m, 1H), 8.10(d, 1H), 8.21(dd, 1H), 8.83(d, 1H).

<889> *실시예 174

3-페닐아미노-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<890> 3-브로모-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 53 mg과 아닐린 23 mg을 톨루엔 10 mL에 용해시켜 아세트산 팔라듐 2 mg, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 7 mg, 나트륨 tert-부톡사이드 23 mg을 첨가하고, 110°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각한 후, 실리카겔 여과하고, 에테르로 세정하여, 여과액을 감압 하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(NH 실리카)(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 표제 화합물 47 mg을 얻었다.

<892> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.06(tt, 1H), 7.15-7.19(m, 2H), 7.29-7.31(m, 2H), 7.38(tt, 2H), 7.43-7.56(m, 5H), 7.67(d, 1H), 7.69(td, 1H), 7.75(d, 1H), 8.58(ddd, 1H).

<893> ESI-질량; 340 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

실시예 1753-페녹시-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<896> 3-브로모-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 100 mg과 페놀 58 mg을 디메틸포름아미드 10 mL에 용해시키고, 탄산칼륨 84 mg, 요오드화구리6 mg를 첨가하고, 150°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각한 후, 암모니아수를 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 표제 화합물 66 mg을 얻었다.

<897> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.13-7.19(m, 3H), 7.26-7.27(m, 2H), 7.36-7.54(m, 7H), 7.60-7.61(m, 1H), 7.66-7.71(m, 1H), 8.03-8.04(m, 1H), 8.54-8.57(m, 1H).

<898> ESI-질량; 341 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

실시예 1763-(1-아다만틸아미노)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<901> 3-브로모-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 27 mg과 1-아다만틸아민 130 mg을 디메틸포름아미드 10 mL에 용해시키고, 수소화나트륨 20 mg을 첨가한 뒤, 질소 분위기 하의 130°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각한 후, 포화염화암모늄수용액과 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 표제 화합물 3 mg을 얻었다.

<902> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.19-2.29(m, 16H), 7.06-7.33(m, 3H), 7.34-7.61(m, 5H), 7.66-7.69(m, 1H), 8.08-8.11(m, 2H).

<903> ESI-질량; 398 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

실시예 1773-[4-(2-시아노페닐)피페라진-1-일]-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<906> 3-브로모-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 29 mg과 1-(2-시아노페닐)피페라진 200 mg에 용해시켜 130°C에서 72시간 동안 가열하였다. 반응액을 실온까지 냉각한 후, 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 표제 화합물 8 mg을 얻었다.

<907> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.20-3.22(m, 4H), 3.50-3.56(m, 4H), 7.00-7.13(m, 3H), 7.32-7.61(m, 10H), 7.79-7.84(m, 2H).

<908> ESI-질량; 434 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

<909> 실시예 178<910> 3-(1-아다만틸)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<911> 3-브로모-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 40 mg을 테트라하이드로퓨란 10 mL에 용해시키고, [1,1-비스(디페닐포스파노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 5 mg과 요오드화구리(I) 1.2 mg를 첨가하고, 질소 분위기 하의 실온에서 교반하면서 1-아다만틸징크브로마이드(0.5M 테트라하이드로퓨란 용액) 0.4 mL을 점적하여 첨가하였다. 질소 분위기 하의 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후, 암모니아수를 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여, 표제 화합물을 12 mg을 얻었다.

<912> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.44-2.19(m, 15H), 7.13(ddd, 1H), 7.31-7.55(m, 6H), 7.66(td, 1H), 7.93(d, 1H), 8.05(d, 1H), 8.55-8.58(m, 1H).

<913> ESI-질량; 383[M⁺ + H]

<914> 실시예 179<915> 3-(1,1-디사이클로헥실-1-하이드록시메틸)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<916> 3-메톡시카르보닐-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 13 mg을 테트라하이드로퓨란 20 mL에 용해시켜 질소 분위기 하에서 빙냉 교반하면서 사이클로헥실 마그네슘클로라이드(2.0M-디에틸에테르용액) 0.05 mL을 점적하여 첨가하였다. 실온까지 온도를 상승하면서 3시간 동안 교반한 후, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하여, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 표제 화합물 8 mg을 얻었다.

<917> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 0.89-1.84(m, 20H), 2.72-2.90(m, 2H), 7.12-7.06(m, 1H), 7.25-7.49(m, 8H), 7.59-7.68(m, 1H), 8.50-8.54(m, 1H).

<918> ESI-질량; 443[M⁺ + H]

<919> 실시예 180<920> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(1-벤질-1,2,3,6-테트라하이드로페리딘-5-일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<921> 3-브로모-5-(2-페리딜)-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 718 mg 아세토니트릴 40 mL에 용해시켜 벤질브로마이드 383 mg를 첨가하고, 70°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 벤질브로마이드 383 mg를 추가 첨가하고, 70 °C에서 2일 밤 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 감압 하에 농축하고, 잔류물을 메탄올 30 mL에 용해시키고, 0°C에서 냉각 교반하였다. 수소화붕소나트륨 265 mg을 첨가하고, 0°C에서 실온까지 온도를 상승하면서 하룻밤 동안 교반하였다. 물을 첨가하여, 감압 하에 용매를 제거하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 3-브로모-5-(2-페리딜)-1-(1-벤질-1,2,3,6-테트라하이드로페리딘-5-일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 550 mg을 얻었다. 이 중 270 mg을 디메틸포름아미드 20 mL에 용해시켜 2-(2-시아노페닐)-1,3,2-디옥사보리네이트 179 mg, 탄산세슘 313 mg, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 15 mg을 첨가하고, 120°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 표제 화합물 174 mg을 얻었다.

<922> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.40(m, 2H), 2.70(t, 2H), 3.43(d, 2H), 3.68(s, 2H), 6.05(t, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.24(m, 1H), 7.30(t, 2H), 7.36(d, 2H), 7.44(t, 1H), 7.54(d, 1H), 7.63(t, 1H), 7.70-7.77(m, 3H), 8.19(d, 1H), 8.23(d, 1H), 8.60(dd, 1H).

<923> 실시예 181

3-(2-시아노페닐)-5-페닐아미노카르보닐-1-페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온

<924> 3-(2-시아노페닐)-5-(메톡시카르보닐)-1-페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온의 에스테르기를 가수분해하여 얻어진 카르복시산염 41 mg를 디클로로메탄 5 mL에 용해시키고, 냉장 하에 옥살릴클로라이드 25 mg 디클로로메탄 용액을 적하하고, 촉매량의 디메틸포름아미드를 첨가하여, 질소 분위기 하의 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고, 디클로로메탄에 용해하였다. 이 용액을 냉장 하에 아닐린 13 mg과 트리에틸아민 0.03 mL의 디클로로메탄 용액에 점적하여 첨가하였다. 실온까지 온도를 상승시키고, 질소 분위기 하에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액을 냉장 하에 포화탄산수소나트륨 수용액에 붓고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 백색 결정의 표제 화합물 11 mg을 얻었다.

<926> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.15(tt, 1H), 7.33-7.39(m, 2H), 7.55-7.42(m, 6H), 7.56-7.60(m, 2H), 7.65(td, 1H), 7.73-7.79(m, 2H), 7.85(brs, 1H), 8.06(d, 1H), 8.25(d, 1H).

실시예 1823-(2-시아노페닐)-5-(1-페닐벤즈이미다졸-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온

<929> 3-(2-시아노페닐)-5-(메톡시카르보닐)-1-페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온의 에스테르기를 가수분해하여 얻어진 카르복시산염 24 mg를 디클로로메탄 20 mL에 용해시키고, 냉장 하에 옥살릴클로라이드 16 mg의 디클로로메탄 용액을 적하하고, 촉매량의 디메틸포름아미드를 첨가하고, 질소 분위기 하의 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고, 디클로로메탄에 용해하였다. 이 용액을, 냉장 하에 N-페닐-1,2-페닐렌디아민 21 mg의 디클로로메탄 용액에 점적하여 첨가하였다. 실온까지 온도를 상승시키고, 질소 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반하였다. 디클로로메탄을 감압 하에 제거하고, 아세트산 10 mL을 첨가하고, 100°C에서 5시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 아세트산을 감압 하에 제거하여, 반응액을 냉장 하에 포화탄산수소나트륨 수용액에 붓고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 백색 결정의 표제 화합물 18 mg을 얻었다.

<930> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.19-7.30(m, 4H), 7.33-7.37(m, 1H), 7.39-7.43(m, 4H), 7.44-7.45(m, 1H), 7.46-7.47(m, 1H), 7.55-7.61(m, 3H), 7.61-7.66(m, 2H), 7.68(d, 1H), 7.71(dd, 1H), 7.81-7.84(m, 1H), 7.87(d, 1H).

<931> ESI-질량; 465[M⁺ + H]

실시예 1833-(2-클로로페닐)-5-(벤조티아졸릴)-1-페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온

<934> 3-브로모-5-(메톡시카르보닐)-1-페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온과 2-클로로페닐 보론산으로부터 참고예 3에 준하여 합성된 3-(2-클로로페닐)-5-(메톡시카르보닐)-1-페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온의 에스테르기를 가수분해하여 얻어진 카르복시산염 19 mg를 디클로로메탄 20 mL에 용해시키고, 냉장 하에 옥살릴클로라이드 11 mg의 디클로로메탄 용액을 적하하여, 촉매량의 디메틸포름아미드를 첨가하고, 질소 분위기 하의 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고, 디클로로메탄에 용해시켰다. 이 용액을 냉장 하에 2-아미노벤조티올 22 mg의 디클로로메탄 용액에 점적하여 첨가하였다. 실온까지 온도를 상승시키고, 디클로로메탄을 감압 하에 제거하여, 폴리인산 1 mL을 첨가하고, 180°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응액을 냉장 하에 1N 수산화나트륨 수용액과 포화 탄산수소나트륨 수용액을 이용하여 중화하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하여, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 백색 결정의 표제 화합물 4 mg을 얻었다.

<935> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.32-7.35(m, 2H), 7.37-7.41(m, 1H), 7.46-7.51(m, 4H), 7.51-7.55(m, 4H), 7.87-7.89(m, 1H), 8.00(d, 1H), 8.14(d, 1H), 8.42(d, 1H).

<936> ESI-질량; 415[M⁺ + H]

<937>

실시예 184

<938>

3-(2-클로로페닐)-5-(2-벤조옥사졸립)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온

<939>

3-브로모-5-(메톡시카르보닐)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온과 2-클로로페닐 보론산으로부터 참고예 3의 합성법에 준하여 합성된 3-(2-클로로페닐)-5-(메톡시카르보닐)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온의 에스테르기를 가수분해하여 얻어진 카르복시산염 19 mg를 디클로로메탄 20 mL에 용해시키고, 빙냉 하에 옥살릴클로라이드 11 mg의 디클로로메탄 용액을 적하한 뒤, 촉매량의 디메틸포름아미드를 첨가하고, 질소 분위기 하의 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고, 디클로로메탄에 용해하였다. 이 용액을 빙냉 하에 2-아미노페놀 19 mg의 디클로로메탄 용액에 점적하여 첨가하였다. 실온까지 온도를 상승시키고, 디클로로메탄을 감압 하에 제거한 뒤, 폴리인산 1 mL을 첨가하고, 180°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응액을 빙냉 하에 1N 수산화나트륨 수용액과 포화 탄산수소나트륨 수용액을 이용하여 중화하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 백색 결정의 표제 화합물 3 mg을 얻었다.

<940>

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.31-7.38(m, 4H), 7.45-7.57(m, 8H), 7.69-7.71(m, 1H), 8.29(d, 1H), 8.49(d, 1H).

<941>

ESI-질량: 399[M⁺ + H]

<942>

실시예 185

<943>

3-(2-클로로페닐)-5-페녹시메틸-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온

<944>

*3-(2-클로로페닐)-5-하이드록시메틸-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온 24 mg을 테트라하이드로프uran 10 mL에 용해시키고, 페놀 9.4 mg, 트리페닐포스핀폴리머 (3 mmol/g 레진) 33 mg, 1,1'-아조비스(N,N-디메틸포름아미드) 17 mg를 첨가하고, 60°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 또한, 트리페닐포스핀폴리머(3 mmol/g 레진) 50 mg, 1,1'-아조비스(N,N-디메틸포름아미드) 30 mg를 첨가하고, 60°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 아세트산에틸을 첨가하고, 셀라이트 여과를 통해 트리페닐포스핀폴리머를 제거하고, 여과액을 물 및 1N 수산화나트륨 수용액으로 세정하여, 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 표제 화합물 12 mg을 얻었다.

<945>

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.87(s, 2H), 6.97(dd, 2H), 7.01(dd, 1H), 7.26-7.34(m, 4H), 7.40-7.51(m, 7H), 7.54-7.56(m, 1H), 7.60(d, 1H).

<946>

ESI-질량: 388[M⁺ + H]

<947>

실시예 186

<948>

3-(2-시아노페닐)-5-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온

<949>

3-브로모-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온 99 mg 아세토니트릴 10 mL에 용해시켜 벤젠술폰산메틸 2 mL을 첨가하고, 100°C에서 2밤 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 감압 하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 메탄올 10 mL에 용해시켜 0°C에서 냉각 교반하였다. 수소화붕소나트륨 1 g을 5시간에 걸쳐 5회 첨가하였다. 또, 0°C에서 하룻밤 동안 교반한 후, 감압 하에 용매를 제거하고, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하여, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 3-브로모-5-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온 107 mg을 얻었다. 이것을 디메틸포름아미드 10 mL에 용해시켜 2-(2-시아노페닐)-1,3,2-디옥사보리네이트 81 mg, 탄산세슘 142 mg, 테트라카스트리페닐포스핀 팔라듐 7 mg을 첨가하고, 질소 분위기 하의 140°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 표제 화합물 41 mg을 얻었다.

<950> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.26(s, 3H), 2.30–2.50(m, 1H), 2.90–2.98(m, 1H), 3.15(dd, 1H), 3.31–3.40(m, 1H), 3.85(t, 1H), 5.72–5.78(m, 1H), 5.79–5.85(m, 1H), 7.40(d, 1H), 7.40–7.57(m, 5H), 7.60(td, 1H), 7.64–7.70(m, 1H), 7.72–7.73(m, 1H), 7.74–7.75(m, 1H), 7.76(d, 1H).

실시예 187

3-(2-페리딜에테닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<953> 3-브로모-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 23 mg을 아세토니트릴 20 mL에 용해시키고, 아세트산 팔라듐 0.2 mg, 트리-o-트릴포스핀 4.3 mg, 트리에틸아민 0.04 mL을 첨가하고, 질소 분위기 하의 110°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 2-비닐페리딘 9.2 mg을 첨가하고, 질소 분위기 하의 110°C에서 5시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응액을 물에 붓고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 표제 화합물 2 mg을 얻었다.

<954> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.12–7.16(m, 1H), 7.18–7.23(m, 1H), 7.36(d, 1H), 7.44–7.51(m, 3H), 7.51–7.55(m, 2H), 7.57–7.60(m, 1H), 7.64(dt, 1H), 7.70–7.79(m, 1H), 7.78–7.82(m, 1H), 8.03–8.07(m, 1H), 8.24(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.57–8.63(m, 2H).

<955> ESI-질량; 352[M⁺ + H]

실시예 188

3-(4-클로로페닐티오)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<958> 3-브로모-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 25 mg을 디메틸포름아미드 20 mL에 용해시키고, 수산화나트륨 3 mg, 요오드화구리 2 mg를 첨가하고, 질소 분위기 하의 150°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응액을 물에 붓고, 암모니아수를 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하여, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 표제 화합물 8 mg을 얻었다.

<959> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.17(ddd, 1H), 7.30(d, 1H), 7.39–7.56(m, 9H), 7.61(d, 1H), 7.67(td, 1H), 8.08(d, 1H), 8.52–8.54(m, 1H).

<960> ESI-질량; 391[M⁺ + H]

실시예 189

3-(2-클로로페닐)-5-사이클로헥실-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<963> 5-브로모-1-페닐-3-요오도-1,2-디하이드로페리딘-2-온과 2-클로로페닐 보론산으로부터 참고예 3의 합성법에 준하여 얻어진 5-브로모-3-(2-클로로페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 30 mg을 테트라하이드로퓨란 20 mL에 용해시키고, 염화[1,3-비스(디페닐포스피노)프로판]니켈(II) 1 mg을 첨가하고, 질소 분위기 하에서 교반하면서, 사이클로헥실마그네슘(2.0M 에테르 용액) 0.1 mL을 점적하여 첨가하였다. 질소 분위기 하의 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후, 1시간 동안 가열 환류시켰다. 실온까지 냉각하고, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하여, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올계)로 정제하여 표제 화합물 6 mg을 얻었다.

<964> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.15–1.47(m, 5H), 1.53–1.93(m, 5H), 2.35(m, 1H), 6.99–7.34(m, 3H), 7.36–7.60(m, 8H).

<965> ESI-질량; 364[M⁺ + H]

실시예 190

3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<968> 3-메톡시카르보닐-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온의 에스테르기를 통상의 방법에 따라 탈보호하여 얻어진 카르복시산염 25 mg를 디클로로메탄 20 mL에 용해시키고, 냉장 하에 옥살릴클로라이드 16 mg의 디클로로메탄 용액을 적하한 뒤, 촉매량의 디메틸포름아미드를 첨가하고, 질소 분위기 하의 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고, 디클로로메탄을 첨가하였다. 이 용액을 냉장 하에 o-페닐렌디아민 17 mg의 디클로로메탄 용액에 점적하여 첨가하였다. 실온까지 온도를 상승시키고, 질소 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반하였다. 디클로로메탄을 감압 하에 제거하고, 메탄올을 첨가한 뒤, 5시간 동안 가열 환류시켰다. 실온까지 냉각한 후, 반응액을 냉장 포화 탄산수소나트륨 수용액에 끊고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하여, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 백색 결정의 표제 화합물을 1.3 mg을 얻었다.

<969> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.10-7.94(m, 13H), 8.57(d, 1H), 8.60(m, 1H), 9.43(d, 1H).

<970> ESI-질량; 365[M⁺ + H]

실시예 191

3-(2-페리돈-1-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<973> 3-브로모-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 40 mg과 2-하이드록시페리딘 23 mg을 디메틸포름아미드 10 mL에 용해시켜 탄산칼륨 34 mg, 요오드화구리 3 mg를 첨가하고, 140°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각한 후, 암모니아수를 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(NH 실리카)(클로로포름-메탄올계)로 정제하여 표제 화합물 10 mg을 얻었다.

<974> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.24(td, 1H), 6.69(dd, 1H), 7.22(dd, 1H), 7.37-7.42(m, 2H), 7.45-7.57(m, 6H), 7.73(td, 1H), 8.33(d, 1H), 8.36(d, 1H), 8.58-8.60(m, 1H).

실시예 192

3-사이클로헥실-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<977> 3-브로모-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 34 mg을 테트라하이드로퓨란 10 mL에 용해시키고, 염화[1,3-비스(디페닐포스피노)프로판]니켈(II) 1 mg을 첨가하고, 질소 분위기 하에서 교반하면서, 사이클로헥실마그네슘클로라이드 (2.0M 에테르 용액) 0.1 mL을 점적하여 첨가하였다. 질소 분위기 하의 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 72시간 동안 가열 환류시켰다. 실온까지 냉각하고, 물을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올계)로 정제하여 표제 화합물 5 mg을 얻었다.

<978> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.22-1.52(m, 5H), 1.73-1.80(m, 1H), 1.81-1.89(m, 2H), 1.97-2.04(m, 2H), 2.90-2.99(m, 1H), 7.18(ddd, 1H), 7.53-7.55(m, 6H), 7.71(td, 1H), 7.78(dd, 1H), 8.04(d, 1H), 8.59(ddd, 1H).

실시예 193

3-[2-(5-페닐-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<981> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 53 mg을 20% 함수 에탄올 10 mL에 용해시키고, 염산하이드록실아민 19 mg과 아세트산나트륨 17 mg을 첨가하고, 24시간 동안 가열 환류시켰다. 또한, 염산하이드록실아민 19 mg과 아세트산나트륨 17 mg을 첨가하고, 36시간 동안 가열 환류시켰다. 실온까지 냉각한 후, 감압 하에 농축하고, 석출하여 나오는 결정을 물로 세정한 뒤, 건조하여 아미드옥심체 50 mg를 여과 채취하였다. 이중 20 mg을 틀루엔 4 mL에 용해시키고, 무수 아세트산 16 mg을 첨가한 뒤, 96시간 동안 가열 환류시켰다. 실온까지 냉각한 후, 냉장 하에 탄산칼륨으로 중화하고, 아세트산에틸로 추출한 후, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 표제 화합물 4 mg을 얻었다.

<982> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.56(s, 3H), 7.18(ddd, 1H), 7.38-7.59(m, 8H), 7.72(ddd, 1H), 7.71(ddd,

1H), 8.08(ddd, 1H), 8.11(d, 1H), 8.27(d, 1H), 8.58(ddd, 1H).

<983> ESI-질량: 410[M⁺ + H]

<984> 상기 실시예 1과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법에 따라 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 194

3-(2-시아노페닐)-5-(1-메틸피라졸-4-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<987> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 4.01(s, 3H), 7.46–7.56(m, 8H), 7.62–7.68(m, 3H), 7.78–7.81(m, 2H).

실시예 195

3-(2-시아노페닐)-5-(6-메틸페리딘-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<990> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.56(s, 3H), 7.07(d, 1H), 7.40–7.66(m, 9H), 7.76–7.80(m, 2H), 8.28(d, 1H), 8.30(d, 1H).

실시예 196

3-(2-시아노페닐)-5-(5-메틸페리딘-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<993> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.36(s, 3H), 7.42–7.56(m, 8H), 7.63(dt, 1H), 7.76–7.80(m, 2H), 8.26(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.41–8.42(m, 1H).

실시예 197

3-(2-시아노페닐)-5-(4-메틸페리딘-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<996> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.36(s, 1H), 7.43–7.57(m, 8H), 7.63(dt, 1H), 7.77–7.80(m, 2H), 8.27(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.41–8.42(m, 1H).

실시예 198

3-(2-시아노페닐)-5-(3-하이드록시페리딘-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<999> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.20(dd, 1H), 7.31(dd, 1H), 7.51–7.60(m, 6H), 7.68(dd, 1H), 7.75(dt, 1H), 7.83(dd, 1H), 8.11(dd, 1H), 8.51(d, 1H), 8.55(d, 1H).

실시예 199

3-(2-시아노페닐)-1-페닐-5-(2-피라질)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1002> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.46–7.57(m, 6H), 7.66(dt, 1H), 7.75–7.81(m, 2H), 8.33(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.50(d, 1H), 8.55(dd, 1H), 8.93(d, 1H).

*실시예 200

3-(2-시아노페닐)-5-(2-메톡시페리딘-5-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1005> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.69(s, 3H), 6.67(d, 1H), 7.18(d, 1H), 7.44–7.66(m, 8H), 7.78–7.81(m, 2H), 8.27(d, 1H), 8.34(d, 1H).

실시예 201

3-(2-시아노페닐)-1-페닐-5-(2-티아조일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1008> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.31(d, 1H), 7.45–7.56(m, 6H), 7.65(dt, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.77–7.80(m, 2H), 8.18(d, 1H), 8.25(d, 1H).

<1009> 실시예 202<1010> 3-(2-시아노페닐)-1-페닐-5-(4-파리미딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온<1011> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.46–7.59(m, 7H), 7.66(dt, 1H), 7.76–7.81(m, 2H), 8.31(d, 1H), 8.56(d, 1H), 8.74(d, 1H), 9.16(d, 1H).<1012> 실시예 203<1013> 3-(2-시아노페닐)-1-페닐-5-(5-파리미딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온<1014> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.47–7.58(m, 6H), 7.66(dt, 1H), 7.75(d, 1H), 7.78–7.81(m, 2H), 7.92(d, 1H), 8.92(s, 2H), 9.22(s, 1H).<1015> 실시예 204<1016> 3-(2-시아노페닐)-1-페닐-5-(3-파리다질)-1,2-디하이드로페리딘-2-온<1017> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.46–7.56(m, 7H), 7.66(dt, 1H), 7.77–7.83(m, 3H), 8.32(d, 1H), 8.54(d, 1H), 9.15(dd, 1H).<1018> 실시예 205<1019> 3-(2-시아노페닐)-1-페닐-5-(4-파리다질)-1,2-디하이드로페리딘-2-온<1020> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.48–7.61(m, 7H), 7.67(dt, 1H), 7.79–7.83(m, 2H), 7.92(d, 1H), 8.00(d, 1H), 9.23(dd, 1H), 9.40(dd, 1H).<1021> 실시예 206<1022> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-메톡시페리딘-6-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온<1023> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.96(s, 3H), 6.67(dd, 1H), 7.18(dd, 1H), 7.44–7.66(m, 8H), 7.77–7.81(m, 2H), 8.27(d, 1H), 8.33(d, 1H).<1024> 실시예 207<1025> 3-(2-시아노페닐)-1-페닐-5-(티아졸-4-일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온<1026> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.46–7.57(m, 6H), 7.66(ddd, 1H), 7.72–7.81(m, 3H), 7.87(d, 1H), 7.97(s, 1H), 8.76(s, 1H).<1027> 실시예 208<1028> 3-(2-시아노페닐)-5-(3-옥소-1-사이클로헥센-1-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온<1029> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.12–2.19(m, 2H), 2.46–2.50(m, 2H), 2.65–2.69(m, 2H), 6.36(s, 1H), 7.45–7.57(m, 6H), 7.62–7.70(m, 2H), 7.76–7.79(m, 2H), 7.88(d, 1H).<1030> 실시예 209<1031> 3-(2-시아노페닐)-5-(5,6-디하이드로-1,4-디옥신-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온<1032> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.12–4.14(m, 2H), 4.21–4.23(m, 2H), 7.42–7.78(m, 12H).<1033> 실시예 210<1034> 3-(2-시아노페닐)-5-(1-나프틸)-1-(3-파리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온<1035> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.41–7.67(m, 9H), 7.55–7.83(m, 2H), 7.88–7.94(m, 2H), 8.02(ddd, 1H),

8.11(d, 1H), 8.70(d, 1H), 8.83(d, 1H).

<1036> ESI-질량; 400[M⁺ + H]

실시예 211

3-(2-시아노페닐)-5-(2-나프틸)-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1039> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.44-7.58(m, 4H), 7.61-7.70(m, 3H), 7.78-7.82(m, 2H), 7.83-7.90(m, 2H), 7.92(d, 1H), 7.95-7.96(m, 1H), 8.00(ddd, 1H), 8.12(d, 1H), 8.72(dd, 1H), 8.83(d, 1H).

<1040> ESI-질량; 400[M⁺ + H]

실시예 212

3-(2-시아노페닐)-5-(8-퀴놀리닐)-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1043> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.43-7.50(m, 3H), 7.60-7.69(m, 2H), 7.77(m, 1H), 7.81-7.87(m, 2H), 8.03-8.10(m, 2H), 8.18(d, 1H), 8.23(dd, 1H), 8.68-8.72(m, 2H), 8.87(d, 1H), 8.98(dd, 1H).

<1044> ESI-질량; 401[M⁺ + H]

실시예 213

3-(2-시아노페닐)-5-(3-페리딜)-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1047> ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ (ppm) 7.45-7.51(m, 1H), 7.59(ddd, 1H), 7.64(dd, 1H), 7.75-7.82(m, 2H), 7.94(d, 1H), 8.10(ddd, 1H), 8.15-8.20(m, 1H), 8.28(d, 1H), 8.39-8.41(m, 1H), 8.53-8.56(m, 1H), 8.69(dd, 1H), 8.84(d, 1H), 8.98-8.90(m, 1H).

<1048> ESI-질량; 351[M⁺ + H]

실시예 214

5-[(1-벤젠솔포닐)인돌-2-일]-3-(2-시아노페닐)-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1051> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 6.70(d, 1H), 7.23-7.43(m, 4H), 7.45-7.56(m, 5H), 7.65(d, 1H), 7.68(td, 2H), 7.78(td, 2H), 7.83(d, 1H), 8.02(ddd, 1H), 8.30(dd, 1H), 8.72(dd, 1H), 8.79(d, 1H).

<1052> ESI-질량; 529[M⁺ + H]

<1053> 상기 실시예 2와 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법에 따라 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 215

1-(4-아미노페닐)-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1056> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.86(brs, 1H), 6.76(td, 2H), 7.20(ddd, 1H), 7.28(td, 2H), 7.44(dt, 1H), 7.60(td, 1H), 7.64(dd, 1H), 7.71-7.80(m, 3H), 8.28(d, 1H), 8.29(d, 1H), 8.60(ddd, 1H).

실시예 216

5-(3-아미노페리딘-2-일)-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1059> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 4.05(brs, 2H), 7.07-7.08(m, 2H), 7.42-7.47(m, 2H), 7.51-7.53(m, 4H), 7.62(ddd, 1H), 7.75-7.78(m, 1H), 7.79-7.82(m, 1H), 7.99(dd, 1H), 8.06(dd, 1H), 8.15(dd, 1H).

실시예 217

5-(5-아미노페리딘-2-일)-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

- <1062> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.77(brs, 2H), 7.04(dd, 1H), 7.39–7.52(m, 7H), 7.60–7.64(m, 1H), 7.76–7.80(m, 2H), 8.08(dd, 1H), 8.13(d, 1H), 8.22(d, 1H).
- <1063> 실시예 218
- <1064> 1-(3-아미노페닐)-3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리미딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1065> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.85(brs, 2H), 6.76(ddd, 1H), 6.84(t, 1H), 6.86(ddd, 1H), 7.14(t, 1H), 7.27–7.31(m, 1H), 7.45(dt, 1H), 7.63(dt, 1H), 7.71–7.78(m, 2H), 8.69–8.71(m, 3H), 8.75(d, 1H).
- <1066> 실시예 219
- <1067> 3-(2-아미노페닐)-1-페닐-5-(2-피리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1068> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 7.23–7.37(m, 3H), 7.40–7.47(m, 1H), 7.47–7.56(m, 2H), 7.56–7.66(m, 5H), 7.88(ddd, 1H), 8.08(d, 1H), 8.46(d, 1H), 8.58(d, 1H), 8.59–8.64(m, 1H).
- <1069> 실시예 220
- <1070> 3-(3-아미노페닐)-1-페닐-5-(2-피리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1071> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.70(br s, 2H), 6.68–6.72(m, 1H), 7.13–7.26(m, 3H), 7.42–7.56(m, 5H), 7.56–7.60(m, 1H), 7.64–7.76(m, 2H), 8.22(s, 2H), 8.58–8.61(m, 1H).
- <1072> 실시예 221
- <1073> 3-(4-아미노페닐)-1-페닐-5-(2-피리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1074> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.77(br s, 2H), 6.70–6.76(m, 2H), 7.17–7.21(m, 1H), 7.42–7.60(m, 6H), 7.64–7.75(m, 3H), 8.15(s, 2H), 8.58–8.61(m, 1H).
- <1075> 실시예 222
- <1076> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-(2-아미노톨루엔-4-일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1077> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.21(s, 3H), 3.76(s, 2H), 6.78–6.83(m, 2H), 7.17(d, 1H), 7.20(ddd, 1H), 7.44(td, 1H), 7.58(d, 1H), 7.63(td, 1H), 7.73(td, 1H), 7.78(td, 2H), 8.29(s, 2H), 8.59(ddd, 1H).
- <1078> ESI-질량: $379[\text{M}^+ + \text{H}]$
- <1079> 상기 실시예 3과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법에 따라 이하의 화합물을 합성하였다.
- <1080> 실시예 223
- <1081> 3-벤제슬포닐아미노-1-페닐-5-(2-피리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1082> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22(ddd, 1H), 7.31–7.33(m, 2H), 7.44–7.60(m, 7H), 7.76(dt, 1H), 7.92–7.95(m, 2H), 7.97(d, 1H), 8.21(d, 1H), 8.56–8.58(m, 1H).
- <1083> 실시예 224
- <1084> 3-(2-시아노페닐)-5-벤제슬포닐아미노-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1085> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.26–7.27(m, 1H), 7.30–7.33(m, 2H), 7.41–7.65(m, 10H), 7.70–7.73(m, 1H), 7.83–7.86(m, 2H).
- <1086> 실시예 225
- <1087> 3-(2-시아노페닐)-5-[(3-메탄슬포닐아미노)페리딘-2-일]-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1088> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.40(s, 3H), 7.43–7.48(m, 4H), 7.50–7.54(m, 4H), 7.64–7.66(m, 2H), 7.74(dd, 1H), 7.95(d, 1H), 8.20(d, 1H), 8.77(dd, 1H).

실시예 226

3-[2-(메틸슬포닐아미노)페닐]-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1091> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.96(s, 3H), 7.25(ddd, 1H), 7.30–7.35(m, 1H), 7.43–7.63(m, 9H), 7.76(ddd, 1H), 8.30(br s, 1H), 8.33(d, 1H), 8.39(d, 1H), 8.60–8.64(m, 1H).

실시예 227

3-[4-(메탄슬포닐아미노)페닐]-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1094> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.01(s, 3H), 6.57(br s, 1H), 7.20–7.28(m, 3H), 7.45–7.61(m, 6H), 7.77(ddd, 1H), 7.79–7.85(m, 2H), 8.22(d, 1H), 8.24(d, 1H), 8.60–8.64(m, 1H).

실시예 228

3-[3-(메탄슬포닐아미노)페닐]-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1097> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.92(s, 3H), 6.98(br s, 1H), 7.20–7.32(m, 2H), 7.36–7.61(m, 8H), 7.69–7.78(m, 2H), 8.22(d, 1H), 8.26(d, 1H), 8.59–8.63(m, 1H).

<1098> 상기 실시예 11과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 229

5-[(6-아세틸아미노)페리딘-2-일]-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1101> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.22(s, 3H), 7.33(dd, 1H), 7.44–7.80(m, 10H), 7.85(d, 1H), 8.08–8.12(m, 1H), 8.24(d, 1H), 8.28(d, 1H).

실시예 230

3-[2-(아세틸아미노)페닐]-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1104> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 1.96(s, 3H), 7.19–7.26(m, 1H), 7.30(ddd, 1H), 7.34–7.40(m, 1H), 7.40–7.46(m, 1H), 7.48–7.56(m, 1H), 7.56–7.64(m, 4H), 7.72(d, 1H), 7.83(ddd, 1H), 8.01(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.50(d, 1H), 8.57–8.61(m, 1H), 9.16(br s, 1H).

실시예 231

3-[2-(디아세틸아미노)페닐]-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1107> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.28(s, 6H), 7.18(ddd, 1H), 7.23–7.27(m, 1H), 7.42–7.60(m, 9H), 7.71(ddd, 1H), 7.95(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.54–8.58(m, 1H).

실시예 232

3-[3-(아세틸아미노)페닐]-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1110> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.11(s, 3H), 7.19–7.23(m, 1H), 7.34–7.40(m, 1H), 7.42–7.56(m, 6H), 7.60(d, 1H), 7.64–7.77(m, 3H), 7.83–7.87(m, 1H), 8.24(d, 1H), 8.26(d, 1H), 8.58–8.62(m, 1H).

실시예 233

3-[4-(아세틸아미노)페닐]-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1113> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.15(s, 3H), 7.21(ddd, 1H), 7.34(br s, 1H), 7.44–7.57(m, 8H), 7.59(ddd, 1H), 7.74(ddd, 1H), 7.80(d, 1H), 8.21(s, 2H), 8.59–8.62(m, 1H).

<1114> 상기 실시예 12과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법에 따라 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 234

3-(4-디메틸아미노페닐)-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1117> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.00(s, 6H), 6.75–6.80(m, 2H), 7.19(ddd, 1H), 7.41–7.54(m, 5H), 7.57–7.60(m, 1H), 7.73(ddd, 1H), 7.76–7.81(m, 2H), 8.14–8.17(m, 2H), 8.58–8.61(m, 1H).

<1118> 상기 실시예 15과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 235

5-[(6-아미노카르보닐)페리딘-2-일]-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1121> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.46–7.60(m, 6H), 7.64(dt, 1H), 7.74(dd, 1H), 7.80–7.83(m, 1H), 7.91–7.95(m, 2H), 8.14–8.17(m, 2H), 8.52(d, 1H).

<1122> 상기 실시예 16의 루트 1과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 236

3-(2-시아노페닐)-5-(2-시아노페리딘-6-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1125> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.46–7.57(m, 6H), 7.60(dd, 1H), 7.66(dt, 1H), 7.79–7.83(m, 3H), 7.89(dd, 1H), 8.29(d, 1H), 8.41(d, 1H).

실시예 237

3-(3-하이드록시페닐)-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1128> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 6.74–6.78(m, 1H), 7.15–7.26(m, 3H), 7.27–7.32(m, 1H), 7.47–7.61(m, 5H), 7.83(ddd, 1H), 8.02(d, 1H), 8.41(s, 2H), 8.57–8.62(m, 1H), 9.43(br s, 1H).

실시예 238

3-(4-하이드록시페닐)-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1131> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 6.79–6.84(m, 2H), 7.28(ddd, 1H), 7.47–7.59(m, 5H), 7.61–7.66(m, 2H), 7.82(ddd, 1H), 8.00(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.57–8.61(m, 1H), 9.57(br s, 1H).

<1132> 상기 실시예 19과 동일의 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 239

3-(2-시아노페닐)-1-[3-(디메틸아미노에톡시)페닐]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1135> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.34(s, 6H), 2.74(t, 2H), 4.10(t, 2H), 7.01–7.05(m, 1H), 7.07–7.11(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59–7.66(m, 2H), 7.72–7.81(m, 3H), 8.30(s, 2H), 8.58–8.61(m, 1H).

실시예 240

3-(2-시아노페닐)-1-[3-(페페리디노에톡시)페닐]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1138> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.39–1.48(m, 2H), 1.56–1.64(m, 4H), 2.46–2.56(m, 4H), 2.78(t, 2H), 4.14(t, 2H), 6.99–7.03(m, 1H), 7.06–7.11(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59–

7.66(m, 2H), 7.72–7.81(m, 3H), 8.30(s, 2H), 8.58–8.61(m, 1H).

실시예 241

3-(2-시아노페닐)-1-[3-(파롤리디노에톡시)페닐]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.76–1.86(m, 4H), 2.57–2.70(m, 4H), 2.92(t, 2H), 4.16(t, 2H), 7.03(ddd, 1H), 7.06–7.11(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59–7.66(m, 2H), 7.72–7.81(m, 3H), 8.30(s, 2H), 8.58–8.61(m, 1H).

실시예 242

3-(2-시아노페닐)-1-[3-(디이소프로필아미노에톡시)페닐]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.03(d, 12H), 2.83(t, 2H), 3.04(heptet, 2H), 3.92(t, 2H), 6.97–7.01(m, 1H), 7.04(dd, 1H), 7.07(ddd, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59–7.66(m, 2H), 7.72–7.82(m, 3H), 8.29–8.32(m, 2H), 8.58–8.61(m, 1H).

실시예 243

3-(2-시아노페닐)-1-[3-(디메틸아미노프로필옥시)페닐]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.96(tt, 2H), 2.24(s, 6H), 2.44(t, 2H), 4.05(t, 2H), 7.00(ddd, 1H), 7.05–7.09(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59–7.66(m, 2H), 7.72–7.81(m, 3H), 8.30(s, 2H), 8.58–8.61(m, 1H).

실시예 244

3-(2-시아노페닐)-1-[3-(파페리디노프로필옥시)페닐]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.37–1.50(m, 2H), 1.53–1.64(m, 4H), 1, 97(tt, 2H), 2.30–2.45(m, 4H), 2.47(t, 2H), 4.04(t, 2H), 6.97–7.02(m, 1H), 7.04–7.09(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59–7.66(m, 2H), 7.70–7.82(m, 3H), 8.31(s, 2H), 8.58–8.62(m, 1H).

실시예 245

3-(2-시아노페닐)-1-[3-(모르폴리노에톡시)페닐]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.48–2.65(m, 4H), 2.81(t, 2H), 3.68–3.80(m, 4H), 4.15(t, 2H), 6.99–7.04(m, 1H), 7.06–7.13(m, 2H), 7.22(ddd, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.46(ddd, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.74(ddd, 1H), 7.78(dd, 2H), 8.28–8.33(m, 2H), 8.58–8.62(m, 1H).

실시예 246

3-(2-시아노페닐)-1-[3-(디에틸아미노에톡시)페닐]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.07(t, 6H), 2.64(q, 4H), 2.89(t, 2H), 4.08(t, 2H), 7.01(ddd, 1H), 7.05–7.10(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59–7.66(m, 2H), 7.72–7.81(m, 3H), 8.31(s, 2H), 8.58–8.61(m, 1H).

실시예 247

3-[3-(디메틸아미노에톡시)페닐]-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

*¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.34(s, 6H), 2.74(t, 2H), 4.13(t, 2H), 6.92–6.98(m, 1H), 7.19–7.24(m, 1H), 7.33(dd, 1H), 7.37–7.42(m, 1H), 7.44–7.56(m, 6H), 7.57–7.62(m, 1H), 7.75(ddd, 1H), 8.25(s, 2H), 8.59–8.63(m, 1H).

실시예 248

<1161> 3-[4-(디메틸아미노에톡시)페닐]-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1162> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.35(s, 6H), 2.76(t, 2H), 4.12(t, 2H), 6.95–7.00(m, 2H), 7.20(ddd, 1H), 7.43–7.54(m, 5H), 7.59(ddd, 1H), 7.73(ddd, 1H), 7.76–7.81(m, 2H), 8.17–8.20(m, 2H), 8.59–8.62(m, 1H).

<1163> 실시예 249

<1164> 3-(2-시아노페닐)-1-[3-(4-페페리디노부틸-1-옥시)페닐]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1165> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.38–1.46(m, 2H), 1.54–1.61(m, 4H), 1.62–1.71(m, 2H), 1.75–1.83(m, 2H), 2.30–2.43(m, 6H), 4.01(t, 2H), 6.97–7.01(m, 1H), 7.03–7.08(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59–7.66(m, 2H), 7.72–7.82(m, 3H), 8.30(s, 2H), 8.58–8.61(m, 1H).

<1166> 상기 실시예 29과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

<1167> 실시예 250

<1168> 3-(2-시아노페닐)-1-[3-(페롤리디노메틸)페닐]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1169> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.74–1.84(m, 4H), 2.48–2.58(m, 4H), 3.69(s, 2H), 7.14–7.25(m, 2H), 7.38–7.51(m, 4H), 7.61(d, 1H), 7.63(ddd, 1H), 7.72–7.82(m, 3H), 8.30(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.58–8.62(m, 1H).

<1170> 실시예 251

<1171> 1-{3-[4-(4-아세틸페페라지노)메틸]페닐}-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1172> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.07(s, 3H), 2.45(dd, 4H), 3.45(dd, 2H), 3.58(s, 2H), 3.63(dd, 2H), 7.22(ddd, 1H), 7.40–7.54(m, 5H), 7.60–7.67(m, 2H), 7.73–7.80(m, 3H), 8.29(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.58–8.62(m, 1H).

<1173> 상기 실시예 32과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

<1174> 실시예 252

<1175> 3-(2-시아노페닐)-1-(4-니트로페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1176> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.24–7.30(m, 1H), 7.47–7.52(m, 1H), 7.61–7.82(m, 7H), 8.31(dd, 1H), 8.42(d, 1H), 8.60–8.63(m, 1H).

<1177> 실시예 253

<1178> 1-페닐-3-(2-페리질)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1179> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.21–7.25(m, 1H), 7.49–7.59(m, 5H), 7.72–7.79(m, 2H), 8.46(d, 1H), 8.54(d, 1H), 8.61(ddd, 1H), 8.65(dd, 1H), 9.14(d, 1H), 9.87(d, 1H).

<1180> 실시예 254

<1181> 1-페닐-3-(2-페리미딜)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1182> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.20(ddd, 1H), 7.25(t, 1H), 7.44–7.54(m, 4H), 7.66(d, 1H), 7.75(dt, 1H), 8.45(d, 1H), 8.58–8.60(m, 1H), 8.82(d, 1H), 8.88(s, 1H), 8.89(s, 1H).

<1183> 실시예 255

<1184> 1-페닐-5-(2-페리딜)-3-(2-티아조일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1185> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22–7.26(m, 1H), 7.48–7.57(m, 6H), 7.78–7.80(m, 1H), 8.00(dd, 1H), 8.52(dd, 1H), 8.59–8.61(m, 1H), 9.29(d, 1H).

<1186> 실시예 2561-페닐-3-(4-페리미딜)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.22–7.26(m, 1H), 7.48–7.59(m, 5H), 7.77–7.82(m, 2H), 8.53(d, 1H), 8.60–8.62(m, 1H), 8.73–8.77(m, 2H), 9.27(dd, 1H), 9.40(d, 1H).

<1189> 실시예 2571-페닐-3-(5-페리미딜)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.24–7.27(m, 1H), 7.48–7.61(m, 7H), 7.77(dt, 1H), 8.28(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.63(ddd, 1H), 9.21(d, 1H), 9.22(s, 1H).

<1192> 실시예 2581-페닐-3-(3-페리다질)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.22–7.25(m, 1H), 7.48–7.58(m, 6H), 8.55(d, 1H), 8.60(m, 1H), 8.78(dd, 1H), 9.14(dd, 1H), 9.34(d, 1H).

<1195> 실시예 2591-페닐-3-(4-페리다질)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.24–7.28(m, 1H), 7.47–7.62(m, 6H), 7.78(dt, 1H), 8.16(dd, 1H), 8.33(d, 1H), 8.53(d, 1H), 8.63–8.65(m, 1H), 9.23(dd, 1H), 9.62(dd, 1H).

<1198> 실시예 2603-(2-메톡시페리딘-6-일)-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 4.07(s, 3H), 6.73(dd, 1H), 7.46–7.56(m, 5H), 7.62–7.70(m, 2H), 7.78(ddd, 1H), 8.35(dd, 1H), 8.39(d, 1H), 8.66(ddd, 1H), 9.21(d, 1H).

<1201> 실시예 2613-(2-시아노페닐)-1-(3-페리딜)-5-(2-페리미딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.18(t, 1H), 7.46–7.52(m, 2H), 7.65(dt, 1H), 7.71(dd, 1H), 7.74–7.80(m, 1H), 7.99(ddd, 1H), 8.72–8.75(m, 5H), 8.82(dd, 1H).

<1204> 실시예 2623-(2-플루오로페리딘-3-일)-1-페닐-5-(2-페리미딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.16(t, 1H), 7.24–7.27(m, 2H), 7.48–7.57(m, 5H), 8.19–8.23(m, 2H), 8.69–8.76(m, 3H).

<1207> 실시예 2633-(2-플루오로페리딘-3-일)-1-(3-페리딜)-5-(2-페리미딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.19(t, 1H), 7.26–7.30(m, 1H), 7.47–7.52(m, 1H), 7.94(ddd, 1H), 8.17(ddd, 1H), 8.70–8.80(m, 7H).

<1210> 실시예 2643-(2-시아노페리딘-3-일)-1-페닐-5-(2-페리미딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1212> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.17(t, 1H), 7.47–7.56(m, 6H), 8.14(dd, 1H), 8.70(dd, 1H), 8.72(d, 1H), 8.80(d, 1H), 8.85(d, 1H).

실시예 265

3-(2-시아노페리딘-3-일)-1-(3-페리딜)-5-(2-페리미딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1215> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.20(t, 1H), 7.52(ddd, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.97(ddd, 1H), 8.11(dd, 1H), 8.71–8.76(m, 4H), 8.78(d, 1H), 8.81(dd, 1H), 8.66(d, 1H).

실시예 266

3-(2-시아노페닐)-1-(3-니트로페닐)-5-(2-페리미딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1218> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.20(t, 1H), 7.49(ddd, 1H), 7.65–7.80(m, 5H), 7.98(ddd, 1H), 8.36(ddd, 1H), 8.46(t, 1H), 8.73–8.77(m, 4H).

실시예 267

1-페닐-5-(2-페리딜)-3-(티아졸-4-일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1221> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.24–7.28(m, 1H), 7.48–7.58(m, 5H), 7.64(td, 1H), 7.79(dt, 1H), 8.23(d, 1H), 8.58(d, 1H), 8.64–8.66(m, 2H), 8.85(d, 1H).

실시예 268

*3-(3-옥소-1-사이클로헥센-1-일)-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1224> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.09–2.16(m, 2H), 2.48–2.51(m, 2H), 2.87–2.91(m, 2H), 6.53(t, 1H), 7.22(ddd, 1H), 7.43–7.57(m, 6H), 7.75(dt, 1H), 8.17(d, 1H), 8.25(d, 1H), 8.60(ddd, 1H).

실시예 269

3-(5,6-디하이드로-1,4-디옥신-2-일)-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1227> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.18–4.20(m, 2H), 4.30–4.32(m, 2H), 7.19(ddd, 1H), 7.41–7.54(m, 5H), 7.63(td, 1H), 7.73(dt, 1H), 8.02(s, 1H), 8.28(d, 1H), 8.58(ddd, 1H).

실시예 270

3-(2-니트로페닐)-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1230> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22(ddd, 1H), 7.40–7.61(m, 8H), 7.68(ddd, 1H), 7.74(ddd, 1H), 8.06(dd, 1H), 8.22–8.25(m, 2H), 8.60–8.63(m, 1H).

실시예 271

3-(4-비페닐)-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1233> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.20–7.25(m, 1H), 7.33–7.40(m, 1H), 7.42–7.57(m, 6H), 7.60–7.79(m, 7H), 7.90–7.95(m, 2H), 8.25(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.60–8.64(m, 1H).

실시예 272

3-(2-아세틸페닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1236> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.59(s, 3H), 7.16–7.21(m, 1H), 7.40–7.60(m, 8H), 7.63–7.67(m, 1H), 7.68–7.75(m, 1H), 8.16(d, 1H), 8.22(d, 1H), 8.57–8.61(m, 1H).

실시예 2733-(3-니트로페닐)-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.24(ddd, 1H), 7.46–7.64(m, 7H), 7.76(ddd, 1H), 8.20–8.26(m, 2H), 8.27(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.61–8.65(m, 1H), 8.69(dd, 1H).

실시예 2741-페닐-3-(4-페리딜)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.24(ddd, 1H), 7.46–7.62(m, 6H), 7.73–7.81(m, 3H), 8.28(d, 1H), 8.39(d, 1H), 8.61–8.64(m, 1H), 8.66(dd, 2H).

실시예 2753-(4-니트로페닐)-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.22–7.26(m, 1H), 7.47–7.58(m, 5H), 7.60(ddd, 1H), 7.76(ddd, 1H), 8.01–8.06(m, 2H), 8.26–8.31(m, 3H), 8.38(d, 1H), 8.61–8.65(m, 1H).

실시예 2761-[3-(벤질옥시)페닐]-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 5.10(s, 2H), 7.05–7.14(m, 2H), 7.17(dd, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.30–7.48(m, 7H), 7.60(ddd, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.71–7.81(m, 3H), 8.29–8.32(m, 2H), 8.58–8.61(m, 1H).

실시예 2771-(3-아세틸페닐)-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.66(s, 3H), 7.24(ddd, 1H), 7.48(ddd, 1H), 7.61–7.69(m, 3H), 7.74–7.81(m, 4H), 8.07(ddd, 1H), 8.11(ddd, 1H), 8.32(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.59–8.62(m, 1H).

실시예 2783-[4-(tert-부틸아미노솔포닐)페닐]-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.26(s, 9H), 4.46(s, 1H), 7.24(ddd, 1H), 7.46–7.58(m, 5H), 7.58–7.61(m, 1H), 7.76(ddd, 1H), 7.90–7.99(m, 4H), 8.26(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.61–8.64(m, 1H).

실시예 2793-(1-나프틸)-5-(2-페리딜)-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.21(dd, 1H), 7.42–7.50(m, 3H), 7.51–7.61(m, 3H), 7.71(td, 1H), 7.81–7.85(m, 1H), 7.87–7.90(m, 2H), 7.96–7.99(m, 1H), 8.20(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.60(d, 1H), 8.67(d, 1H), 8.84(d, 1H).

ESI-질량; 376[M⁺ + H]

실시예 2803-(1-나프틸)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.19(ddd, 1H), 7.38–7.59(m, 9H), 7.71(td, 2H), 7.84–7.89(m, 3H), 8.18(d, 1H), 8.39(d, 1H), 8.59(ddd, 1H).

<1262> ESI-질량; 375[M⁺ + H]

실시예 281

3-(8-퀴놀리닐)-5-(2-피리딜)-1-(3-피리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1265> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.18–7.23(m, 1H), 7.38–7.56(m, 3H), 7.84–7.58(m, 3H), 7.86–8.01(m, 3H), 8.19–8.23(m, 1H), 8.30–8.36(m, 2H), 8.56–8.62(m, 1H), 8.66–8.70(m, 1H), 8.91–8.97(m, 1H).

<1266> ESI-질량; 377[M⁺ + H]

실시예 282

3-(8-퀴놀리닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1269> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.18(dd, 1H), 7.39–7.54(m, 4H), 7.55–7.65(m, 3H), 7.66–7.73(m, 2H), 7.85(dd, 1H), 7.98(dd, 1H), 8.2(dd, 1H), 8.34(d, 1H), 8.36(d, 1H), 8.58(d, 1H), 8.94(dd, 1H).

<1270> ESI-질량; 376[M⁺ + H]

실시예 283

3-(2-나프틸)-5-(2-피리딜)-1-(3-피리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1273> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.23–7.28(m, 1H), 7.48–7.53(m, 3H), 7.64(dt, 1H), 7.78(td, 1H), 7.85–7.91(m, 4H), 7.97(ddd, 1H), 8.25(d, 1H), 8.35(s, 1H), 8.38(d, 1H), 8.64(ddd, 1H), 8.72(d, 1H), 8.81(d, 1H).

<1274> ESI-질량; 376[M⁺ + H]

실시예 284

3-(2-나프틸)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1277> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.21(dd, 1H), 7.44–7.50(m, 4H), 7.53–7.56(m, 3H), 7.62(dd, 1H), 7.72–7.77(m, 1H), 7.83–7.91(m, 2H), 7.92(td, 2H), 8.25(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.39(brs, 1H), 8.61–8.64(m, 1H).

실시예 285

3-(2-페롤리디노페리딘-5-일)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1280> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.00–2.04(m, 4H), 3.50(t, 4H), 7.74–7.78(m, 9H), 8.03(d, 1H), 8.06(d, 1H), 8.21(d, 1H), 8.57–8.60(m, 2H).

<1281> ESI-질량; 396[M⁺ + H]

실시예 286

3-(2-포르밀티오펜-3-일)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1284> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.21–7.29(m, 2H), 7.46–7.57(m, 6H), 7.73(d, 1H), 7.75(td, 1H), 8.22(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.60–8.62(m, 1H), 10.00(s, 1H).

<1285> ESI-질량; 359[M⁺ + H]

실시예 287

3-(2-클로로페리딘-5-일)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

- <1288> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.24(ddd, 1H), 7.37(d, 1H), 7.44–7.51(m, 3H), 7.53–7.60(m, 2H), 7.64–7.70(m, 1H), 7.76(td, 1H), 8.24(d, 1H), 8.26(t, 1H), 8.31(d, 1H), 8.62(ddd, 1H), 8.75(d, 1H).
- <1289> ESI-질량; 360 [$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1290> 실시예 288
- <1291> 3-(2-플루오로파리딘-5-일)-5-(2-파리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온
- <1292> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.99(dd, 1H), 7.24(dd, 1H), 7.47–7.57(m, 5H), 7.59(dd, 1H), 7.76(tdd, 1H), 8.25(dd, 1H), 8.30(dd, 1H), 8.37(td, 1H), 8.57–8.58(m, 1H), 8.63(dt, 1H).
- <1293> 실시예 289
- <1294> 3-(2-에틸티오파리딘-5-일)-5-(2-파리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온
- <1295> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.39(t, 3H), 3.20(q, 2H), 7.20–7.24(m, 2H), 7.44–7.59(m, 6H), 7.75(td, 1H), 8.08(dd, 1H), 8.23(d, 1H), 8.26(d, 1H), 8.61(ddd, 1H), 8.78(d, 1H).
- <1296> ESI-질량; 386 [$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1297> 실시예 290
- <1298> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-(2-나프틸)-1,2-디하이드로파리딘-2-온
- <1299> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22(ddd, 1H), 7.47(td, 1H), 7.53–7.60(m, 2H), 7.62–7.67(m, 3H), 7.76(td, 1H), 7.81(td, 2H), 7.88–7.94(m, 2H), 7.98(d, 1H), 7.99(s, 1H), 8.34(d, 1H), 8.43(d, 1H), 8.60(ddd, 1H).
- <1300> ESI-질량; 400 [$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1301> 실시예 291
- <1302> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-(1-나프틸)-1,2-디하이드로파리딘-2-온
- <1303> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.21(ddd, 1H), 7.45(td, 1H), 7.54–7.65(m, 6H), 7.65–7.83(m, 4H), 7.93–8.02(m, 2H), 8.30(d, 1H), 8.46(d, 1H), 8.57(ddd, 1H).
- <1304> ESI-질량; 400 [$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1305> 실시예 292
- <1306> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-파리딜)-1-(8-퀴놀리닐)-1,2-디하이드로파리딘-2-온
- <1307> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.18(ddd, 1H), 7.43(td, 1H), 7.48(dd, 1H), 7.61(td, 1H), 7.63(d, 1H), 7.69(dd, 1H), 7.72(td, 1H), 7.78(dd, 1H), 7.86(dd, 1H), 7.92(dd, 1H), 7.98(dd, 1H), 8.26(dd, 1H), 8.36(d, 1H), 8.43(d, 1H), 8.55–8.57(m, 1H), 8.95(dd, 1H).
- <1308> 실시예 293
- <1309> 3-[1-벤제놀포닐]인돌-2-일]-1-페닐-5-(2-파리딜)-1,2-디하이드로파리딘-2-온
- <1310> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.95(d, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.22(ddd, 1H), 7.26–7.33(m, 3H), 7.42(dt, 1H), 7.44–7.49(m, 2H), 7.50–7.56(m, 4H), 7.60(dt, 1H), 7.71–7.77(m, 3H), 8.07(dd, 1H), 8.20(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.60(ddd, 1H).
- <1311> 실시예 294

<1312> 3-(2-시아노페리딘-3-일)-5-(2-페리딜)-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1313> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.20–7.28(m, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.64(d, 1H), 7.79(td, 1H), 7.94–7.97(m, 1H), 8.18(dd, 1H), 8.35(d, 1H), 8.44(d, 1H), 8.60–8.63(m, 1H), 8.72(dd, 1H), 8.74(dd, 1H), 8.81(d, 1H).

<1314> ESI-질량; 352[M⁺ + H]

<1315> 실시예 295

<1316> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(페롤-3-일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1317> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.46–6.50(m, 1H), 6.79(dd, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.29–7.32(m, 1H), 7.45(t, 1H), 7.60–7.66(m, 2H), 7.72–7.80(m, 3H), 8.23(d, 1H), 8.47(d, 1H), 8.61(d, 1H), 8.72(brs, 1H).

<1318> 상기 실시예 162과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

<1319> 실시예 296

<1320> 3-(2-시아노페닐)-5-(3-나트로페리딘-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1321> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.43–7.54(m, 7H), 7.62–7.67(m, 2H), 7.73–7.76(m, 2H), 8.03(d, 1H), 8.24(dd, 1H), 8.82(dd, 1H).

<1322> 실시예 297

<1323> 3-(2-시아노페닐)-5-[2-(2,6-디메틸페롤-1-일)페리딘-6-일]-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1324> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.17(s, 6H), 5.91(s, 2H), 7.12(dd, 1H), 7.45–7.56(m, 6H), 7.61(dd, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.78–7.80(m, 1H), 7.88(t, 1H), 8.35(d, 1H), 8.40(d, 1H).

<1325> 실시예 298

<1326> 5-(2-아미노페리딘-6-일)-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1327> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.44(brs, 2H), 6.43(dd, 1H), 6.96(d, 1H), 7.42–7.54(m, 7H), 7.63(dt, 1H), 7.76–7.78(m, 1H), 8.24(d, 1H), 8.26(d, 1H).

<1328> 실시예 299

<1329> 3-(2-시아노페닐)-5-(5-나트로페리딘-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1330> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.47–7.59(m, 6H), 7.67(dt, 1H), 7.75–7.82(m, 3H), 8.35(d, 1H), 8.52(dd, 1H), 8.55(d, 1H), 9.39(dd, 1H).

<1331> 실시예 300

<1332> 5-(2-브로모페리딘-6-일)-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1333> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.39(dd, 1H), 7.45–7.67(m, 9H), 7.78–7.80(m, 2H), 8.23(d, 1H), 8.34(d, 1H).

<1334> 실시예 301

<1335> 3-(2-시아노페닐)-1-페닐-5-(5-트리플루오로메틸페리딘-2-일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1336> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.46–7.58(m, 6H), 7.63–7.68(m, 1H), 7.72(d, 1H), 7.78–7.81(m, 1H), 7.97(ddd, 1H), 8.33(d, 1H), 8.44(d, 1H), 8.83–8.84(m, 1H).

<1337> 실시예 302<1338> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-모르폴리노페리딘-6-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온<1339> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.55(t, 2H), 3.83(t, 2H), 6.57(d, 1H), 6.97(d, 1H), 7.43-7.66(m, 8H), 7.77-7.80(m, 2H), 8.18(d, 1H), 8.31(d, 1H).<1340> 실시예 303<1341> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-메톡시카르보닐페리딘-6-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온<1342> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.99(s, 3H), 7.44-7.57(m, 6H), 7.65(dt, 1H), 7.78-7.81(m, 3H), 7.91(t, 1H), 8.04(dd, 1H), 8.30(d, 1H), 8.37(d, 1H).

<1343> 상기 실시예 164과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

<1344> 실시예 304<1345> 5-[4-(tert-부틸아미노술포닐)페닐]-3-(2-시아노페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온<1346> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.25(s, 9H), 4.72(br s, 1H), 7.47-7.54(m, 2H), 7.60-7.71(m, 4H), 7.73-7.83(m, 2H), 7.93-8.02(m, 4H), 8.73(dd, 1H), 8.79(d, 1H).

<1347> 상기 실시예 167과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

<1348> 실시예 305<1349> 3-(2-시아노페닐)-4-메틸-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온<1350> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.12(s, 3H), 7.28(ddd, 1H), 7.38-7.52(m, 8H), 7.59(s, 1H), 7.66(ddd, 1H), 7.75-7.80(m, 2H), 8.66-8.70(m, 1H).

<1351> 상기 실시예 168과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

<1352> 실시예 306<1353> 1-페닐-3-[N-(N'-페닐티오우레일레닐)]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온<1354> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.19-7.24(m, 1H), 7.26-7.36(m, 3H), 7.37-7.54(m, 7H), 7.70(d, 1H), 7.78(ddd, 1H), 7.92(br s, 1H), 8.09(d, 1H), 8.55-8.59(m, 1H), 9.33(br s, 1H), 10.03(d, 1H).<1355> 실시예 307<1356> 3-(2-시아노페닐)-1-페닐-5-[N-(N'-페닐우레일레닐)]-1,2-디하이드로페리딘-2-온<1357> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 6.95(dd, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.41-7.61(m, 8H), 7.65(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.77(dd, 1H), 7.92(d, 1H), 8.03(d, 1H), 8.56-8.66(m, 1H), 9.02-9.10(m, 1H).<1358> 실시예 308<1359> 3-{4-[N-(N'-부틸우레일레닐)페닐]}-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온<1360> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 0.90(t, 3H), 1.32(tt, 2H), 1.42(tt, 2H), 3.09(dt, 2H), 6.16(br t, 1H), 7.29(dd, 1H), 7.44(d, 2H), 7.47-7.54(m, 1H), 7.54-7.60(m, 4H), 7.69(d, 2H), 7.82(ddd, 1H), 8.02(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.39(d, 1H), 8.53(br s, 1H), 8.58-8.61(m, 1H).

<1361> 상기 실시예 169과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

<1362> 실시예 309<1363> 3-(2-시아노페닐)-1-페닐-5-(2-페리딘카르보닐)아미노-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1364> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.42–7.54(m, 7H), 7.63(ddd, 1H), 7.74–7.79(m, 3H), 7.92(ddd, 1H), 8.20(d, 1H), 8.58(d, 1H), 8.59–8.62(m, 1H), 9.80(br s, 1H).

실시예 310

1-페닐-3-[2-(1-페롤리디노)아세틸아미노]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1367> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.78–1.86(m, 4H), 2.66–2.74(m, 4H), 3.36(s, 2H), 7.20(ddd, 1H), 7.44–7.56(m, 5H), 7.66(d, 1H), 7.75(ddd, 1H), 8.07(d, 1H), 8.54–8.58(m, 1H), 9.12(d, 1H), 10.15(br s, 1H).

실시예 311

1-페닐-3-{3-[1-(4-페닐페라지노)]프로페오닐아미노}-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1370> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.66(t, 2H), 2.69–2.76(m, 4H), 2.80(t, 2H), 3.30–3.36(m, 4H), 6.81–6.86(m, 1H), 6.90–6.97(m, 2H), 7.18(ddd, 1H), 7.22–7.29(m, 2H), 7.40–7.53(m, 5H), 7.62–7.67(m, 1H), 7.73(ddd, 1H), 8.03(d, 1H), 8.53–8.57(m, 1H), 9.11(d, 1H), 10.56(br s, 1H).

실시예 312

3-(3-페롤리디노프로페오닐)아미노-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1373> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.80–1.88(m, 4H), 2.58–2.67(m, 6H), 2.86(t, 2H), 7.17(ddd, 1H), 7.42–7.54(m, 5H), 7.65(d, 1H), 7.73(ddd, 1H), 8.03(d, 1H), 8.53–8.57(m, 1H), 9.11(d, 1H), 10.91(br s, 1H).

<1374> 상기 실시예 170과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 313

5-벤질아미노-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1377> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.15(s, 2H), 6.70(d, 1H), 7.30–7.36(m, 1H), 7.36–7.43(m, 8H), 7.43–7.49(m, 3H), 7.59(ddd, 1H), 7.72–7.77(m, 2H).

실시예 314

3-디벤질아미노-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1380> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.52(s, 4H), 7.12(ddd, 1H), 7.16–7.33(m, 10H), 7.37–7.54(m, 7H), 7.63(ddd, 1H), 7.80(d, 1H), 8.50–8.54(m, 1H).

실시예 315

3-(2-시아노페닐)-1-(3-하이드록시페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1383> 1-[3-(벤질옥시)페닐]-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 52 mg과 5% 팔라듐-탄소 20 mg를 메탄올 3 mL에 첨가하고, 수소 분위기 하의 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 불용물을 여과한 후, 감압 농축하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸-헥산)로 정제하여 표제 화합물 26 mg을 얻었다.

<1384> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.76(dd, 1H), 6.87–6.92(m, 1H), 6.93(dd, 1H), 7.22–7.30(m, 2H), 7.44(ddd, 1H), 7.60–7.67(m, 2H), 7.73–7.80(m, 3H), 8.25(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.33(br s, 1H), 8.59–8.63(m, 1H).

<1385> 상기 실시예 171과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 316

1-벤질옥시메틸-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1388> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.76(s, 2H), 5.63(s, 2H), 7.22(ddd, 1H), 7.26–7.42(m, 5H), 7.47(ddd, 1H), 7.57(d, 1H), 7.64–7.80(m, 4H), 8.23(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.60–8.64(m, 1H).

실시예 317

3-(2-시아노페닐)-1-사이클로펜틸메틸-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1391> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.32–1.42(m, 2H), 1.55–1.64(m, 2H), 1.65–1.75(m, 2H), 1.76–1.86(m, 2H), 2.53(ddd, 1H), 4.10(d, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.58(d, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.71–7.79(m, 3H), 8.16(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.59–8.63(m, 1H).

실시예 318

1-[1-(tert-부톡시카르보닐)페페리딘-4-일]메틸-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1394> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.22–1.35(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.68–1.78(m, 2H), 2.14–2.27(m, 1H), 2.61–2.76(m, 2H), 3.90–4.25(m, 4H), 7.22(ddd, 1H), 7.46(ddd, 1H), 7.58(ddd, 1H), 7.65(ddd, 1H), 7.73(ddd, 2H), 7.78(dd, 1H), 8.17(d, 1H), 8.21(d, 1H), 8.59–8.63(m, 1H).

실시예 319

1-[1-(벤질옥시카르보닐)페페리딘-4-일]메틸-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1397> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.25–1.38(m, 2H), 1.68–1.81(m, 2H), 2.17–2.30(m, 1H), 2.70–2.86(m, 2H), 3.92–4.08(m, 2H), 4.15–4.32(m, 2H), 5.12(s, 2H), 7.22(ddd, 1H), 7.28–7.38(m, 5H), 7.46(ddd, 1H), 7.57(d, 1H), 7.65(ddd, 1H), 7.69–7.79(m, 3H), 8.17(d, 1H), 8.20(d, 1H), 8.59–8.62(m, 1H).

<1398> 상기 실시예 174과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 320

3-(페롤-1-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1401> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.33(t, 2H), 7.22(ddd, 1H), 7.36(t, 2H), 7.45–7.57(m, 6H), 7.74(td, 1H), 8.10(d, 1H), 8.12(d, 1H), 8.61(ddd, 1H).

<1402> ESI-질량; 314 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

실시예 321

3-(2-시아노페닐아미노)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1405> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.06(ddd, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.41–7.65(m, 9H), 7.71(td, 1H), 7.76(d, 1H), 7.88(d, 1H), 8.60(ddd, 1H).

<1406> ESI-질량; 365 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

실시예 322

3-(2-페리딜아미노)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1409> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.80–6.86(m, 2H), 7.20(dd, 1H), 7.44–7.58(m, 6H), 7.70(d, 1H), 7.77(td, 1H), 7.87(d, 1H), 7.96(s, 1H), 8.37(d, 1H), 8.59(d, 1H), 9.29(d, 1H).

<1410> ESI-질량; 341 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

실시예 323

3-(1-이소퀴놀릴아미노)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1413> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.15–7.24(m, 3H), 7.46–7.59(m, 5H), 7.66(t, 1H), 7.77(d, 2H), 7.80(td, 1H), 7.97(d, 1H), 8.10(d, 1H), 8.25(d, 1H), 8.61(d, 1H), 9.11(s, 1H), 9.60(d, 1H).

<1414> ESI-질량; 391[M⁺ + H]

실시예 324

3-(1-인다졸릴)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1417> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.52(dt, 1H), 7.06(ddd, 1H), 7.22(ddd, 1H), 7.31(td, 1H), 7.36(ddd, 1H), 7.43–7.57(m, 7H), 7.75(dt, 1H), 8.03(s, 1H), 8.09(d, 1H), 8.50(dd, 1H).

<1418> ESI-질량; 365[M⁺ + H]

실시예 325

3-(9-카르바조일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1421> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22–7.29(m, 4H), 7.35–7.63(m, 9H), 7.52–7.57(m, 1H), 8.12(dd, 2H), 8.43(dd, 1H), 8.46(dd, 1H), 8.61(ddd, 1H).

실시예 326

3-(인돌1-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1424> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.68(d, 1H), 7.17(td, 1H), 7.20–7.26(m, 2H), 7.47–7.55(m, 7H), 7.62(d, 1H), 7.66(d, 1H), 7.74(td, 1H), 8.27(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.61(ddd, 1H).

<1425> ESI-질량; 364[M⁺ + H]

실시예 327

3-(2-메틸-5-페닐페리를-1-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1428> 3-아미노-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 25 mg을 톨루엔 10 mL에 용해시키고, 1-페닐-1,4-펜탄디온 20 mg과 p-톨루엔솔폰산(수화물) 0.2 mg을 첨가하고, 1시간 동안 가열 환류시켰다. 실온까지 냉각하여, 반응액을 포화 탄산수소나트륨 수용액에 끊고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하여, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 표제 화합물 12 mg을 얻었다.

<1429> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.26(s, 3H), 6.10(d, 1H), 6.34(d, 1H), 7.21(tt, 1H), 7.17(ddd, 1H), 7.21–7.27(m, 2H), 7.28–7.32(m, 3H), 7.39–7.54(m, 5H), 7.66(td, 1H), 7.83(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.53(ddd, 1H).

<1430> 상기 실시예 327과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 328

3-(2,5-디메틸페리를-1-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1433> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.16(s, 6H), 5.92(s, 2H), 7.22(ddd, 1H), 7.56–7.43(m, 6H), 7.75(td, 1H), 8.07(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.60(ddd, 1H).

실시예 329

3-(2-시아노페닐)-1-(페리딘-4-일)메틸-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1436> 1-[1-(벤질옥시카르보닐)페리딘-4-일]메틸-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 590 mg 으로부터 10% 팔라듐-탄소를 이용하는 통상의 방법에 따라 촉매적 수소 첨가를 이용해 표제 화합물 382 mg을 얻

었다.

<1437> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.22–1.34(m, 2H), 1.62–1.77(m, 2H), 2.08–2.20(m, 1H), 2.55–2.63(m, 2H), 3.05–3.13(m, 2H), 4.00(d, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.58(ddd, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.70–7.79(m, 3H), 8.17(d, 1H), 8.21(d, 1H), 8.59–8.63(m, 1H).

<1438> 상기 실시예 329과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 330

3-(2-시아노페닐)-1-[3-(4-페페리디노옥시)]페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1441> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.60–1.73(m, 2H), 1.98–2.07(m, 2H), 2.69–2.77(m, 2H), 3.08–3.17(m, 2H), 4.39–4.46(m, 1H), 6.98–7.02(m, 1H), 7.04–7.09(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.38–7.48(m, 2H), 7.58–7.67(m, 2H), 7.72–7.81(m, 3H), 8.29–8.32(m, 2H), 8.58–8.61(m, 1H).

실시예 331

1-(1-벤조일페페리딘-4-일)메틸-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1444> 3-(2-시아노페닐)-1-(페페리딘-4-일)메틸-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 30 mg을 클로로포름 2 mL에 용해시키고, 빙냉 하에 트리에틸아민 0.04 mL 및 염화벤조일 19 mg을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 클로로포름으로 회석하고, 포화 중탄산나트륨수, 포화 식염수로 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 감압 농축하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸-헥산)로 정제하여 표제 화합물 25 mg을 얻었다.

<1445> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.22–1.52(m, 2H), 1.65–1.78(m, 1H), 1.80–1.98(m, 1H), 2.28–2.41(m, 1H), 2.70–2.86(m, 1H), 2.88–3.06(m, 1H), 3.70–3.88(m, 1H), 3.90–4.23(m, 2H), 4.65–4.87(m, 1H), 7.22(dd, 1H), 7.36–7.42(m, 5H), 7.46(dd, 1H), 7.55–7.60(m, 1H), 7.62–7.72(m, 2H), 7.72–7.79(m, 2H), 8.16(d, 1H), 8.22(d, 1H), 8.59–8.63(m, 1H).

<1446> 상기 실시예 331과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 332

1-(1-아세틸페페리딘-4-일)메틸-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1449> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.22–1.38(m, 2H), 1.75–1.86(m, 2H), 2.08(s, 3H), 2.20–2.35(m, 1H), 2.50–2.60(m, 1H), 2.98–3.08(m, 1H), 3.79–3.87(m, 1H), 3.95(dd, 1H), 4.05–4.15(m, 1H), 4.61–4.70(m, 1H), 7.23(ddd, 1H), 7.47(ddd, 1H), 7.58(d, 1H), 7.63–7.71(m, 2H), 7.72–7.80(m, 2H), 8.17(d, 1H), 8.21(d, 1H), 8.59–8.63(m, 1H).

실시예 333

1-[3-(N-아세틸페페리딘-4-일옥시)페닐]-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1452> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.77–2.02(m, 4H), 2.12(s, 3H), 3.37–3.45(m, 1H), 3.59–3.72(m, 2H), 3.75–3.83(m, 1H), 4.57–4.62(m, 1H), 7.01(ddd, 1H), 7.07–7.12(m, 2H), 7.22(ddd, 1H), 7.43(dd, 1H), 7.46(ddd, 1H), 7.61(ddd, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.72–7.80(m, 3H), 8.29(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.58–8.62(m, 1H).

실시예 334

1-[3-(N-벤조일페페리딘-4-일옥시)페닐]-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1455> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.75–2.13(m, 4H), 3.30–3.47(m, 1H), 3.58–3.72(m, 1H), 3.75–3.87(m, 1H), 3.88–4.03(m, 1H), 4.56–4.68(m, 1H), 6.99–7.03(m, 1H), 7.07–7.13(m, 2H), 7.20–7.25(m, 1H), 7.38–7.49(m, 7H), 7.59–7.67(m, 2H), 7.72–7.80(m, 3H), 8.28(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.58–8.62(m, 1H).

실시예 335

1-[1-(벤젠슬포닐)페페리딘-4-일]메틸-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

3-(2-시아노페닐)-1-(페페리딘-4-일)메틸-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 30 mg을 클로로포름 2 mL에 용해시키고, 빙냉 하에 트리에틸아민 0.04 mL 및 염화벤젠슬포산 23 mg을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 클로로포름으로 희석하여, 포화 중탄산나트륨수, 포화 식염수로 세정하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조한 후, 감압 농축하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸-헥산)로 정제하여 표제 화합물 30 mg을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.41–1.60(m, 2H), 1.77–1.85(m, 2H), 1.95–2.06(m, 1H), 2.20–2.31(m, 2H), 3.80–3.88(m, 2H), 3.98(d, 2H), 7.22(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.48–7.68(m, 6H), 7.70–7.79(m, 4H), 8.15(d, 1H), 8.17(d, 1H), 8.59–8.63(m, 1H).

상기 실시예 335과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 336

3-(2-시아노페닐)-1-[1-(메탄슬포닐)페페리딘-4-일]메틸-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.43–1.56(m, 2H), 1.83–1.92(m, 2H), 2.17–2.30(m, 1H), 2.63–2.72(m, 2H), 2.77(s, 3H), 3.80–3.88(m, 2H), 4.03(d, 2H), 7.20–7.26(m, 1H), 7.44–7.51(m, 1H), 7.55–7.61(m, 1H), 7.63–7.72(m, 2H), 7.73–7.82(m, 2H), 8.17(d, 1H), 8.21(d, 1H), 8.59–8.64(m, 1H).

실시예 337

1-{3-[1-(벤젠슬포닐)페페리딘-4-일옥시]페닐}-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.90–2.10(m, 4H), 3.10–3.23(m, 4H), 4.38–4.45(m, 1H), 6.87–6.92(m, 1H), 6.98(dd, 1H), 7.05(ddd, 1H), 7.22(ddd, 1H), 7.38(dd, 1H), 7.46(ddd, 1H), 7.52–7.66(m, 5H), 7.72–7.80(m, 5H), 8.25–8.28(m, 2H), 8.57–8.60(m, 1H).

실시예 338

3-(2-시아노페닐)-1-{3-[1-(메탄슬포닐)페페리딘-4-일옥시]페닐}-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.98–2.10(m, 4H), 2.81(s, 3H), 3.30–3.41(m, 4H), 4.56–4.62(m, 1H), 6.98–7.02(m, 1H), 7.08–7.13(m, 2H), 7.23(ddd, 1H), 7.44(dd, 1H), 7.47(ddd, 1H), 7.61(ddd, 1H), 7.65(ddd, 1H), 7.73–7.80(m, 3H), 8.28(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.59–8.62(m, 1H).

실시예 339

3-(2-시아노페닐)-1-(1-벤질페페리딘-4-일)메틸-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

3-(2-시아노페닐)-1-(페페리딘-4-일)메틸-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 80 mg을 클로로포름 2 mL에 용해시켜 벤즈알데하이드 73 mg, 트리아세톡시수소화붕소나트륨 97 mg 및 아세트산 41 mg을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액을 클로로포름으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨수, 포화 식염수로 세정하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조한 후, 감압 농축하고, NH 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸-헥산)로 정제하여 표제 화합물 80 mg을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.44(ddd, 2H), 1.68–1.76(m, 2H), 1.92–2.06(m, 3H), 2.37–2.93(m, 2H), 3.48(s, 2H), 4.01(d, 2H), 7.18–7.25(m, 2H), 7.27–7.32(m, 4H), 7.45(ddd, 1H), 7.56(d, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.70–7.78(m, 3H), 8.16(d, 1H), 8.19(d, 1H), 8.58–8.61(m, 1H).

상기 실시예 339과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 340

3-(2-시아노페닐)-1-(1-메틸페페리딘-4-일)메틸-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1477> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.38–1.50(m, 2H), 1.65–1.80(m, 2H), 1.88–2.05(m, 3H), 2.25(s, 3H), 2.82–2.92(m, 2H), 4.01(d, 2H), 7.19–7.24(m, 1H), 7.43–7.49(m, 1H), 7.56–7.60(m, 1H), 7.62–7.68(m, 1H), 7.70–7.80(m, 3H), 8.17(d, 1H), 8.20(d, 1H), 8.59–8.63(m, 1H).

실시예 341

<1479> 1-[3-(N-메틸피페리딘-4-일옥시)페닐]-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1480> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.80–1.93(m, 2H), 1.97–2.08(m, 2H), 2.23–2.37(m, 5H), 2.60–2.73(m, 2H), 4.33–4.42(m, 1H), 6.97–7.02(m, 1H), 7.04–7.10(m, 2H), 7.19–7.24(m, 1H), 7.38–7.49(m, 2H), 7.58–7.68(m, 2H), 7.72–7.82(m, 3H), 8.28–8.33(m, 2H), 8.58–8.62(m, 1H).

실시예 342

<1482> 1-[3-(N-벤질피페리딘-4-일옥시)페닐]-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1483> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.78–1.88(m, 2H), 1.97–2.06(m, 2H), 2.26–2.35(m, 2H), 2.58–2.76(m, 2H), 4.33–4.41(m, 1H), 6.97–7.01(m, 1H), 7.04–7.08(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.24–7.28(m, 1H), 7.30–7.34(m, 4H), 7.40(dd, 1H), 7.46(ddd, 1H), 7.60(ddd, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.72–7.80(m, 3H), 8.30(s, 2H), 8.58–8.61(m, 1H).

실시예 343

<1485> 3-(4-설파모일페닐)-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1486> 3-[4-(tert-부틸아미노술포닐)페닐]-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온 80 mg을 트리플루오로아세트산 3 mL에 용해시키고, 1시간 동안 가열 환류시켰다. 실온까지 방냉 후, 반응액을 아세트산에틸-테트라하이드로퓨란로 희석하고, 포화 중탄산나트륨수, 포화 식염수로 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 감압 농축하고, 생성된 조결정을 아세트산에틸로 세정하여 표제 화합물을 60 mg을 얻었다.

<1487> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 7.31(ddd, 1H), 7.49–7.61(m, 5H), 7.82–7.90(m, 3H), 7.97–8.02(m, 2H), 8.03–8.07(m, 1H), 8.48(d, 1H), 8.54(d, 1H), 8.59–8.62(m, 1H).

<1488> 상기 실시예 181과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 344

<1490> 3-사이클로헥실아미노카르보닐-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1491> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.12–2.10(m, 10H), 3.97–4.04(m, 1H), 7.23(ddd, 1H), 7.43–7.58(m, 1H), 7.49–7.59(m, 4H), 7.74–7.77(m, 1H), 7.79(td, 1H), 8.55–8.56(m, 1H), 8.57(d, 1H), 9.18(d, 1H), 9.64(d, 1H).

<1492> ESI-질량; $374[\text{M}^+ + \text{H}]$

실시예 345

<1494> 3-(2-시아노페닐)-5-(1-아다만틸아미노카르보닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1495> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.77–1.56(m, 7H), 1.97–2.15(m, 8H), 5.63(s, 1H), 7.42–7.54(m, 6H), 7.63(td, 1H), 7.74–7.78(m, 2H), 7.88(d, 1H), 8.12(d, 1H).

실시예 346

<1497> 3-(1-아다만틸아미노카르보닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1498> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.50–1.72(m, 12H), 1.99–2.15(m, 3H), 7.21–7.29(m, 1H), 7.43–7.49(m, 2H), 7.48–7.60(m, 4H), 7.75–7.80(m, 1H), 8.47(d, 1H), 8.55(d, 1H), 8.60(ddd, 1H).

실시예 347

3-[1-[4-(2-시아노페닐)파페라지노]카르보닐]-5-(2-파리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.12–3.31(m, 4H), 3.59–3.79(m, 4H), 6.99–7.06(m, 2H), 7.22(dd, 1H), 7.27–7.62(m, 8H), 7.75(td, 1H), 8.29(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.58(ddd, 1H).

ESI-질량; 462[M⁺ + H]

실시예 348

3-[2-페닐하이드라지노]카르보닐]-5-(2-파리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온

*¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 6.53(d, 1H), 6.89(t, 1H), 6.94(d, 2H), 7.20–7.30(m, 3H), 7.62–7.47(m, 5H), 7.71–7.77(m, 1H), 7.80(dd, 1H), 8.56–8.57(m, 1H), 8.64(d, 1H), 9.16(d, 1H), 11.23(d, 1H).

ESI-질량; 383[M⁺ + H]

실시예 349

3-페닐아미노카르보닐]-5-(2-파리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.06–7.17(m, 1H), 7.23–7.28(m, 1H), 7.31–7.37(m, 2H), 7.46–7.62(m, 5H), 7.73–7.83(m, 4H), 8.58(ddd, 1H), 8.63(d, 1H), 9.29(d, 1H), 11.86(brs, 1H).

실시예 350

(350A) 3-(2-클로로페닐)-5-(4-클로로벤젠솔파닐)-1-(3-파리딜)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

(350B) 3-(2-클로로페닐)-5-(4-클로로벤젠솔포닐)-1-(3-파리딜)-1,2-디하이드로파리딘-2-온

3-(2-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐티오)-1-(3-파리딜)-1,2-디하이드로파리딘-2-온 38 mg을 디클로로메탄 10 mL에 용해시키고, 냉장 하에 메타클로로파렌조산 15.4 mg을 첨가하고, 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 또, 메타클로로파렌조산 10 mg을 첨가하고, 냉장 하에서 2시간 동안 교반한 후, 30 mL의 아세트산에틸로 희석하여, 1N 수산화나트륨 수용액으로 세정하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 표제 화합물 3-(2-클로로페닐)-5-(4-클로로벤젠솔파닐)-1-(3-파리딜)-1,2-디하이드로파리딘-2-온 9 mg과 3-(2-클로로페닐)-5-(4-클로로벤젠솔포닐)-1-(3-파리딜)-1,2-디하이드로파리딘-2-온 6 mg을 얻었다.

(350A)

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.27–7.33(m, 3H), 7.36(d, 1H), 7.40–7.44(m, 1H), 7.48–7.57(m, 3H), 7.63–7.67(m, 2H), 7.87–7.92(m, 1H), 7.97(d, 1H), 8.70–8.76(m, 2H).

ESI-질량; 441[M⁺ + H]

(350B)

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.30–7.37(m, 2H), 7.44–7.52(m, 3H), 7.56(t, 1H), 7.58(t, 1H), 7.34(d, 1H), 7.84–7.88(m, 1H), 7.89(t, 1H), 7.92(t, 1H), 8.24(d, 1H), 8.71(dd, 1H), 8.75(dd, 1H).

ESI-질량; 457[M⁺ + H]

상기 실시예 182과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

실시예 351

3-(2-시아노페닐)-5-(5-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로파리딘-2-온

- <1523> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.45(s, 3H), 7.05(d, 1H), 7.34–7.43(m, 7H), 7.57(td, 2H), 7.62(ddd, 1H), 7.68(ddd, 1H), 8.18(d, 1H), 8.27(d, 1H).
- <1524> ESI-질량; 403[$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1525> 실시예 352
- <1526> 3-(2-시아노페닐)-5-(4-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1527> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.50(brs, 1.5H), 2.63(brs, 1.5H), 7.02(d, 1H), 7.14(t, 1H), 7.30–7.40(m, 7H), 7.52–7.58(m, 2H), 7.65(d, 1H), 8.18–8.23(m, 1H), 8.24(d, 1H).
- <1528> ESI-질량; 403[$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1529> 실시예 353
- <1530> 3-(2-시아노페닐)-5-(5,6-디클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1531> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.39–7.49(m, 6H), 7.52–7.54(m, 1H), 7.60–7.66(m, 2H), 7.70–7.72(m, 1H), 7.72–7.74(m, 1H), 8.21(d, 1H), 8.37(d, 1H).
- <1532> ESI-질량; 457[$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1533> 실시예 354
- <1534> 3-(5,6-디클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1535> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.27(ddd, 1H), 7.48–7.63(m, 6H), 7.82(td, 1H), 7.83–7.89(m, 2H), 8.59(d, 1H), 8.60(dt, 1H), 9.38(d, 1H), 12.15(s, 1H).
- <1536> ESI-질량; 433[$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1537> 실시예 355
- <1538> 3-(6-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1539> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22–7.28(m, 2H), 7.50–7.63(m, 6H), 7.78–7.88(m, 3H), 8.58(dd, 1H), 8.61(ddd, 1H), 9.40(d, 1H).
- <1540> ESI-질량; 399[$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1541> 실시예 356
- <1542> 3-[1-(페리딘-4-일)벤즈이미다졸-2-일]-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1543> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.10–7.13(m, 2H), 7.22–7.28(m, 2H), 7.31–7.46(m, 8H), 7.69(dt, 1H), 7.77(td, 1H), 7.91(dt, 1H), 8.43(d, 1H), 8.59(ddd, 1H), 8.73–8.75(m, 2H).
- <1544> ESI-질량; 442[$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1545> 실시예 357
- <1546> 3-[1-(1-벤질페리딘-4-일)벤즈이미다졸-2-일]-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1547> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.01–2.20(m, 4H), 2.56–2.66(m, 2H), 3.02–3.07(m, 2H), 3.58(s, 2H), 4.09–4.18(m, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.24–7.30(m, 3H), 7.31–7.36(m, 2H), 7.45–7.50(m, 4H), 7.52–7.60(m, 3H), 7.64(d, 1H), 7.74(td, 1H), 7.77–7.84(m, 2H), 8.48(d, 1H), 8.49(d, 1H), 8.58(ddd, 1H).

<1548> ESI-질량; 538[M⁺ + H]

실시예 358

<1550> 3-(2-시아노페닐)-5-(5,6-디하이드로-4H-이미다조[4,5,1-i,j]퀴놀린-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1551> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.30(qu, 2H), 3.02(t, 2H), 4.47(t, 2H), 7.04(dd, 1H), 7.20(dd, 1H), 7.45-7.57(m, 7H), 7.65(td, 1H), 7.79(dd, 1H), 7.81(dd, 1H), 8.10(d, 1H), 8.22(d, 1H).

<1552> ESI-질량; 429[M⁺ + H]

실시예 359

<1554> 3-(5,6-디하이드로-4H-이미다조[4,5,1-i,j]퀴놀린-2-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1555> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.20(qu, 2H), 2.98(t, 2H), 4.35(t, 2H), 7.03(d, 1H), 7.18-7.23(m, 2H), 7.44-7.58(m, 5H), 7.62(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.75(dt, 1H), 8.52(d, 1H), 8.57(ddd, 1H), 8.70(d, 1H).

<1556> ESI-질량; 405[M⁺ + H]

실시예 360

<1558> 3-(1-페닐벤즈이미다졸-2-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1559> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.05-7.21(m, 3H), 7.25-7.45(m, 6H), 7.47-7.65(m, 7H), 8.10(d, 1H), 8.54-8.59(m, 1H), 8.85-8.95(m, 1H), 9.22(d, 1H).

<1560> ESI-질량; 441[M⁺ + H]

실시예 361

<1562> 3-(2-클로로페닐)-5-(6-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1563> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 6.92(td, 1H), 6.97-7.07(m, 4H), 7.11-7.14(m, 2H), 7.18-7.24(m, 3H), 7.25-7.29(m, 2H), 7.94(d, 1H), 8.24(d, 1H).

<1564> ESI-질량; 432[M⁺ + H]

실시예 362

<1566> 3-(2-시아노페닐)-5-(1H-이미다조[4,5-c]페리딘-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1567> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.04-7.09(m, 1H), 7.28-7.31(m, 1H), 7.44-7.60(m, 5H), 7.66-7.70(m, 2H), 7.74-7.78(m, 1H), 7.80(d, 1H), 7.93-7.96(m, 1H), 8.01(d, 1H), 8.40(d, 1H), 8.51(d, 1H).

<1568> ESI-질량; 390[M⁺ + H]

실시예 363

<1570> 3-(6-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1571> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.50(s, 3H), 7.08-7.15(m, 1H), 7.23-7.26(m, 1H), 7.45-7.69(m, 7H), 7.81(td, 1H), 7.88(d, 1H), 8.56(d, 1H), 8.59(ddd, 1H), 9.40(d, 1H), 11.95-12.07(m, 1H).

<1572> ESI-질량; 379[M⁺ + H]

실시예 364

<1574> 3-(5-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

- <1575> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.49(s, 3H), 7.12(t, 1H), 7.24–7.27(m, 1H), 7.31–7.72(m, 7H), 7.80(td, 1H), 7.87(d, 1H), 8.56(d, 1H), 8.59(ddd, 1H), 9.40(d, 1H), 11.94–12.07(m, 1H).
- <1576> ESI-질량; 379 [$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1577> 실시예 365
- <1578> 3-(2-시아노페닐)-5-[1-(1-벤질페리딘-4-일)벤즈이미다졸-2-일]-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1579> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.92(dd, 2H), 2.36(t, 2H), 2.75(ddd, 2H), 3.05(d, 2H), 3.62(s, 2H), 4.58(tt, 1H), 7.26–7.41(m, 7H), 7.44–7.51(m, 2H), 7.52–7.56(m, 4H), 7.65(td, 1H), 7.70(dd, 1H), 7.72(d, 1H), 7.73–7.81(m, 3H), 8.01(d, 1H).
- <1580> ESI-질량; 562 [$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1581> 실시예 366
- <1582> 3-(2-시아노페닐)-5-(5-메톡시-1H-벤즈이미다졸-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1583> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.83(s, 3H), 6.85(dd, 1H), 7.24–7.47(m, 8H), 7.50(d, 2H), 7.60(dt, 1H), 8.15(s, 1H), 8.16(s, 1H).
- <1584> ESI-질량; 419 [$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1585> 실시예 367
- <1586> 3-(1H-이미다조[4,5-c]페리딘-2-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1587> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.19–7.28(m, 1H), 7.48–7.63(m, 4H), 7.69–7.90(m, 2H), 8.08(d, 1H), 8.12(d, 1H), 8.16–8.22(m, 1H), 8.34(d, 1H), 8.59(d, 1H), 8.58–8.62(m, 1H), 9.44(d, 1H), 12.20(brs, 1H).
- <1588> ESI-질량; 366 [$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1589> 실시예 368
- <1590> 3-(2-시아노페닐)-5-[1-(페리딘-4-일)벤즈이미다졸-2-일]-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1591> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.29–7.34(m, 4H), 7.35–7.51(m, 8H), 7.59(td, 1H), 7.69(d, 1H), 7.73(dd, 1H), 7.82(d, 1H), 7.84(dt, 1H), 8.91(dd, 2H).
- <1592> ESI-질량; 466 [$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1593> 상기 실시예 183과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.
- <1594> 실시예 369
- <1595> 3-(2-클로로페닐)-5-(5-트리플루오로메틸벤조티아졸-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1596> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.32–7.37(m, 2H), 7.47–7.58(m, 7H), 7.61(ddd, 1H), 7.99(d, 1H), 8.14(d, 1H), 8.21–8.23(m, 1H), 8.39(d, 1H).
- <1597> ESI-질량; 483 [$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1598> 실시예 370
- <1599> 3-(5-트리플루오로메틸벤조티아졸-2-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

- <1600> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.26–7.30(m, 1H), 7.51–7.64(m, 6H), 7.81–7.87(m, 2H), 8.08(d, 1H), 8.39(s, 1H), 8.63(d, 1H), 8.64(t, 1H), 9.50(d, 1H).
- <1601> ESI-질량; 450 [$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1602> 실시예 371
- <1603> 3-(벤조티아졸릴)-5-(2-페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1604> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.26–7.30(m, 1H), 7.41(t, 1H), 7.50–7.60(m, 6H), 7.84(t, 1H), 7.88–7.94(m, 1H), 7.98(d, 1H), 8.12(d, 1H), 8.60–8.63(m, 2H), 9.48–9.52(m, 1H).
- <1605> ESI-질량; 382 [$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1606> 실시예 372
- <1607> 5-(벤조티아졸릴)-3-[2-(벤조티아졸릴)페닐]-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1608> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.09–7.14(m, 2H), 7.25–7.33(m, 4H), 7.37(td, 1H), 7.42(td, 1H), 7.46–7.52(m, 4H), 7.80(ddt, 2H), 7.90(ddt, 2H), 7.95(d, 1H), 8.12(d, 1H), 8.30(d, 1H).
- <1609> ESI-질량; 514 [$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1610> 상기 실시예 184과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.
- <1611> 실시예 373
- <1612> 5-(2-벤조옥사졸릴)-3-[2-(2-벤조옥사졸릴)페닐]-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1613> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22–7.42(m, 7H), 7.44–7.73(m, 9H), 8.26(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.48(d, 1H).
- <1614> ESI-질량; 482 [$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1615> 실시예 374
- <1616> 3-(2-벤조옥사졸릴)-5-(2-페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1617> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22–7.28(m, 1H), 7.29–7.32(m, 2H), 7.42–7.46(m, 2H), 7.48–7.50(m, 3H), 7.54–7.58(m, 1H), 7.70–7.80(m, 3H), 8.55–8.60(m, 2H), 9.03(d, 1H).
- <1618> ESI-질량; 366 [$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1619> 실시예 375
- <1620> 3-(2-클로로페닐)-5-(5-클로로벤조옥사졸-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1621> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.27–7.35(m, 3H), 7.41–7.51(m, 4H), 7.52–7.57(m, 4H), 7.67(d, 1H), 8.25(d, 1H), 8.49(d, 1H).
- <1622> ESI-질량; 433 [$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1623> 실시예 376
- <1624> 3-(5-클로로벤조옥사졸-2-일)-5-(2-페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1625> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.26(ddd, 1H), 7.33(dd, 1H), 7.47–7.58(m, 6H), 7.72(dt, 1H), 7.79(d, 1H), 7.79(td, 1H), 8.55(d, 1H), 8.62(ddd, 1H), 9.12(d, 1H).

- <1626> ESI-질량; 340[M⁺ + H]
- <1627> 상기 실시예 315과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.
- <1628> 실시예 377
- <1629> 3-[1-(피페리딘-4-일)벤즈이미다졸-2-일]-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1630> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.01-2.15(m, 2H), 2.42-2.52(m, 2H), 2.66-2.84(m, 2H), 3.20-3.30(m, 2H), 4.21-4.40(m, 1H), 7.19-7.83(m, 12H), 8.49(d, 1H), 8.52(d, 1H), 8.56-8.59(m, 1H).
- <1631> ESI-질량; 448[M⁺ + H]
- <1632> 실시예 378
- <1633> (378A) 3-(2-시아노페닐)-5-[1-(피페리딘-4-일)벤즈이미다졸-2-일]-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1634> (378B) 3-(2-시아노페닐)-5-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)벤즈이미다졸-2-일]-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1635> (378A)
- <1636> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.90-2.02(m, 2H), 2.65(ddd, 2H), 3.01(t, 2H), 3.28(d, 2H), 4.69(tt, 1H), 7.27-7.29(m, 2H), 7.47-7.55(m, 6H), 7.67(td, 1H), 7.71(d, 1H), 7.67-7.83(m, 4H), 8.05(d, 1H).
- <1637> ESI-질량; 472[M⁺ + H]
- <1638> (378B)
- <1639> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.90-2.00(m, 2H), 2.35-2.40(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.73-2.87(m, 2H), 3.00-3.10(m, 2H), 4.51-4.62(m, 1H), 7.26-7.30(m, 2H), 7.44-7.54(m, 6H), 7.65(td, 1H), 7.70-7.83(m, 5H), 8.03(d, 1H).
- <1640> ESI-질량; 486[M⁺ + H]
- <1641> 실시예 379
- <1642> (379A) 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(피페리딘-3-일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1643> (379B) 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(N-벤질피페리딘-3-일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1644> (379A)
- <1645> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.90-2.05(m, 2H), 2.13-2.22(m, 1H), 2.35-2.44(m, 1H), 2.70(td, 1H), 3.05-3.12(m, 1H), 3.37(d, 1H), 3.60-3.72(m, 1H), 4.97-5.05(m, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.45(td, 1H), 7.57(d, 1H), 7.64(td, 1H), 7.68-7.78(m, 3H), 8.13(d, 1H), 8.48(d, 1H), 8.62(ddd, 1H).
- <1646> ESI-질량; 357[M⁺ + H]
- <1647> (379B)
- <1648> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.65-1.75(m, 2H), 1.92-2.05(m, 2H), 2.45-2.60(m, 2H), 2.70-2.80(m, 1H), 2.97(dd, 1H), 3.55(s, 2H), 5.15-5.20(m, 1H), 7.22(ddd, 1H), 7.27-7.32(m, 1H), 7.40-7.49(m, 4H), 7.52-7.5(m, 2H), 7.61-7.77(m, 5H), 8.15(d, 1H), 8.65(ddd, 1H).
- <1649> ESI-질량; 447[M⁺ + H]
- <1650> 실시예 380
- <1651> 3-(2-시아노페닐)-5-(N-메틸피페리딘-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

- <1652> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.24–1.39(m, 2H), 1.73–1.85(m, 2H), 2.04–2.14(m, 3H), 2.16(s, 3H), 2.63(dd, 1H), 3.00(d, 1H), 7.37–7.56(m, 5H), 7.59(td, 1H), 7.64–7.70(m, 2H), 7.72–7.74(m, 1H), 7.74–7.76(m, 2H).
- <1653> ESI-질량; 370 [$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1654> 상기 실시예 7과 동일의 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.
- <1655> 실시예 381
- <1656> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(2-니트로톨루엔-4-일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1657> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.69(s, 3H), 7.23–7.28(m, 1H), 7.48(td, 1H), 7.56–7.51(m, 1H), 7.62(d, 1H), 7.66(t, 1H), 7.74–7.81(m, 4H), 8.21(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.61(d, 1H).
- <1658> 실시예 382
- <1659> (382A) 3-(4-클로로벤젠술페닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1660> (382B) 3-(4-클로로벤젠술포닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1661> 3-(4-클로로페닐티오)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 6 mg을 디클로로메탄 3 mL에 용해시키고, 빙냉 하에 메타클로로파렌조산 3 mg을 첨가한 후, 동일 온도에서 30분간 교반하였다. 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 10 mL의 아세트산에틸로 희석하고, 1N 수산화나트륨 수용액으로 세정하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여, 표제 화합물 3-(4-클로로벤젠술페닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 1.2 mg과 3-(4-클로로벤젠술포닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 1.5 mg을 얻었다.
- <1662> (382A)
- <1663> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.23–7.29(m, 2H), 7.37–7.54(m, 6H), 7.72(dt, 1H), 7.79(td, 1H), 7.87(t, 1H), 7.89(t, 1H), 8.44(d, 1H), 8.57–8.60(m, 1H), 8.69(d, 1H).
- <1664> ESI-질량; 407 [$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1665> (382B)
- <1666> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22–7.30(m, 2H), 7.37–7.40(m, 2H), 7.42–7.52(m, 4H), 7.67(dt, 1H), 7.80(td, 1H), 8.09(t, 1H), 8.11(t, 1H), 8.58(d, 1H), 8.60(ddd, 1H), 9.06(d, 1H).
- <1667> ESI-질량; 423 [$\text{M}^+ + \text{H}$]
- <1668> 상기 실시예 382과 동일한 방법 또는 이에 준하는 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.
- <1669> 실시예 383
- <1670> (383A) 3-(2-에틸술페닐페리딘-5-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1671> (383B) 3-(2-에틸술포닐페리딘-5-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온
- <1672> (383A)
- <1673> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.24(t, 3H), 2.96(dt, 1H), 3.21(dt, 1H), 7.23–7.27(m, 1H), 7.48–7.58(m, 5H), 7.60(d, 1H), 7.77(td, 1H), 8.03(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.38(d, 1H), 8.44(dd, 1H), 8.64(ddd, 1H), 9.04(d, 1H).
- <1674> ESI-질량; 402 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

<1675> (383B)

<1676> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.33(t, 3H), 3.44(q, 2H), 7.25–7.28(m, 1H), 7.49–7.62(m, 6H), 7.78(dd, 1H), 8.14(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.41(d, 1H), 8.51(dd, 1H), 8.64(ddd, 1H), 9.13(d, 1H).<1677> ESI-질량; 418[M⁺ + H]<1678> 실시예 384<1679> 3-(2-에틸페리딘-5-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1680> 3-(2-클로로페리딘-5-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 13 mg을 디메틸포름아미드 20 mL에 용해시키고, 탄산칼륨 10 mg, 테트라카스트리페닐포스핀 팔라듐 2 mg을 첨가하고, 질소 분위기 하의 실온에서 교반하면서, 트리에틸보란(1.0M 테트라하이드로퓨란 용액)을 점진하여 첨가하였다. 질소 분위기 하의 100°C에서 1시간 동안 가열 교반하고, 반응액을 실온까지 냉각한 후, 물을 첨가한 뒤, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하여, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여 표제 화합물을 4 mg을 얻었다.

<1681> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.33(t, 3H), 2.87(q, 2H), 7.20–7.24(m, 2H), 7.44–7.60(m, 5H), 7.64–7.70(m, 1H), 7.75(td, 1H), 8.18(dd, 1H), 8.25(d, 1H), 8.26(d, 1H), 8.61(m, 1H), 8.84(d, 1H).<1682> 실시예 385<1683> 3-(2-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐티오)-1-(3-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1684> 상기 실시예 188과 동일의 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

<1685> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.23–7.50(m, 8H), 7.52(d, 1H), 7.55–7.58(m, 1H), 7.72(d, 1H), 7.86–7.93(m, 1H), 8.66–8.76(m, 2H).<1686> 실시예 386<1687> 3-(2-시아노페닐)-5-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1688> 상기 실시예 190과 동일의 방법으로 합성하였다.

<1689> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22–7.28(m, 2H), 7.32–7.50(m, 7H), 7.54–7.76(m, 4H), 8.20–8.21(m, 1H), 8.28–8.34(m, 1H).<1690> ESI-질량; 389[M⁺ + H]<1691> 실시예 387<1692> 3-(2-아다만틸)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1693> 상기 실시예 178과 동일의 방법으로 합성하였다.

<1694> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.21–2.06(m, 12H), 2.48(s, 2H), 3.25(s, 1H), 7.18(ddd, 1H), 7.33–7.52(m, 5H), 7.54(d, 1H), 7.72(td, 1H), 8.09(d, 1H), 8.11–8.13(m, 1H), 8.60(ddd, 1H).<1695> 실시예 388<1696> 3-(2-시아노페닐)-5-(4-메틸-이미다조[4,5-b]페리딘-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1697> 3-(2-시아노페닐)-5-(1H-이미다조[4,5-c]페리딘-2-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 3 mg을 아세톤 3 mL에 용해시키고, 요오드화메틸 2 mL을 첨가한 후, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 감압 하에 농축하고, 잔류물을 물 1 mL로 희석하여, 수산화나트륨 20 mg을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 추출하고, 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조, 여과하였다. 여과액을 감압 하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(NH 실리카)(헥산-아세트산에틸계)로 정

제하여, 표제 화합물을 2 mg을 얻었다.

<1698> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.31(s, 3H), 7.07(dd, 1H), 7.43-7.61(m, 7H), 7.64(td, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.76(dd, 1H), 8.09(d, 1H), 8.71(d, 1H), 8.73(d, 1H).

<1699> ESI-질량: 404[M⁺ + H]

실시예 389

3-(2-시아노페닐)-1-페닐-5-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1702> 3-(2-시아노페닐)-5-(메톡시카르보닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온의 가수분해 반응에 의해 얻어진 카르복시산 31 mg을 디클로로메탄 20 mL에 용해시키고, 빙냉 하에 옥살릴클로라이드 20 mg의 디클로로메탄 용액을 적하하고, 촉매량의 디메틸포름아미드를 첨가하고, 질소 분위기 하의 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하여, 디클로로메탄에 용해하였다. 이 용액을 빙냉 하에 벤즈아미드옥심 16 mg과 트리에틸아민 0.05 mL의 툴루엔 용액에 점적하여 첨가하였다. 실온까지 온도를 상승시키고, 질소 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반하였다. 100°C에 1시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각한 후, 반응액을 물로 세정하고, 유기층을 포화식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하여, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물 28 mg를 툴루엔 10 mL에 용해시키고, 5시간 동안 가열 환류시켰다. 실온까지 냉각한 후, 용매를 감압 하에 제거하여 백색 결정의 표제 화합물을 24 mg을 얻었다.

<1703> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.40-7.66(m, 9H), 7.68(dd, 2H), 7.80(dd, 1H), 8.12(dd, 2H), 8.32(dd, 1H), 8.52(dd, 1H).

실시예 390

3-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1706> 상기 실시예 389에 따라서 표제 화합물을 얻었다.

<1707> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.25-7.29(m, 2H), 7.46-7.59(m, 7H), 7.70(d, 1H), 7.81(td, 1H), 8.20-8.23(m, 2H), 8.59(d, 1H), 8.63(ddd, 1H), 9.14(d, 1H).

실시예 391

3-(2-시아노티오펜-3-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1710> 3-(2-포르밀티오펜-3-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 22 mg을 에탄올 20 mL에 용해시키고, 염산하이드록실아민 6.4 mg, 아세트산나트륨 10.1 mg을 첨가하고, 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응액을 실온까지 냉각한 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액에 봇고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하여, 용매를 감압 하에 제거하였다. 옥심체로서 얻어진 잔류물 25 mg를 디메틸포름아미드 10 mL에 용해시키고, 트리에틸아민 0.02 mL을 첨가하고, 빙냉한 후, 1,1'-카르보닐디아미디졸 43 mg을 첨가하였다. 60°C에서 1시간 동안 교반한 후, 실온까지 냉각하고, 물을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하여, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여, 표제 화합물 15 mg을 얻었다.

<1711> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.23(ddd, 1H), 7.46-7.58(m, 5H), 7.59(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.77(td, 1H), 7.78(d, 1H), 8.38(d, 1H), 8.57(d, 1H), 8.59(ddd, 1H).

<1712> ESI-질량: 356[M⁺ + H]

실시예 392

3-[2-(5-옥사졸릴)페닐]-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온

<1715> 3-(2-포르밀페닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온 13 mg을 메탄올 10 mL에 용해시키고, 토실메틸이소시아니드 11 mg와 탄산칼륨 8 mg을 첨가하고, 하룻밤 동안 가열 환류시켰다. 반응액을 실온까지 냉각한

후, 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. NH 실리카겔 및 실리카겔 여과하고, 여과액을 감압 농축하였다. 석출한 침전을 에테르로 세정하고, 건조하여, 표제 화합물 9 mg을 얻었다.

<1716> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.98(s, 1H), 7.20(ddd, 1H), 7.36–7.51(m, 7H), 7.54(dt, 2H), 7.72(ddd, 2H), 7.84(s, 1H), 8.11(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.59(ddd, 1H).

실시예 393

<1718> 3-[2-(5-옥사졸릴)티오펜-3-일]-1-페닐-5-(2-피리딜)-1,2-디하이드로피리딘-2-온

<1719> 상기 실시예 392과 동일의 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

<1720> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.14(s, 1H), 7.16–7.76(m, 10H), 7.82(s, 1H), 8.16(d, 1H), 8.29(d, 1H), 8.58(d, 1H).

실시예 394

<1722> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딘카르보닐)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온

<1723> (394a) α-(2-메톡시피리딘-5-일)-2-피리딘메탄올

<1724> 2-메톡시-5-브로모피리딘 3.00 g의 테트라하이드로퓨란 50 mL 용액을 -78°C 에서 냉각하고, n-부틸리튬(1.6M 헥산 용액) 10 mL을 점적하여 첨가하였다. 적하를 종료한 후, 즉시 피콜린알데하이드 1.70 g를 첨가하고, -78°C 에서 1시간 동안 교반한 뒤, 서서히 실온에 되돌렸다. 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출한 뒤, 아세트산에틸층을 물, 포화 식염수로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸)로 정제하여, 담황색 고체의 표제 화합물 1.53 g을 얻었다.

<1725> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.93(s, 3H), 5.87(brs, 1H), 6.72(d, 1H), 7.24(d, 1H), 7.31–7.36(dd, 1H), 7.55–7.59(dd, 1H), 7.74–7.80(dd, 1H), 8.21(d, 1H), 8.62(d, 1H).

<1726> (394b) 5-(2-피리딘카르보닐)-2-메톡시피리딘

<1727> α -(2-메톡시피리딘-5-일)-2-피리딘메탄올 0.83 g의 아세톤 20 mL 용액에 활성 이산화망간 1.70 g을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 격렬히 교반하였다. 침전물을 여과제고, 아세톤으로 세정한 후, 여과액을 농축하여, 백색 고체의 표제 화합물 0.80 g을 얻었다.

<1728> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.04(s, 3H), 6.84(dd, 1H), 7.48–7.54(ddd, 1H), 7.89–7.95(ddd, 1H), 8.09(d, 1H), 8.36–8.40(dd, 1H), 8.70–8.74(m, 1H), 9.09(d, 1H).

<1729> (394c) 5-(2-피리딘카르보닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-(1H)-온

<1730> 5-(2-피리딘카르보닐)-2-메톡시피리딘 0.79 g을 48% 브롬화수소산 5.0 mL에 용해시키고, 70°C 에서 30분간 교반하였다. 빙냉 후, 물로 희석하고, 탄산칼륨으로 중화하여, 석출된 침전물을 여과 채취한 뒤, 물, 헥산으로 세정하고, 건조하여 백색 분말의 표제 화합물 0.51 g을 얻었다.

<1731> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 6.45(d, 1H), 7.65–7.70(ddd, 1H), 7.95–8.00(dd, 1H), 8.05–8.20(m, 2H), 8.68–8.75(m, 2H), 12.17(brs, 1H).

<1732> (394d) 5-(2-피리딘카르보닐)-3-브로모-1,2-디하이드로피리딘-2-(1H)-온

<1733> 5-(2-피리딘카르보닐)-1,2-디하이드로피리딘-2-(1H)-온 0.23 g의 디메틸포름아미드 2.0 mL 용액에 실온에서 N-브로모숙신이미드 0.21 g를 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 물로 희석하여 석출한 침전물을 여과 채취하고, 물로 세정한 후, 건조하여, 담황색 분말의 표제 화합물 0.26 g을 얻었다.

<1734> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 7.67–7.71(ddd, 1H), 7.99–8.03(ddd, 1H), 8.04–8.08(dd, 1H), 8.47(d, 1H), 8.73–8.75(m, 1H), 8.79(brs, 1H), 12.72(brs, 1H).

<1735> (394e) 5-(2-피리딘카르보닐)-1-페닐-3-브로모-1,2-디하이드로피리딘-2-온

<1736> 5-(2-피리딘카르보닐)-3-브로모-1,2-디하이드로피리딘-2-(1H)-온 0.24 g, 페닐 보론산 0.23 g, 아세트산구리 0.30 g, 트리에틸아민 1 mL의 테트라하이드로퓨란 10 mL 혼합액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 진한 암모니아수(3 mL), 물(30 mL)과 아세트산에틸(100 mL)을 첨가하고, 유기층을 분리하여, 물, 포화 식염수로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산)로 정제하여, 백색 분말의 표제 화합물 0.21 g을 얻었다.

<1737> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆); δ (ppm) 7.50~7.60(m, 5H), 7.64~7.68(ddd, 1H), 8.02~8.09(m, 1H), 8.57(d, 1H), 8.66~8.70(m, 1H), 9.00(d, 1H).

<1738> (394f) 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딘카르보닐)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온

<1739> 5-(2-피리딘카르보닐)-1-페닐-3-브로모-1,2-디하이드로피리딘-2-온 200 mg, 2-(2-시아노페닐)-1,3,2-디옥사보리네이트 130 mg, 탄산세슘 400 mg, 디메틸포름아미드 6 mL의 혼합액에 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 60 mg을 첨가하고, 질소 분위기 하의 130°C에서 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 아세트산에틸을 첨가하고, 물, 포화 식염수로 세정하여, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산)로 정제하여, 담황색 분말의 표제 화합물 45 mg을 얻었다.

<1740> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.40~7.58(m, 8H), 7.62~7.68(m, 1H), 7.75~7.78(d, 1H), 7.89~7.94(m, 1H), 8.11~8.15(d, 1H), 8.47(d, 1H), 8.65~8.68(m, 1H), 9.16(d, 1H).

<1741> 실시예 395<1742> 5-(2-피리딘카르보닐)-1-페닐-3-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온

<1743> 5-(2-피리딘카르보닐)-1-페닐-3-브로모-1,2-디하이드로피리딘-2-온 10 mg, 페닐 보론산 10 mg, 탄산세슘 40 mg, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 6 mg, 디메틸포름아미드 1 mL의 혼합액을 질소 분위기 하의 130°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온에서 냉각한 후, 아세트산에틸을 첨가하고, 물, 포화 식염수로 세정하여, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산)로 정제하여, 담황색 분말의 표제 화합물 6 mg을 얻었다.

<1744> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.32~7.58(m, 8H), 7.75~7.79(m, 2H), 7.88~7.94(ddd, 1H), 8.09~8.13(m, 1H), 8.42(d, 1H), 8.63~8.66(m, 1H), 9.01(d, 1H).

<1745> 실시예 396<1746> 3-(2-시아노페닐)-5-(α-하이드록시-2-피코릴)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온

<1747> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딘카르보닐)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온 25 mg의 메탄을 5 mL 용액에 수소화 봉소나트륨 2 mg을 빙냉 하에서 첨가하였다. 30분 후, 포화 탄산수소나트륨수로 희석하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸)로 정제하여, 담황색 분말의 표제 화합물 15 mg을 얻었다.

<1748> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 5.72(brs, 1H), 7.32~7.72(m, 13H), 7.80~7.92(m, 1H), 8.57~8.65(m, 1H).

<1749> 실시예 397<1750> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딘-2-일비닐)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온

<1751> 3-(2-시아노페닐)-1-페닐-5-브로모-1,2-디하이드로피리딘-2-온 100 mg, 2-비닐피리딘 100 mg, 아세트산팔라듐 6 mg, 트리(o-톨릴)포스핀 17 mg, 트리에틸아민 3 mL의 혼합액을 질소 분위기 하의 130°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온에 냉각한 후, 아세트산에틸을 첨가하고, 물, 포화 식염수로 세정하여, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산)로 정제하여, 백색 분말의 표제 화합물 16 mg을 얻었다.

<1752> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.95–7.00(d, 1H), 7.16–7.21(m, 1H), 7.26–7.35(m, 1H), 7.44–7.60(m, 7H), 7.62–7.81(m, 5H), 8.03(d, 1H), 8.57–8.61(m, 1H).

실시예 398

3-[$(2$ -에톡시카르보닐)비닐티오펜-3-일]-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온

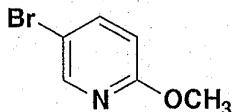
디에틸포스포노아세트산에틸 7.5 mg의 테트라하이드로퓨란 용액에, 질소 분위기 하에서 빙냉하면서 수소화나트륨 1.3 mg를 첨가하고, 계속하여 3-(2-포르밀티오펜-3-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-2-온 10 mg의 테트라하이드로퓨란 용액을 점적하여 첨가하였다. 질소 분위기 하의 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하여, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸계)로 정제하여, 표제 화합물을 4 mg을 얻었다.

<1756> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.28(t, 3H), 4.21(q, 2H), 6.34(d, 1H), 7.19–7.23(m, 2H), 7.34–7.41(m, 2H), 7.43–7.56(m, 5H), 7.74(td, 1H), 7.88(d, 1H), 8.00(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.58–8.60(m, 1H).

<1757> ESI-질량; 429 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

실시예 399

5-브로모-2-메톡시피리딘



<1760>

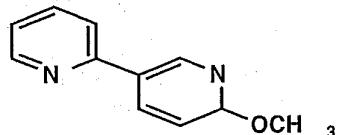
5-디브로모피리딘(200 g), 28% 나이트륨메톡사이드메탄을 용액(1535 g)을 30분간 가열 환류한 후, 실온까지 냉각하였다. 물(1.6ℓ)과 tert-부틸메틸에테르 (1.6ℓ)로 분액 추출하고, 얻어진 유기층을 포화 식염수(1ℓ)로 3회 세정한 후, 무수 MgSO_4 로 하룻밤 동안 건조하였다. 건조한 유기층을 감압 농축(65°C)하여, 160 g(96%)의 표제 화합물(갈색 유상물)을 얻었다.

<1762> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 3.91(3H, s), 6.66(1H, d), 7.64(1H, dd), 8.20(1H, d).

<1763> MS: MH^+ 188, 190

실시예 400

6-메톡시-3-페리딜보론산



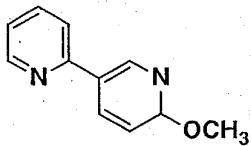
<1766>

5-브로모-2-메톡시피리딘(152 g)을 무수 테트라하이드로퓨란(1520 mL)에 질소 분위기 하에서 교반 용해시키고, 내부 온도 -75.1°C 까지 냉각하였다. 교반 냉각 하에 2.46 mol/l 의 부틸리튬 용액(380 mL)을 점적하여 첨가하였다. 이어서, 트리메톡시보란(192 mL)을 점적하여 첨가하였다. 적하를 종료하고 30분 후, 냉각조를 제거하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 다음날, 빙냉 하에 2 mol/l 의 염산물(1.5ℓ)을 첨가하고, 1.5시간 동안 교반한 후, 5 mol/l 의 수산화나트륨 수용액(460 mL)을 첨가하고 중화시켰다. 이것에 아세트산에틸(1ℓ)을 첨가해 추출한 후, 수층을 아세트산에틸(1ℓ)로 재추출하여, 유기층을 합쳐서 10% 식염수(1ℓ)로 2회 세정하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 감압 농축하여, 105 g(88%)의 표제 화합물(미황백색 고체)을 얻었다.

<1768> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 3.83(3H, s), 6.74(1H, d), 7.98(1H, dd), 8.10(2H, s), 8.50(1H, s).

실시예 401

2-메톡시-5-피리딘-2-일피리딘



<1771>

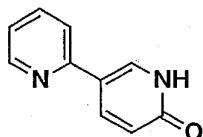
<1772> 6-메톡시-3-피리딜보론산(105 g), 2-브로모피리딘(90 g), 아세트산팔라듐(3.21 g), 트리페닐포스핀(15 g), 탄산칼륨(237 g), 1,2-디메톡시에탄(900 mL), 물(900 mL)을 교반하면서 5시간 40분 동안 가열 환류시켰다. 반응액을 냉각한 후, 아세트산에틸(1 L)을 첨가하고 추출하였다. 유기층을 10% 염화암모늄 수용액(1 L), 10% 암모니아수(1 L), 10% 식염수(1 L)로 세정한 후, 감압 농축하여 126 g(87%)의 표제 화합물을 얻었다.

<1773> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 4.00(3H, s), 6.85(1H, d), 7.21-7.26(1H, m), 7.67(1H, d), 7.75(1H, dt), 8.25(1H, dd), 8.66-8.70(1H, m), 8.74(1H, d).

<1774> MS: MH^+ 187

실시예 402

5-피리딘-2-일-2-(1H)-피리돈



<1775>

<1776> 2-메톡시-5-피리딘-2-일피리딘(550 g)과 4 mol/L 염산수(2.4 L)의 혼합물을 3시간 동안 가열 환류시켰다. 반응액을 냉각한 후, tert-부틸메틸에테르(2.2 L)를 첨가하여 세정하였다. 수층에 8 mol/L 수산화나트륨 수용액(1.1 L)을 얼음물 냉각 하에 첨가한 후, tert-부틸메틸에테르(2.2 L)로 2회 세정하였다. 이어서, 진한 염산(310 mL)과 8 mol/L 수산화나트륨 수용액(100 mL)으로 pH8로 조정한 후, 1-부탄올(4.5 L)과 포화 식염수(1.8 L)를 첨가해 분액 추출하였다. 수층을 1-부탄올(4.5 L)로 재추출하고, 얻어진 유기층을 합쳐서 감압 농축(45-50°C)하였다. 이 농축 잔류물에 tert-부틸메틸에테르(2.2 L)를 첨가해 결정을 석출시켜 감압 여과 채취하였다. 얻어진 결정을 60°C에서 송풍 건조한 후, 물(1.6 L)을 첨가하고, 가열 용해한 후, 수냉하여 재결정화을 행하였다. 석출한 결정을 감압 여과 채취하여, 송풍 건조(60°C)하여, 188 g(66%)의 표제 화합물(회백색 결정)을 얻었다.

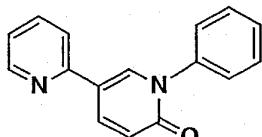
<1777>

<1778> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 400\text{MHz})$: 6.42(1H, d), 7.19-7.26(1H, m), 7.74-7.81(2H, m), 8.11(1H, d), 8.17(1H, dd), 8.52-8.55(1H, m).

<1779> MS: MH^+ 173

실시예 403

1-페닐-5-피리딘-2-일-2-(1H)-피리돈



<1780>

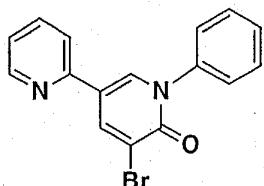
<1784> 5-페리딘-2-일-2-(1H)-페리돈(185 g), PhB(OH)₂(261 g), Cu(OAc)₂(19.4 g), 페리딘(173 mL), DMF(1480 mL)를 실온에서 교반하면서 반응액에 2.0 L /분의 유속으로 공기를 송풍하여 반응을 개시하였다. 반응 개시로부터 7시간 후에 원료가 26% 남아 있을 때, 공기의 송풍을 정지하여 반응을 중단하였다. 다음날, 공기의 송풍을 개시하여 반응을 재개한 후, 5.5시간 뒤에 원료가 0.57%까지 소비되었을 때 반응액을 얼음물로 냉각한 10% 암모니아수(7.5 L)에 붓고, MA045를 석출시켰다. 석출물을 감압 여과 채취하여, 물(3 L)로 세정하였다. 얻어진 결정을 10% 암모니아수(3.6 L)에 실온 하에서 1시간 동안 혼탁 교반한 후, 결정을 감압 여과 채취하고, 물(2 L)로 세정하였다. 얻어진 결정을 하룻밤 동안 송풍 건조하여, 187 g(68%)의 표제 화합물(갈색결정)을 얻었다.

<1785> ¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 6.77(1H, d), 7.19(1H, dd), 7.42-7.48(3H, m), 7.49-7.55(3H, m), 7.72(1H, dt), 8.04(1H, dd), 8.21(1H, d), 8.57-8.59(1H, m).

<1786> MS: MH⁺ 249

실시예 404

3-브로모-1-페닐-5-페리딘-2-일-2-(1H)-페리돈



<1789>

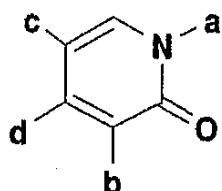
<1790> 1-페닐-5-페리딘-2-일-2-(1H)-페리돈(186 g), N-브로모속신이미드(141.7 g), N,N-디메틸포름아미드(900 mL)를 넣고, 실온 하에서 교반하였다. 2.5시간 후, NBS를 6.45 g 추가하였다. 원료의 소실을 확인한 후, 얼음물로 냉각하면서 반응액을 물(4.5 L)에 붓고, 저온의 실내(약 4°C)에서 하룻밤 동안 교반하였다. 석출된 결정을 감압 여과 채취하고, IPA(3.25 L)와 H 20(650 mL)으로 가열 용해하였다. 용해 확인 후, 방냉으로 서서히 냉각한 후, 얼음물 냉각하였다. 이어서, 저온 실내에서 하룻밤 동안 교반하고, 석출된 결정을 감압 여과 채취하여, 60°C에서 송풍 건조하여 191 g(81%)의 표제 화합물을 얻었다.

<1791> ¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.19-7.24(1H, m), 7.42-5.56(6H, m), 7.74(1H, dt), 8.19(1H, d), 8.51(1H, d), 8.58-8.61(1H, m).

<1792> MS: MH⁺ 327, 329

<1793> 상기 실시예 중에서도 특히 바람직한 화합물을 들면, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-메틸술포닐아미노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-클로로-3-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-니트로페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-아미노페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-아미노페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-메틸술포닐아미노페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-메톡시카르보닐페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-메틸아미노카르보닐페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노-3-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-클로로페닐)-5-(2-페리딜)-1-(4-하이드록시페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-메틸아미노카르보닐페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노-3-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-클로로페닐)-5-(2-페리딜)-1-(4-디메틸아미노에톡시페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노-3-페리딜)-5-(2-페리딜)-1-(3-포르밀페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-하이드록시메틸페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-시아노메틸페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-메틸술포닐아미노메틸페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(3-메틸페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(4-메틸티오페닐)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(4-메틸술포닐)

3-(2-시아노페닐)-5-(2-메톡시페리딘-6-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 1-(4-아미노페닐)-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 1-(3-아미노페닐)-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리미딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-1-[3-(디메틸아미노에톡시)페닐]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-1-[3-(피페리디노에톡시)페닐]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-1-[3-(디이소프로필아미노에톡시)페닐]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-1-[3-(4-페페리디노부틸-1-옥시)페닐]-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-1-(4-나트로페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 1-페닐-5-(2-페리딜)-3-(2-티아조일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-1-(3-페리딜)-5-(2-페리미딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-플루오로페리딘-3-일)-1-페닐-5-(2-페리미딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페리딘-3-일)-1-페닐-5-(2-페리미딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-1-(3-나트로페닐)-5-(2-페리미딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-나프탈-3-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-(1-나프틸)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 5-(2-아미노페리딘-6-일)-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 5-(2-브로모페리딘-6-일)-3-(2-시아노페닐)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-모르폴리노페리딘-6-일)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-1-(3-하이드록시페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-1-[3-(4-페페리디노옥시)페닐]-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-1-{3-[1-(메탄술포닐)페페리딘-4-일옥시]페닐}-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 1-[3-(N-메틸페페리딘-4-일옥시)페닐]-3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-나트로톨루엔-4-일)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-(2-시아노티오펜-3-일)-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 3-[2-(5-옥사졸릴)티오펜-3-일]-1-페닐-5-(2-페리딜)-1,2-디하이드로페리딘-2-온, 및 3-[(2-에톡시카보닐)비닐티오펜-3-일]-5-(2-페리딜)-1-페닐-1,2-디하이드로페리딘-2-온이 있다.

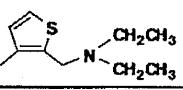
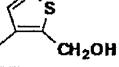
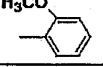
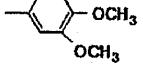


<1794>

실시예	a	b	c
1			
2			
3			
4			
6	H		
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			

<1795>

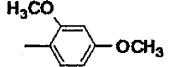
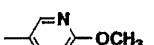
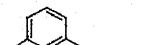
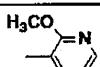
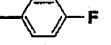
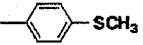
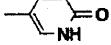
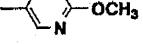
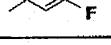
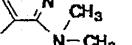
실시예	a	b	c
1 4			
1 5			
1 6			
1 7			
1 8			
1 9			
2 0			
2 1			
2 2			
2 3			
2 4			
2 5			
2 6			
2 7			
2 8			

실시예	a	b	c
2 9			
3 0			
3 2			
3 3			
3 4			
3 5			
3 6			
3 7			
3 8			
3 9			
4 0			
4 1			
4 2			
4 3			
4 4			

<1797>

실시예	a	b	c
4 5	-	-	-
4 6	-	-	-
4 7	-	-	-
4 8	-	-	-
4 9	-	-	-
5 0	-	-	-
5 1	-	-	-
5 2	-	-	-
5 3	-	-	-
5 4	-	-	-
5 5	-	-	-
5 6	-	-	-
5 7	-	-	-
5 8	-	-	-
5 9	-	-	-

실시예	a	b	c
6 0			
6 1			
6 2			
6 3			
6 4			
6 5			
6 6			
6 7			
6 8			
6 9			
7 0			
7 1			
7 2			
7 3			
7 4			

실시예	a	b	c
7 5			
7 6			
7 7			
7 8			
7 9			
8 0			
8 1			
8 2			
8 3			
8 4			
8 5			
8 6			
8 7			
8 8			
8 9			

<1800>

실시예	a	b	c
9 0			
9 1			
9 2			
9 3			
9 4			
9 5			
9 6			
9 7			
9 8			
9 9			
1 0 0			
1 0 1			
1 0 2			
1 0 3			
1 0 4			

실시예	a	b	c
105			
106			
107			
108			
109			
110			
111			
112			
113			
114			
115			
116			
117			
118			
119			

실시예	a	b	c
120			
121			
122			
123			
124			
125			
126			
127			
128			
129			
130			
131			
132			
133			
134			

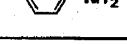
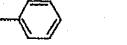
실시예	a	b	c
135			
136			
137			
138			
139			
140			
141			
142			
143			
144			
145			
146			
147			
148			
149			

실시예	a	b	c
150			
151			
152			
153			
154			
155			
156			
157			
159			
160			
162			
163			
164			
165			
166			

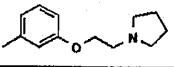
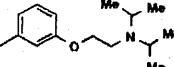
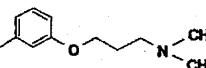
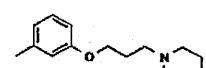
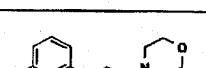
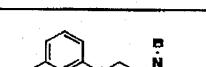
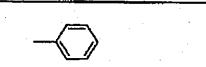
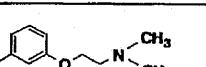
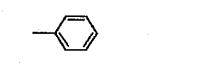
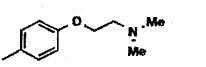
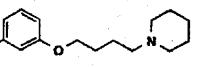
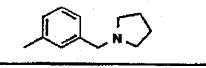
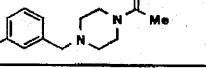
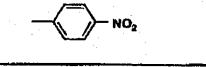
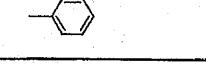
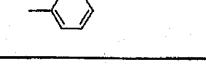
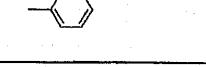
실시예	a	b	c
171			
172			
173			
177			
178			
180			
182			
183			
184			
186			
189			
190			
191			
192			
193			

실시예	a	b	c
194	-	-	-
195	-	-	-
196	-	-	-
197	-	-	-
198	-	-	-
199	-	-	-
200	-	-	-
201	-	-	-
202	-	-	-
203	-	-	-
204	-	-	-
205	-	-	-
206	-	-	-
207	-	-	-
208	-	-	-

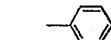
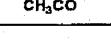
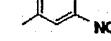
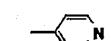
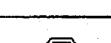
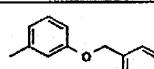
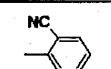
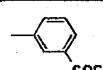
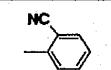
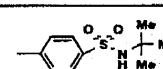
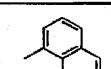
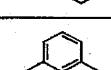
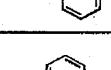
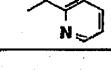
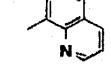
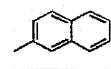
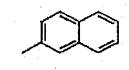
<1807>

실시예	a	b	c
209			
210			
211			
212			
213			
214			
215			
216			
217			
218			
219			
220			
221			
222			
225			

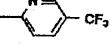
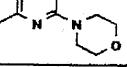
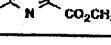
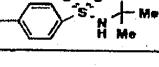
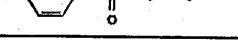
실시예	a	b	c
226		MeSO ₂ NH	
227		NHSO ₂ Me	
228		NHSO ₂ Me	
229		NC	NHC(=O)Me
230		MeCONH	
231		(MeCO) ₂ NH	
232		NHC(=O)Me	
233		NHC(=O)Me	
234		MeN(Me)	
235		NC	CONH ₂
236		NC	CN
237		OH	
238		OH	
239		NC	
240		NC	

실시예	a	b	c
241			
242			
243			
244			
245			
246			
247			
248			
249			
250			
251			
252			
253			
254			
255			

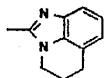
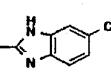
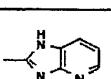
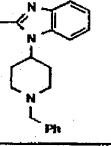
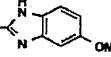
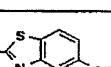
실시예	a	b	c
256			
257			
258			
259			
260			
261			
262			
263			
264			
265			
266			
267			
268			
269			
270			

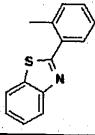
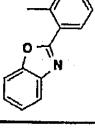
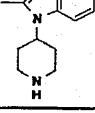
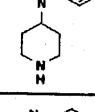
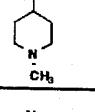
실시예	a	b	c
271			
272			
273			
274			
275			
276			
277			
278			
279			
280			
281			
282			
283			
284			
285			

실시예	a	b	c
286			
287			
288			
289			
290			
291			
292			
293			
294			
295			
296			
297			
298			
299			
300			

실시예	a	b	c
301			
302			
303			
304			
308			
315			
320			
324			
325			
326			
327			
328			
330			
333			

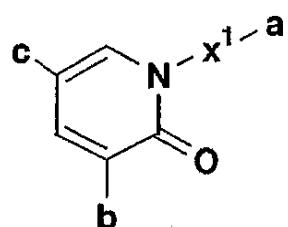
실시예	a	b	c
334			
337			
338			
341			
342			
343			
351			
352			
353			
354			
355			
356			
357			

실시예	a	b	c
358			
359			
360			
361			
362			
363			
364			
365			
366			
367			
368			
369			
370			
371			

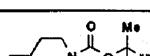
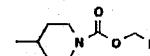
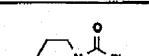
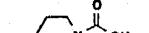
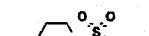
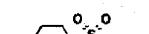
실시예	a	b	c
372			
373			
374			
375			
376			
377			
378-A)			
378-B)			
379-A)			
379-B)			
380			
381			

실시예	a	b	c
383-A)			
383-B)			
384			
386			
387			
388			
389			
390			
391			
392			
393			
398			

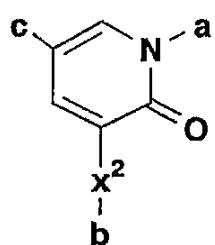
<1818>



<1819>

실시예	a	b	c	x ¹
3 1				-CH ₂ -
1 5 8				-CH ₂ CH ₂ -
3 1 6				
3 1 7				-CH ₂ -
3 1 8				-CH ₂ -
3 1 9				-CH ₂ -
3 2 9				-CH ₂ -
3 3 1				-CH ₂ -
3 3 2				-CH ₂ -
3 3 5				-CH ₂ -
3 3 6				-CH ₂ -
3 3 9				-CH ₂ -
3 4 0				-CH ₂ -

<1820>



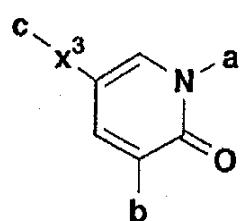
<1821>

실시예	a	b	c	x2
161	- 	- 	- 	-c:c-
168	- 	- 	- 	-N=O-N-
169	- 	- 	- 	-C(=O)N-
170	- 	- 	- 	-NH-
174	- 	- 	- 	-NH-
175	- 	- 	- 	-O-
176	- 	- 	- 	-NH-
179	- 	- 	- 	HO-Cyclohexyl
187	- 	- 	- 	-CH=CH-
188	- 	- 	- 	-S-
223	- 	- 	- 	-N=O-S-
306	- 	- 	- 	-NH-C(=S)-N-
310	- 	- 	- 	-C(=O)N-CH ₂ -
311	- 	- 	- 	-C(=O)N-CH ₂ -
312	- 	- 	- 	-C(=O)N-CH ₂ -

<1822>

실시예	a	b	c	x2
3 1 4				
3 2 1				
3 2 2				
3 2 3				
3 4 4				
3 4 6				
3 4 7				
3 4 8				
3 4 9				
3 8 2-A				
3 8 2-B				

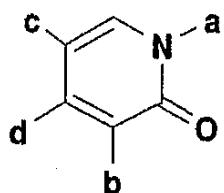
<1823>



<1824>

실시예	a	b	c	x3
181	-	-	-	-
185	-	-	-	-
224	-	-	-	-
307	-	-	-	-
309	-	-	-	-
313	-	-	-	-
345	-	-	-	-
350-A	-	-	-	-
350-B	-	-	-	-
385	-	-	-	-s-
394	-	-	-	-C=O
395	-	-	-	-C(=O)CH ₃
396	-	-	-	-CH(OH)CH ₃
397	-	-	-	-CH=CH ₂

<1825>



<1826>

실시예	a	b	c	d
167	-	-	-	CH ₃ -
305	-	-	-	CH ₃ -

<1827>

시험예 1

<1828>

본 발명에 따르는 화합물에 관하여, AMPA 유발에 의한 신경 세포로의 칼슘 유입 억제 작용을 래트 태아 대뇌피질 신경 세포 초대 배양계를 이용하여 검토하였다.

<1830> <배양조건> 태생 18일의 래트의 뇌로부터 대뇌 피질을 절제하고, 트립신, DNase로 처리하여, 세포를 분산시켰다. 10%의 혈청을 포함하는 MEM으로 세포를 부유시켜, 배양 보틀에 파종하여 성상 세포를 증식시켰다. 그 성상 세포를 트립신으로 재분산시켜 96웰 플레이트 상에 파종하였다. 1주일 배양 후에 성상 세포가 바닥면을 전부 덮은 것을 확인하고, 그 위에 전술한 방법으로 분산된 대뇌피질 신경 세포를 파종하였다. 24시간 후, 배지를 교환한 후, 다시 1주일간 배양한 후, 1 μM 의 MK-801을 포함하는 배지로 교체하였다. 8일 내지 10일 이상 배양한 신경 세포를 사용하였다.

[AMPA 유발 신경 세포내 칼슘 유입 억제작용]

<1832> 세포내로의 칼슘 유입을 칼슘 감수성의 형광색소인 Fura2-AM을 사용하여 측정하였다. Fura2-AM을 포함하는 배지로 1시간 처리하고, 세포내로 유입되게 한 후에, 1 μM 의 MK-801을 포함하는 Tyrode 용액으로 교환하고, 2 μM 의 AMPA로 자극하였다. 세포에 유입한 칼슘량의 변화는 여기 파장 340/380 nm에서의 형광강도의 변화로서 측정하였다. 피험 화합물의 효과는 화합물을 포함하지 않는 Tyrode 용액에 첨가한 AMPA에서 생기는 반응을 대조로서 평가하였다.

<1833> 결과를 표 1~3에 나타내었다.

<1834> 대조 화합물로서 GYKI52466(Le Peillet, et al., Brain Res., 571, 115, 1992)을 사용하였다. GYKI52466의 IC₅₀은 9.02 μM 이었다.

시험예 2

[항AMPA 유발 경련작용]

<1835> 피험 화합물을 0.5%의 메틸 셀룰로오스 용액 또는 참기름 중에 혼탁하고, 수컷 ddy 계통 마우스에게 경구 투여 (25 mg/kg)를 통해 흡입 처리하였다. 경구 투여 30분 후 또는 1시간 후에 AMPA를 측면 뇌실 내에 지속적으로 주입(2 nmol/5 μl /분/마우스)하여 경련을 유발하였다. 효과는 AMPA 지속 주입에 의해 경련이 일어나기까지의 시간 연장 작용을 통해 판정하였다.

<1836> <결과> 본 발명에 따르는 상기 식(I)으로 표기되는 화합물은 우수한 항경련작용을 나타내었다. 예를 들면, 실시예 4, 7, 9, 12, 16, 32, 41, 47, 57, 61, 76, 78, 91, 126, 128, 137, 139, 164, 199, 261, 262, 264, 270 및 298의 표제 화합물은 특히 우수한 작용을 나타내고, 유의하게 경련을 억제하였다.

시험예 3

[중대뇌 동맥 폐쇄 모델]

<1837> 본 발명에 따르는 화합물에 대해, 뇌혈관 장애 급성기 치료에 있어서의 유용성을 이하의 시험으로 확인하였다. 즉, 수컷 Sprague Dawley 래트의 외경동맥부터 내경동맥을 지나서, 선단을 으깬 4-0 규격의 나일론 봉합실을 내경동맥 분기로부터 17 mm 삽입함으로써, 중대뇌 동맥 영역의 뇌혈류를 차단하고, 뇌경색을 작성하였다(Zea Longa et al., Stroke 20: 84-91, 1989). 뇌경색의 크기는 뇌의 2mm 두께의 획단 절편을 작성하고, TTC 염색에 의해 염색되지 않는 부분의 면적을 측정함으로써 평가하였다. 피험 물질의 효과는 이 모델에 있어서, 용매 처치군과 피험 물질 처치군 사이의 크기를 비교함으로써 행하였다.

<1838> 그 결과, 본 발명에 따르는 화합물은 뇌혈관 장애 급성기의 치료제로서 우수한 작용을 나타내었다.

시험예 4

[항메탐페타민 작용]

<1839> 피험 화합물을 투여한 래트 또는 마우스에 (S)-(+)-N, α -디메틸펜에틸아민(이하, 「메탐페타민」이라 함)를 복강내 투여하여, 자발 운동 측정 장치(도요산업(주) SCANET SV-10)를 이용하여 자발 운동량을 측정하였다. 메탐페타민에 의한 자발 운동의 항진 작용 억제를 지표로서 정신분열병 치료약으로서의 활성을 평가하였다(K. E. Vanover, Psychopharmacology 136: 123-131, 1998). 피험 물질의 작용은 용매 투여군과 비교하여 자발 운동량 항진의 억제 작용을 통해 확인하였다.

<1840> 그 결과, 본 발명에 따르는 화합물은 우수한 항메탐페타민 작용을 나타내었다.

시험예 5

[구간 절단 유발근의 고체 상태의 압축 모델]

<1849> 래트의 상구와 하구 사이를 전기 응고시킴으로써, 앞뒤 다리의 근 긴장을 항진시킨 동물 모델을 작성하였다. 이 모델에서의 뒷다리를 전후로 움직였을 때에 생기는 근 방전의 증강을 억제하는 작용을 기초로 근 이완 작용을 평가하였다. 피험 물질의 효과는 피험 물질 투여 전의 근 방전량과 투여 후의 근 방전량의 변화를 통해 확인하였다.

<1850> 본 발명에 따르는 화합물은 우수한 근 이완 작용을 나타내었다.

시험예 6

[명암 시험]

<1853> 터널로 연결된 명암의 2개의 상자로 이루어지는 암상에 마우스를 넣고, 그 후 5분 동안 마우스의 행동에 관한 것으로 이하의 항목을 기록하였다.

<1854> 1. 명상 내에 체류한 시간

<1855> 2. 명상과 암상 사이를 오고간 회수

<1856> 3. 명상 입구까지 온 회수

<1857> 피험 화합물의 항불안 작용은 용매 투여군에 대하여, 명상 내에 체류한 시간의 연장, 명암 사이를 오고간 회수의 증가, 명상 입구까지 온 회수의 증가로서 검출하였다(Hascoet M, Bourin M, Pharm. Biochem. Behav. 60: 645-653, 1998).

<1858> 본 시험을 통해 본 발명에 따르는 화합물이 우수한 항불안 작용을 가지는 것이 확인되었다.

시험예 7

[6-하이드록시도파민-유발 흑질선조체 파괴 모델]

<1861> 6-Hydroxydopamine(6-OHDA)를 뇌실 내에 주입함으로써 편측흑질신경 세포를 파괴시킨 래트에 L-dihydroxyphenylalanine(L-DOPA)10 mg/kg(하루 두번)을 연일 복강내 투여함으로써 피뇌 장해 반대측으로의 회전 운동의 증강을 유발한다(C.Marin et al., Synapse 36(4): 267-274, 2000). 이 래트에 용매 또는 피험 화합물을 투여한 후에 L-DOPA를 투여하고, 야기되는 회전 운동에 대한 영향을 조사하였다. 피험 화합물은 L-DOPA의 투여 후, 초기의 회전 운동 최대치를 나타내기까지의 시간을 지연시키고, 최대 회전수의 반 이상의 회전을 나타내고 있는 시간을 증가시켰다.

시험예 8

[아세트산 라이딩법]

<1864> 마우스 복강 내에 0.6% 아세트산 생리 식염액을 주사함으로써 하반신의 라이딩(writhing) 운동이나 복부를 움푹 패이게 하여 뒷다리를 신장시키는 고민 증상을 야기시켰다. 피험 화합물 및 용매를 투여한 후에 아세트산 생리 식염액을 복강 내주사하고, 그 후에 생기는 이들 이상한 행동에 대한 관찰 시간 내(아세트산 투여 후 5-15분 동안) 회수를 비교함으로써 화합물의 진통 효과를 평가하였다(久保田和彦編 기초약리학 실험 남강당 45-47).

<1865> 그 결과, 본 발명에 따르는 화합물은 이상 행동의 회수를 유의하게 억제하여, 우수한 진통 작용을 가지는 것을 확인할 수 있었다.

시험예 9

[시스플라틴 유발 구토 모델]

<1868> 족제비에게 정맥 주사용 카테터를 삽입하고, 수술 후 회복시켰다. 그 후, 시스-디아민디클로로플라튬(시스플라틴) 10 mg/kg를 주입하여 구토 반응을 야기시켰다(A.Fink-Jensen et al., Neuroscience Letters 137: 173-177, 1992). 미리 피험 화합물 또는 용매를 처치한 족제비에게 시스플라틴(10 mg/kg)을 주입한 뒤, 관찰 케이지에 족제비를 넣고, 240분간의 관찰 기간에 율동적인 복부의 수축(구토와 정의)이 일어나는 사이의 시간(잠복기)과 회수에 대해 측정하였다.

<1869> 그 결과, 본 발명에 따르는 화합물은 잠복기와 구토 회수를 유의하게 감소시켰다.

시험예 10

<1871> [실험적 자가면역성 뇌척수염 모델]

Charles River에서 입수한 암컷 Lewis 래트(205 ± 10 g)를 환경 제어 조건(명암 사이클 오전 6시-오후, 6시; 22-24°C; 습도 45-55%) 및 자유 섭식·음수 하에 1케이지 접촉 2마리씩 사육하였다. 피험 동물군은 9마리 내지 12마리의 동물로 구성되었다. 래트는 50 μg 의 모르모트 마이엘린 염기성 단백질(최종 농도 2 mg/ml) 및 결핵균 H 37Ra(최종 농도 5.5 mg/ml; Difco Laboratories사)를 함유하는 완전프로인트 좌약(시그마-알드리치사)으로부터 제조된 접종액 20 내지 50 μl 를 뒷다리에 면역하였다. 피험 동물에 관해서는 매일 체중 측정과 관찰을 행하고, 증상은(0) = 증상 없음; (1) = 꼬리의 이완과 체중 감소; (2) = 한층 더 체중 감소를 수반하는 뒷다리 근긴장 저하; (3) = 뒷다리의 완전 마비; (4) = 앞다리, 뒷다리의 대마비; (5) = 사망으로 스코어를 매겼다. 덧붙여, 꼬리의 말초 측반의 이완을 나타낸 동물은 (0.5); 뒷다리 편측의 마비는 (2.5); 앞다리 탈력을 수반하는 뒷다리의 완전 마비는 (3.5)으로 계수화되었다. 약품 투여 기간 동안(면역 후 10일 내지 16일), 피험 동물은 증상 스코어에 대한 어떠한 급성 효과도 배제하기 위하여 매체 또는 화합물을 투여한 후 15시간 후에 스코어를 매겼다. 피험 화합물로는 간이형 호모제나이저(2분간)를 이용하고, 0.5%의 메틸 셀룰로오스에 용해 또는 혼탁하였다. 메틸 셀룰로오스 매체(2.5 ml/kg) 또는 5, 10, 20 mg/kg의 화합물을 경구 투여를 통해 래트에게 투여하였다.

<결과> 실험적 자가면역성 뇌척수염 모델에 있어서, 본 발명에 따르는 화합물은 우수한 작용을 나타내었고, 예를 들면 실시예 7, 32, 76, 139, 164, 261, 262 및 264의 표제 화합물은 매체 투여군과 비교하여 우수한 효과를 나타내었다.

<1874>

[표 1]

실시예	I C ₅₀ (μM)	실시예	I C ₅₀ (μM)	실시예	I C ₅₀ (μM)
1	0.8	4 2	0.2	9 2	0.05
2	1.8	4 3	0.5	9 3	1.9
3	0.3	4 4	0.3	9 4	1.5
4	0.1	4 5	0.2	9 5	0.3
5	0.6	4 6	0.4	9 6	0.06
6	9.3	4 7	0.6	9 7	0.4
7	0.1	4 8	0.04	9 8	0.6
8	0.1	4 9	0.2	9 9	0.1
9	0.03	5 2	1.1	1 0 0	0.4
1 0	0.05	5 5	0.8	1 0 1	0.2
1 1	0.06	5 6	3.2	1 0 2	0.02
1 2	0.1	5 7	0.2	1 0 3	0.03
1 3	0.2	5 8	0.1	1 0 4	0.2
1 4	0.1	6 0	1.7	1 0 5	0.03
1 5	0.05	6 1	0.2	1 0 6	0.07
1 6	0.1	6 2	3.1	1 0 7	0.07
1 7	0.7	6 3	1.1	1 0 8	0.03
1 8	0.02	6 4	2.8	1 0 9	0.01
1 9	0.08	6 5	0.6	1 1 0	2.0
2 0	0.04	6 6	2.4	1 1 1	0.4
2 1	0.03	6 7	6.5	1 1 2	0.6
2 2	0.06	6 9	0.9	1 1 3	1.2
2 3	0.2	7 0	3.1	1 1 4	0.6
2 4	0.2	7 1	0.05	1 1 5	0.06
2 5	0.03	7 2	0.7	1 1 6	0.2
2 6	0.02	7 3	1.2	1 1 7	0.4
2 7	0.05	7 4	0.2	1 1 8	0.1
2 8	0.2	7 6	0.1	1 1 9	1.7
2 9	0.1	7 7	0.02	1 2 0	0.2
3 0	0.04	7 8	1.4	1 2 1	0.6
3 1	0.1	7 9	2.6	1 2 3	0.2
3 2	0.1	8 0	0.3	1 2 4	0.7
3 3	0.7	8 1	2.7	1 2 6	0.3
3 4	3.7	8 2	0.8	1 2 7	0.4
3 5	3.1	8 4	0.9	1 2 8	0.07
3 6	1.1	8 6	1.9	1 2 9	2.6
3 7	0.7	8 7	1.2	1 3 0	0.9
3 8	6.3	8 8	0.3	1 3 1	3.7
3 9	0.3	9 0	0.7	1 3 2	3.1
4 1	0.08	9 1	0.05	1 3 3	0.3

<1875>

<1876>

[표 2]

실시예	I C ₅₀ (μM)	실시예	I C ₅₀ (μM)	실시예	I C ₅₀ (μM)
1 3 5	0.04	1 9 9	0.7	2 5 1	0.9
1 3 7	0.05	2 0 0	2.0	2 5 2	0.3
1 3 9	0.3	2 0 1	0.2	2 5 3	4.7
1 4 0	6.6	2 0 2	0.7	2 5 5	0.5
1 4 1	0.7	2 0 4	1.6	2 5 6	1.2
1 4 2	2.2	2 0 6	0.5	2 5 7	3.7
1 4 3	0.1	2 0 9	7.0	2 5 9	2.0
1 4 4	0.01	2 1 0	5.2	2 6 0	2.7
1 4 6	0.2	2 1 1	3.6	2 6 1	0.08
1 4 7	1.6	2 1 5	0.1	2 6 2	0.3
1 4 8	0.8	2 1 6	2.4	2 6 3	1.0
1 4 9	0.1	2 1 7	1.3	2 6 4	0.05
1 5 0	0.3	2 1 8	0.1	2 6 5	0.7
1 5 1	0.3	2 1 9	3.7	2 6 6	0.1
1 5 2	4.0	2 2 0	0.6	2 6 7	1.0
1 5 4	5.0	2 2 1	7.1	2 6 8	4.2
1 5 7	0.5	2 2 2	0.2	2 6 9	1.9
1 5 9	1.6	2 2 6	9.5	2 7 0	0.14
1 6 3	8.2	2 2 7	1.8	2 7 2	3.3
1 6 4	0.08	2 2 8	2.7	2 7 5	6.1
1 6 5	0.4	2 2 9	4.2	2 7 6	1.9
1 6 6	0.3	2 3 0	4.0	2 7 7	0.6
1 7 1	2.3	2 3 2	4.3	2 7 8	2.8
1 7 3	4.2	2 3 4	0.9	2 7 9	3.7
1 7 4	3.3	2 3 5	4.4	2 8 0	1.3
1 7 6	5.4	2 3 6	0.6	2 8 2	9.0
1 7 8	2.0	2 3 7	1.5	2 8 4	2.8
1 8 0	0.5	2 3 8	0.6	2 8 5	7.2
1 8 2	6.0	2 3 9	0.3	2 8 6	0.3
1 8 4	2.3	2 4 0	0.1	2 8 7	5.6
1 8 5	1.7	2 4 1	0.4	2 8 8	1.2
1 8 7	6.1	2 4 2	0.5	2 9 0	0.2
1 8 8	8.5	2 4 3	1.2	2 9 1	0.14
1 9 0	0.6	2 4 4	1.8	2 9 2	3.3
1 9 2	1.1	2 4 5	1.2	2 9 3	3.3
1 9 3	0.4	2 4 6	1.1	2 9 4	0.6
1 9 5	0.2	2 4 7	3.6	2 9 7	4.2
1 9 6	0.3	2 4 8	3.4	2 9 8	0.3
1 9 7	2.9	2 4 9	0.3	2 9 9	4.4
1 9 8	0.3	2 5 0	0.9	3 0 0	0.3

<1877>

<1878>

[표 3]

실시예	I C ₅₀ (μM)	실시예	I C ₅₀ (μM)	실시예	I C ₅₀ (μM)
3 0 2	0.3	3 3 4	0.6	3 6 7	0.6
3 0 3	0.9	3 3 7	0.7	3 7 1	0.6
3 0 7	2.0	3 3 8	0.4	3 7 9-B	6.4
3 0 8	1.6	3 4 1	0.2	3 8 1	0.4
3 0 9	4.1	3 4 2	1.3	3 8 2-B	2.3
3 1 3	5.9	3 4 2	3.2	3 8 5	1.1
3 1 4	4.6	3 4 4	4.7	3 8 6	3.5
3 1 5	0.08	3 4 6	3.7	3 8 7	7.0
3 1 6	2.1	3 5 1	3.3	3 8 8	2.9
3 1 7	0.6	3 5 2	1.6	3 9 0	1.0
3 1 8	3.1	3 5 4	1.5	3 9 1	0.1
3 1 9	2.0	3 5 5	0.2	3 9 2	0.1
3 2 0	2.3	3 5 6	2.1	3 9 3	0.3
3 2 1	4.0	3 5 8	1.4	3 9 4	1.4
3 2 6	0.9	3 5 9	2.3	3 9 5	0.9
3 2 7	8.0	3 6 0	3.1	3 9 8	0.2
3 3 0	0.4	3 6 2	3.7		
3 3 3	0.3	3 6 5	2.7		

<1879>