(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0044824
(43) 공개일자 2010년04월30일

(51) Int. Cl.
C07D 241/18 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7002657
(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년07월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2010년02월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/069361
(87) 국제공개번호 WO 2009/009501
국제공개일자 2009년01월15일
(30) 우선권주장
12/141,228 2008년06월18일 미국(US)
60/948,213 2007년07월06일 미국(US)

(71) 출원인
브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니
미합중국 뉴저지주 08540 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
스타인, 필립. 디.
미국 08534 뉴저지주 페닝턴 하버튼 릿지 드라이브 3
비사하, 샤런, 엔.
미국 08530 뉴저지주 램버트빌 버튼우드 스트리트 38
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

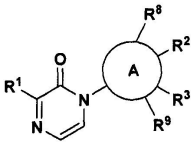
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 비-염기성 멜라닌 농축 호르몬 수용체-1 길항제 및 방법

(57) 요 약

본원은 화학식 I에 따른 화합물, 및 그의 모든 입체이성질체, 용매화물, 전구약물 및 제약상 허용되는 형태를 제공한다:

<화학식 I>



(식 중, R^1, R^2, R^3, R^8 및 R^9는 본원에 정의됨).

추가로, 본원은 화학식 I에 따른 1종 이상의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가 치료제를 함유하는 제약 조성물을 제공한다. 최종적으로, 본원은 치료적 유효량의 화학식 I에 따른 화합물을 투여함으로써 MCHR-1 조절된 질환 또는 장애, 예컨대 비만증, 당뇨병, 우울증 또는 불안증을 앓는 환자를 치료하는 방법을 제공한다.

(72) 발명자

아마드, 살림

미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내

누, 케흉

미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내

워시번, 윌리엄, 엔.

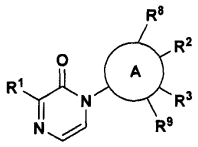
미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-로키 힐 로드 311 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내

특허청구의 범위

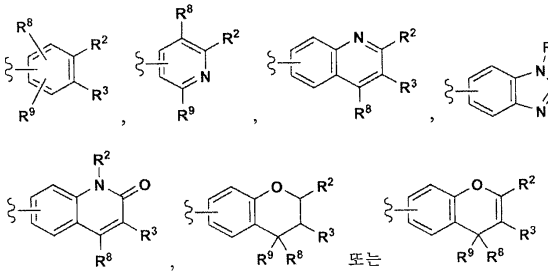
청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 에스테르, 그의 전구약물, 그의 용매화물 또는 그의 모든 입체이성질체:

<화학식 I>

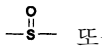


식 중,

Ⓐ는  이고;

R^1은 Z-Y-X-이고,

여기서,

X는 O, S,  또는  이고;

Y는 결합, 3원 내지 6원의 시클로알킬 또는 알킬렌 쇄이고;

Z는 임의로 치환된, 페닐, 나프틸, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리디노닐, 벤조티아졸릴, 벤족살릴, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 티아졸릴, 인다닐 또는 이미다졸리닐이고;

R^2는 -E-G-$(J)_m$이고,

여기서,

m은 1 내지 3의 정수이고;

E는 O, S 또는 결합이고;

G는 저급 알킬, 페닐알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 알킬시클로알킬, 시클로알콕시, 알킬시클로알콕시 또는 시클로알콕시알킬이고;

각각의 J는 독립적으로 수소, 히드록실, CN, $-SO_2R^7$, $-SR^7$, $-SOR^7$, 저급 알킬, 저급 알콕시, CF_3, CF_3O-, $-COOR^5$ 또는 $-CO-NR^{5a}R^6$이고, 여기서, R^{5a} 및 R^6은 각각 독립적으로, H, C_{1-3} 알킬 및 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 함께 취해진 R^{5a} 및 R^6은 프로판디일, 부탄디일 또는 펜탄디일이어서 이들이 부착된 N 원자와 함께, 임의로 치환될 수 있는 4원, 5원 또는 6원의 시클릭 아민을 형성할 수 있고;

R^5는 H, C_{1-6} 알킬 또는 시클로알킬이고;

R^7은 저급 알킬이고;

R^3은 C_{1-6} 알킬, 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐, 수소, -S-C_{1-6} 알킬, CN, CF_3O 또는 CF_3이되,

단, Ⓐ가 페닐렌 기인 경우 E는 O 또는 S이되, 추가로 E-G 및 R^3은 동일한 비치환된 저급 알콕시기가 아니고, G가 저급 알킬이고, J가 H인 경우 R^3은 수소가 아니고;

R^8 및 R^9는 각각 독립적으로 수소, 할로겐 또는 저급 알킬이다.

청구항 2

(삭제)

청구항 3

(삭제)

청구항 4

(삭제)

청구항 5

(삭제)

청구항 6

제1항에 있어서,

X가 O 또는 S이고;

R^1이 Z-Y-X-이고;

여기서, Y가 결합이거나 또는 1개 내지 3개 원자의 알킬렌 쇄이고;

Z가 페닐, 또는 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리디노닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 티아졸릴, 인다닐 또는 이미다졸리닐이고;

R^2가 -E-G-J이고;

E가 O 또는 S이고;

G가 알킬렌 쇄 또는 알킬시클로알킬이고;

J가 H, OH, SO_2R^7, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 CF_3이고;

R^3이 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, H 또는 할로이고;

R^8이 H 또는 알킬이고;

R^9가 H인 화합물.

청구항 7

(삭제)

청구항 8

제1항에 있어서,

R^1이 Z-Y-X-이고;

X가 S이고;

Y가 결합 또는 알킬렌 쇄이고;

Z가 페닐 또는 피리딜이고;

E가 O이고;

G가 알킬렌 쇄 또는 알킬시클로알킬이고;

J가 H 또는 OH이고;

R^3이 H, 알콕시, 알킬 또는 할로이고;

R^8이 H 또는 CH_3이고;

R^9가 H인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서,

Z가 비치환될 수 있거나 또는 1개, 2개 또는 3개의 아미노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노, 디-C_{1-3} 알킬아미노, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 티오알킬, C_{1-3} 트리플루오로알콕시, 트리플루오로메틸, 시클로알킬, 시클로알콕시 또는 헤테로아릴로 치환될 수 있는, 페닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리디노닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 티아졸릴, 인다닐 또는 이미다졸리닐이고;

J가 수소, 히드록실, CN, $-SO_2R^7$, $-SR^7$, $-SOR^7$, 저급 알킬, 저급 알콕시, CF_3, CF_3O-, $-COOR^5$ 또는 $-CO-NR^{5a}R^6$이고, 여기서, R^{5a} 및 R^6이 각각 독립적으로, H, C_{1-3} 알킬 및 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 함께 취해진 R^{5a} 및 R^6이 프로판디일, 부탄디일 또는 펜탄디일이어서 이들이 부착된 N 원자와 함께, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록실, CF_3 또는 CF_3O로 임의로 치환된 4원, 5원 또는 6원의 시클릭 아민을 형성할 수 있는 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서,

Z가

(1) a) 할로겐,

b) 알킬,

c) 알콕시,

d) 폴리할로알킬,

e) 폴리할로알콕시,

f) 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노,

g) 알킬티오,

h) OH,

i) 에스테르 또는

j) 아릴

로 임의로 치환된 페닐,

(2) a) 피리디닐,

b) 피라지닐 또는

c) 피리미디닐

(여기서, a), b) 또는 c) 각각은 알킬, 폴리할로알킬, 알콕시 또는 할로겐으로 임의로 치환됨)

인 헤테로아릴,

(3) 할로 또는 알콕시로 임의로 치환된 벤조티아졸릴,

(4) 할로로 임의로 치환된 벤족사졸릴,

(5) 벤즈이미다졸릴,

(6) 아릴 또는 알킬로 임의로 치환된 티아졸릴,

(7) 인다닐,

(8) CF_3으로 임의로 치환된 퀴놀리닐 또는

(9) 이미다졸리디닐이고;

Y가 결합 또는 알킬렌이고;

X가 S, O, SO 또는 SO_2이고;

J가

(1) H,

(2) $-CO-NR^{5a}R^{6}$ (여기서, R^{5a} 및 R^{6}은 이들이 부착된 N과 함께 피롤리디닐 고리를 형성함),

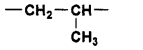
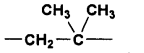
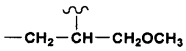
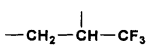
(3) OH,

(4) COOH,

(5) COO알킬 또는

(6) SO_2R^{7}이고;

m이 1 또는 2이고;

G가 결합이거나, 또는 CH_2, $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$, , , , ,

 인 시클로알킬 또는  인 시클로알콕시이고;

E가 O이고;

R^{3}이 H, 알콕시, 히드록시알킬, 알킬, 할로 또는 히드록시알콕시이고;

R^{8}이 H, 할로 또는 알킬이고;

R^{9}가 H인 화합물, 또는

글리신 전구약물 에스테르, 발린 전구약물 에스테르 및 포스페이트 전구약물 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택된 상기 화합물의 전구약물 에스테르.

청구항 11

(삭제)

청구항 12

제7항에 있어서, R^3이 C_1-C_6 알콕시 또는 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 13

(삭제)

청구항 14

(삭제)

청구항 15

(삭제)

청구항 16

(삭제)

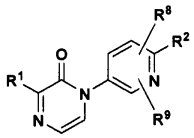
청구항 17

(삭제)

청구항 18

하기 구조의 화학식 IB의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 IB>



청구항 19

제18항에 있어서,

R^1이 Z-Y-X-이고,

여기서,

X가 S이고,

Y가 1개 내지 3개 탄소의 알킬 쇄, 또는 결합이고,

Z가 CF_3, CF_3O 또는 할로로 임의로 치환된, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리디노닐, 벤조티아졸릴, 벤족살릴, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 티아졸릴, 인다닐, 이미다졸리닐 또는 페닐이고;

R^2가 -E-G-J이고,

여기서,

E가 O이고,

G가 저급 알킬 또는 알킬시클로알킬이고,

J가 OH이고;

R^3이 알콕시, 알킬 또는 할로이고;

R^8이 H 또는 알킬이고;

R^9가 H인 화합물.

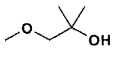
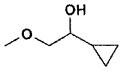
청구항 20

제18항에 있어서,

X가 S이고;

Y가 결합 또는 $(CH_2)_2$이고;

Z가  또는  이고;

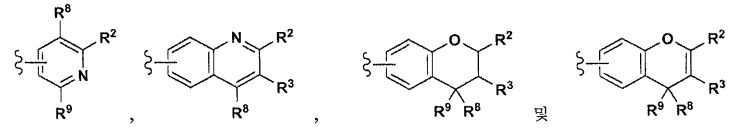
R^2가  또는  인 E-G-J이고;

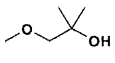
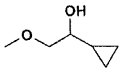
R^3이 H, Cl, CH_3 또는 CH_3O이고;

R^8 및 R^9가 각각 H인 화합물.

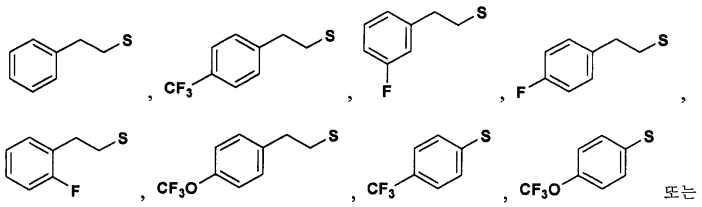
청구항 21

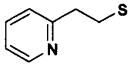
제1항에 있어서,

Ⓐ가  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2가  또는  이고;

R^3이 메톡시, Cl, H 또는 메틸이고;



R^1이  로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 22

치료적 유효량의 제1항에 정의된 바와 같은 화합물을 단독으로 또는 아세틸콜린에스테라제 억제제, 무스카린성 수용체-1 효능제, 니코틴성 효능제, 글루탐산 수용체 (AMPA 및 NMDA) 조절제, 누트로픽 작용제, 알츠하이머병 치료제, 파킨슨병 치료제, 항고지혈증제, 항비만제; 항당뇨병제, 식욕 억제제; 콜레스테롤/지질-강하제, HDL-증가제, 인지기능 개선제, 신경변성을 치료하는데 사용되는 작용제, 호흡기 상태를 치료하는데 사용되는 작용제, 장 장애를 치료하는데 사용되는 작용제, 항염증제; 항불안제; 항우울제; 항고혈압제; 수면 장애 치료제; 강심 배당체; 및 항종양제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 추가 치료제와 조합하여, 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 23

제1항에 따른 1종 이상의 화합물, 및 아세틸콜린에스테라제 억제제, 무스카린성 수용체-1 효능제, 니코틴성 효능제, 글루탐산 수용체 (AMPA 및 NMDA) 조절제, 누트로픽 작용제, 알츠하이머병 치료제, 파킨슨병 치료제, 항고지혈증제, 항비만제; 항당뇨병제, 식욕 억제제; 콜레스테롤/지질-강하제, HDL-증가제, 인지기능 개선제, 신경변성을 치료하는데 사용되는 작용제, 호흡기 상태를 치료하는데 사용되는 작용제, 장 장애를 치료하는데 사용되는 작용제, 항염증제; 항불안제; 항우울제; 항고혈압제; 수면 장애 치료제; 강심 배당체; 및 항종양제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 추가 치료제를 포함하는 제약 조합물.

청구항 24

(삭제)

청구항 25

(삭제)

청구항 26

(삭제)

청구항 27

(삭제)

청구항 28

(삭제)

청구항 29

비만증의 치료를 위한 약제 제조에서의, 제1항에 정의된 바와 같은 화합물의 용도.

청구항 30

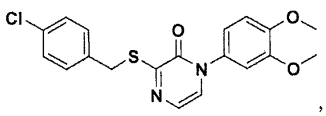
당뇨병의 치료를 위한 약제 제조에서의, 제1항에 정의된 바와 같은 화합물의 용도.

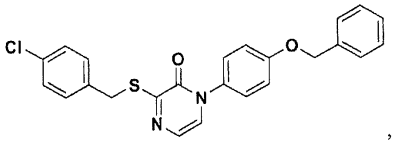
청구항 31

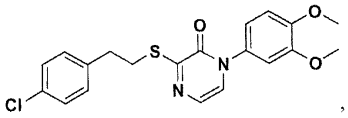
(삭제)

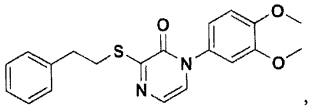
청구항 32

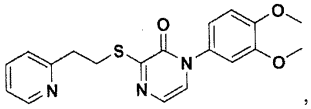
제1항에 있어서,

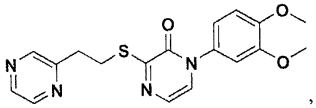

,

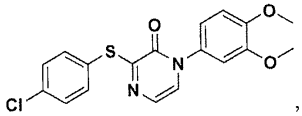

,

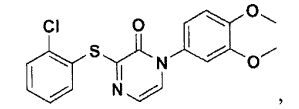

,


,

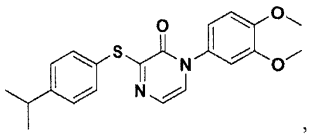

,

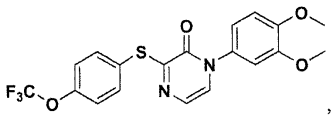

,

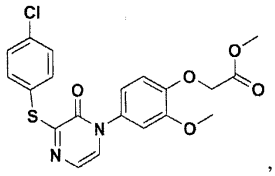

,

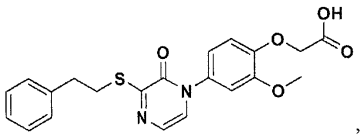

,

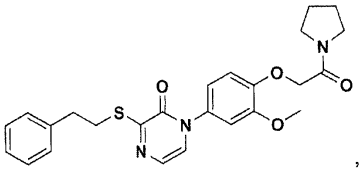
,

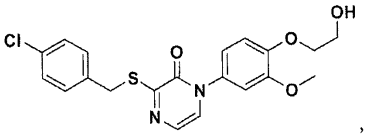

,

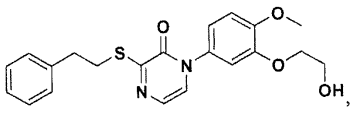

,


,

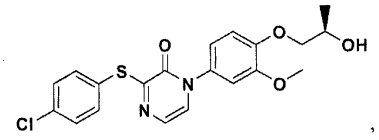

,

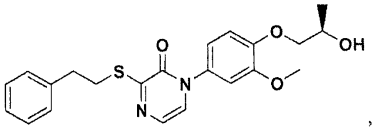

,

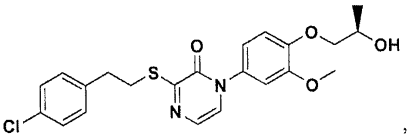

,

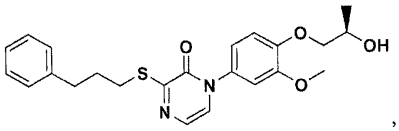

,

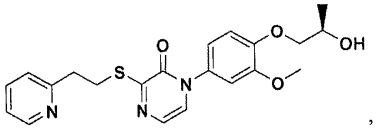
,

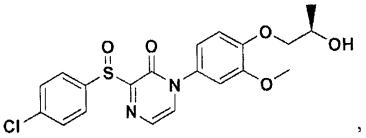

,

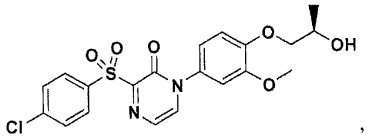

,

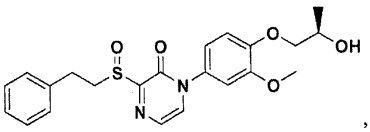

,

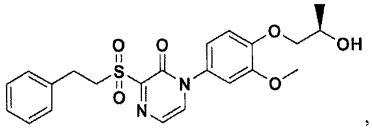

,

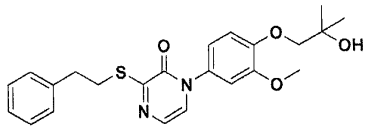

,

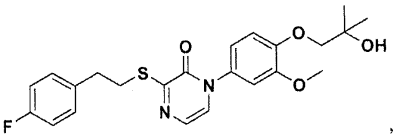

,

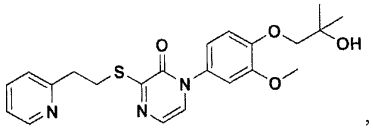

,

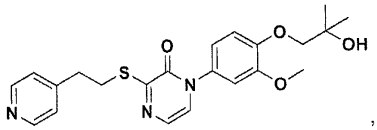

,

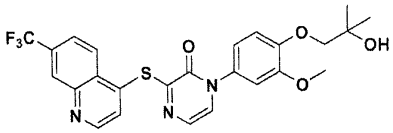

,

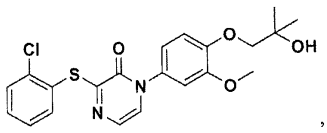

,

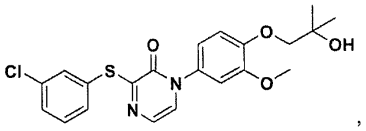

,

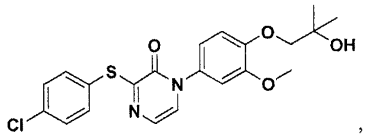

,

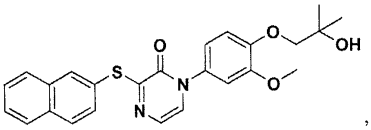

,

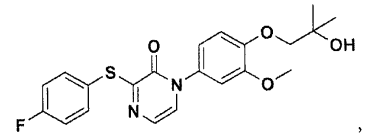

,

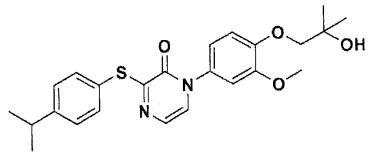

,

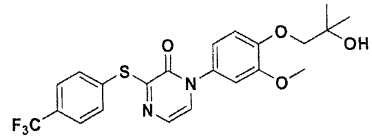

,

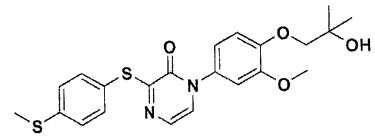

,

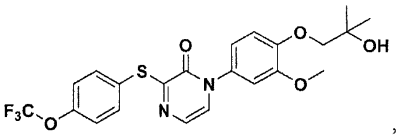

,

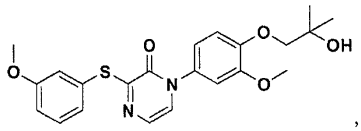

,

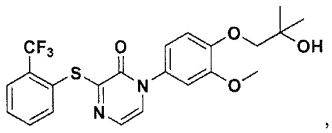

,

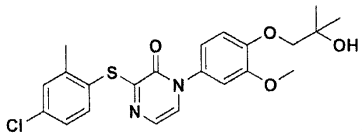

,

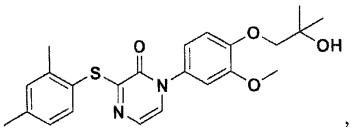

,

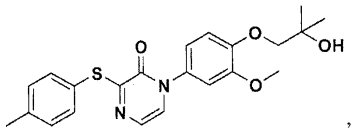

,

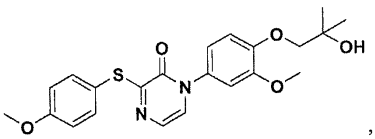

,

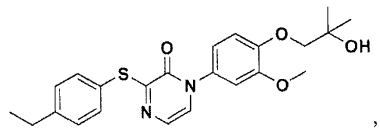

,

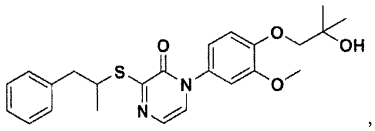

,

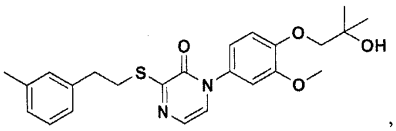

,

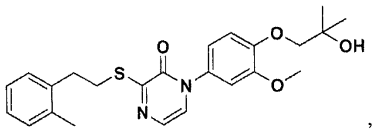

,

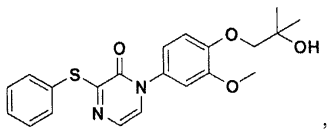

,

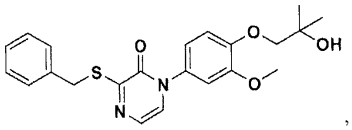

,

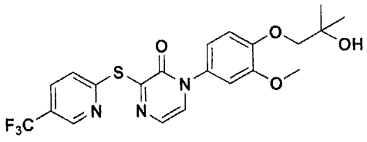

,

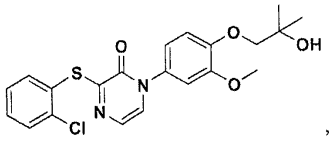

,

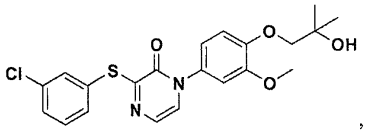

,

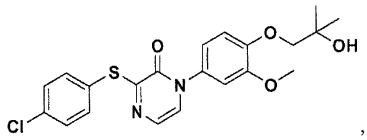

,

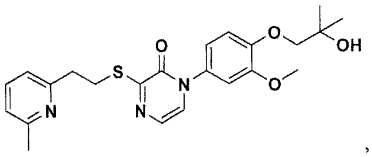

,

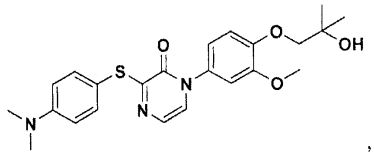

,

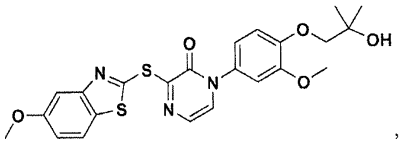

,

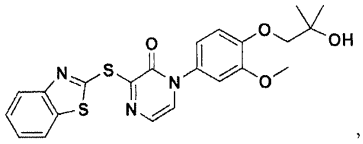

,

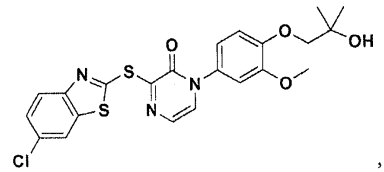

,

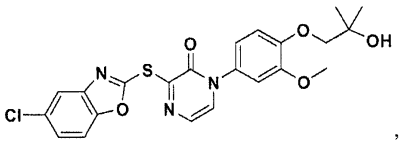

,

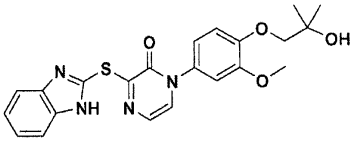

,

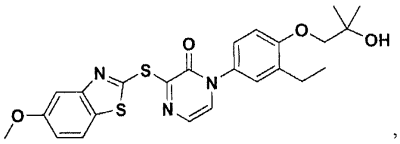

,

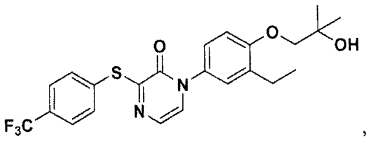

,

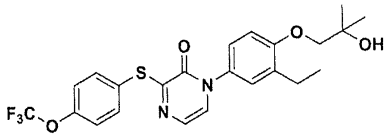

,

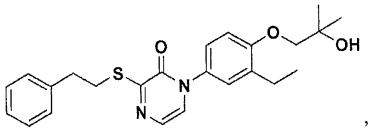

,

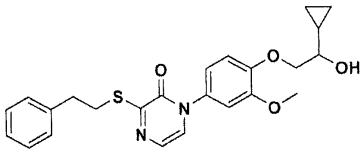

,

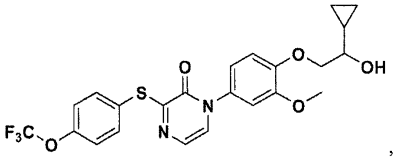

,

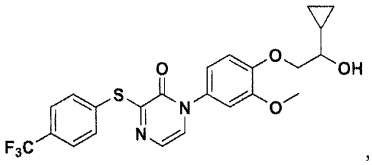

,

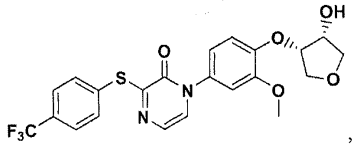

,

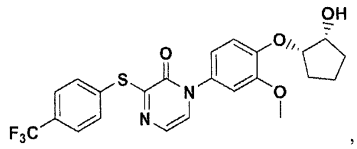

,

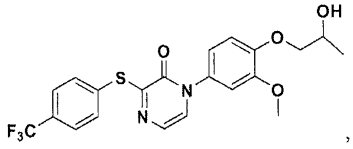

,

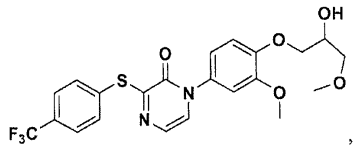

,

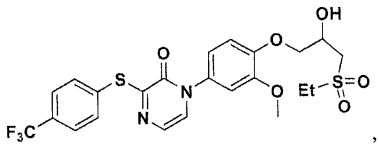

,

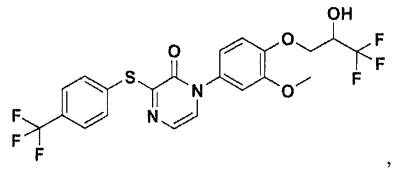

,

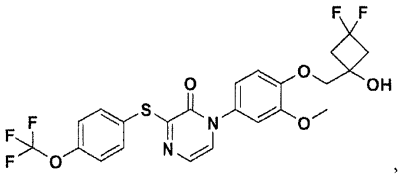

,

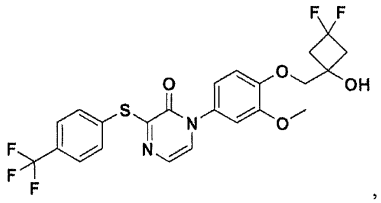

,

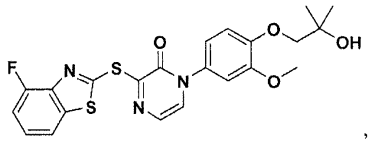

,

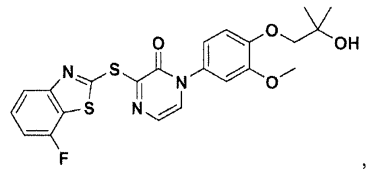

,

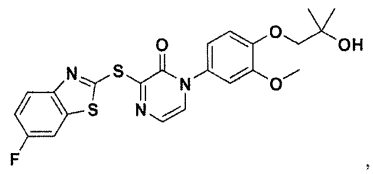

,

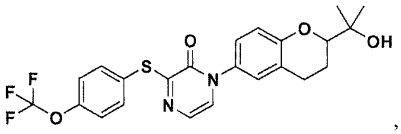

,

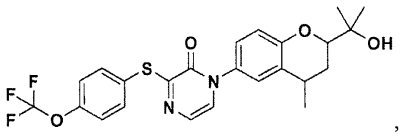

,

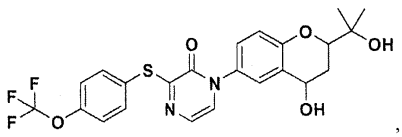

,

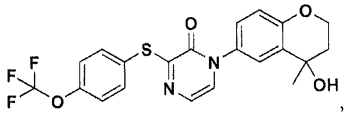

,

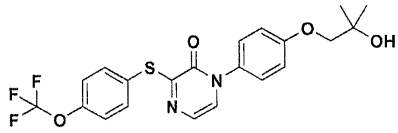

,

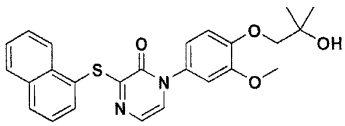

,

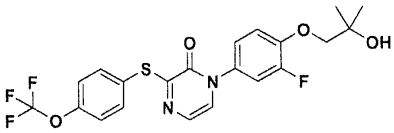

,

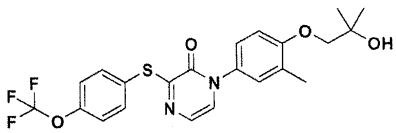

,

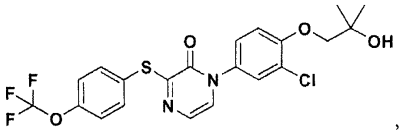

,

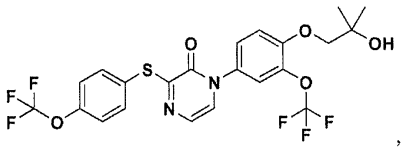

,

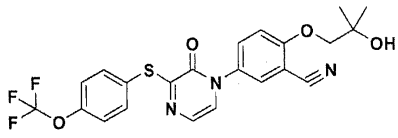

,

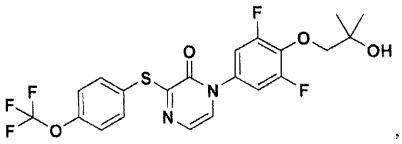

,

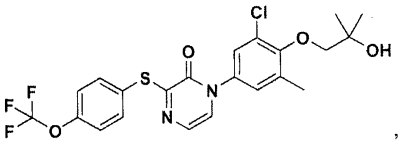

,

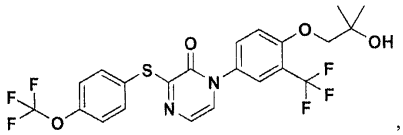

,

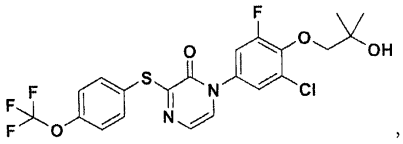

,

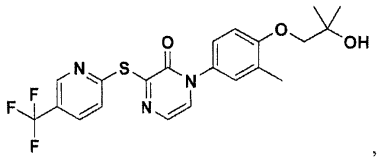

,

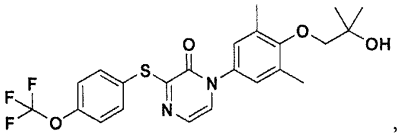

,

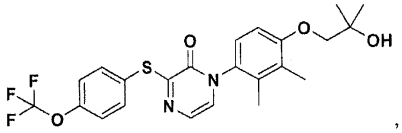

,

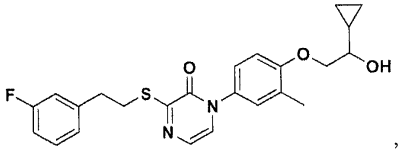

,

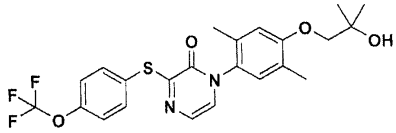

,

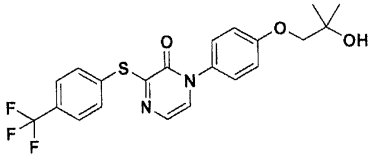

,

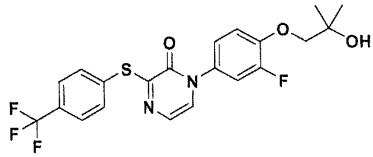

,

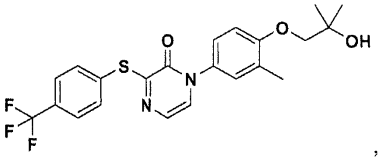

,

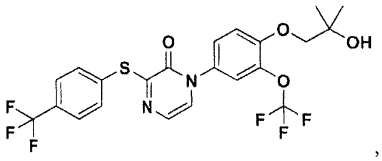

,

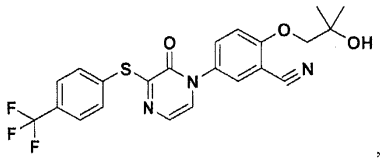

,

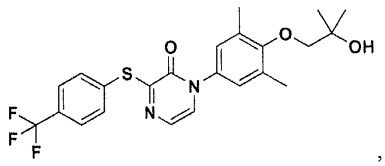

,

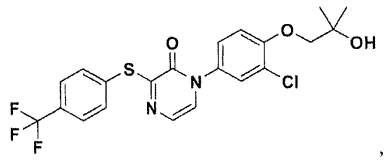

,

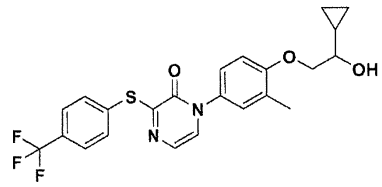

,

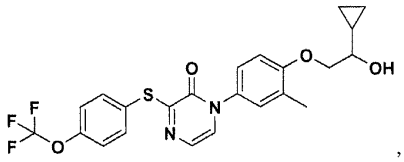

,

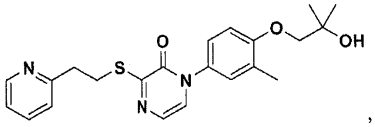

,

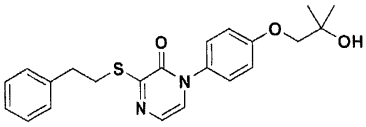

,

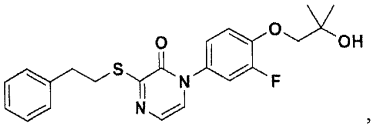

,

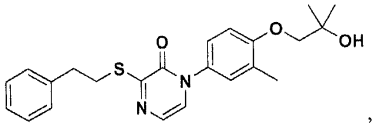

,

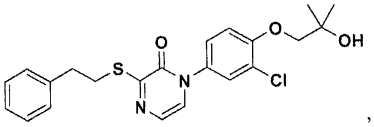

,

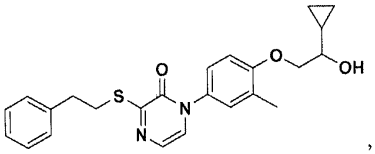

,

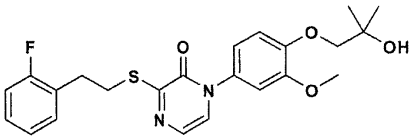

,

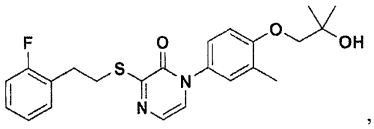

,

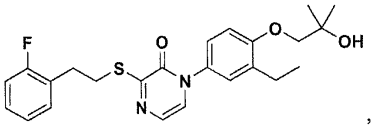

,

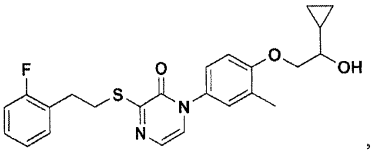

,

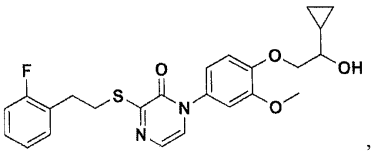

,

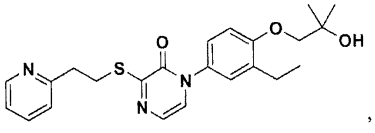

,

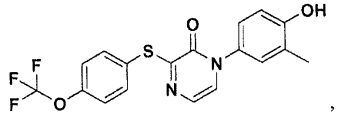

,

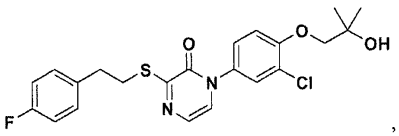

,

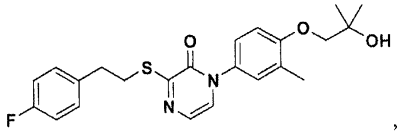

,

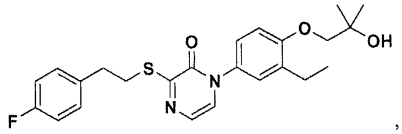

,

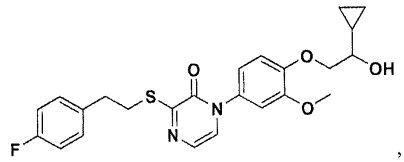

,

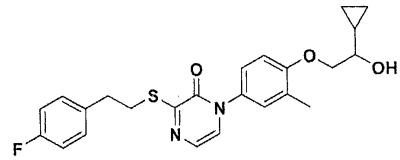

,

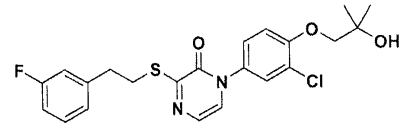

,

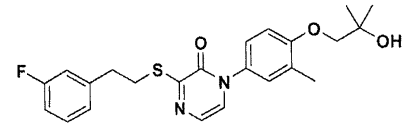

,

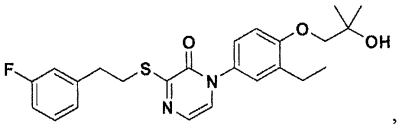

,

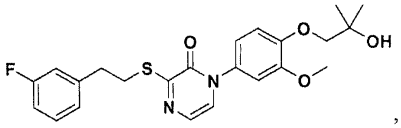

,

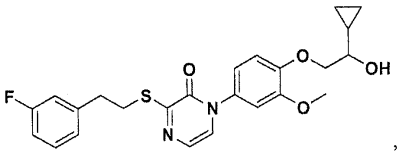

,

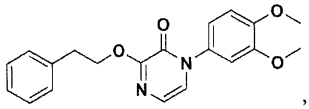

,

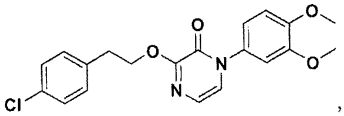

,

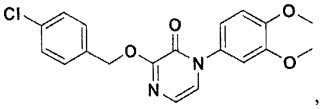

,

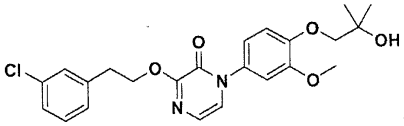

,

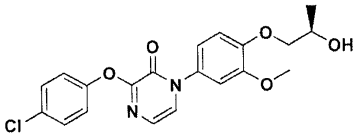

,

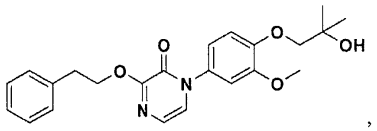

,

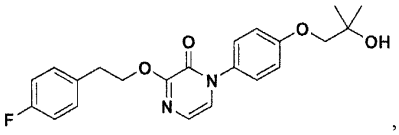

,

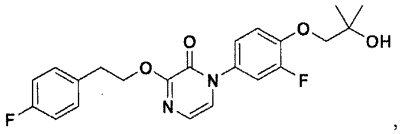

,

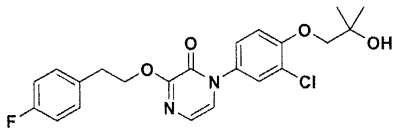

,

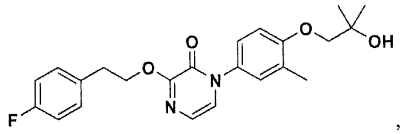

,

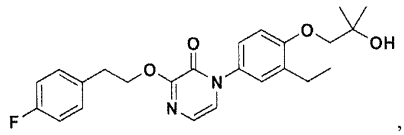

,

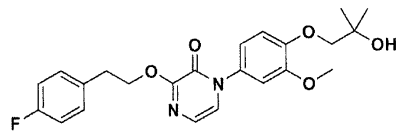

,

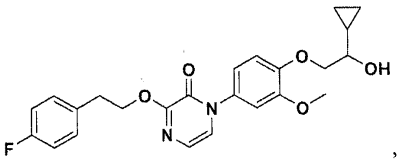

,

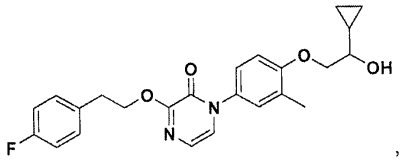

,

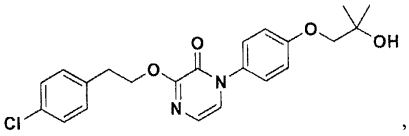

,

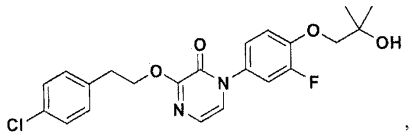

,

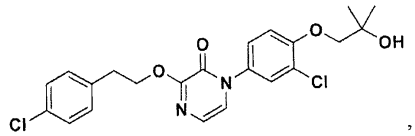

,

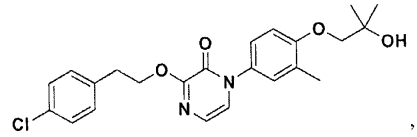

,

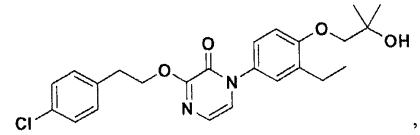

,

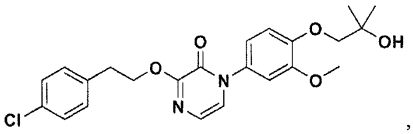

,

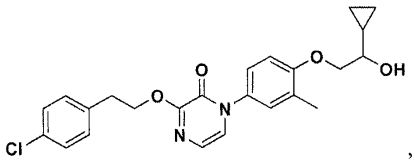

,

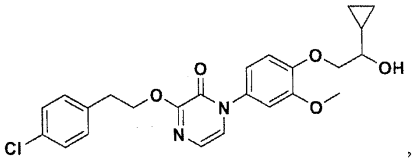

,

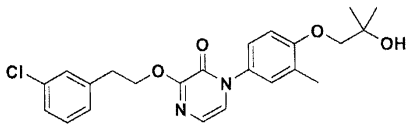

,

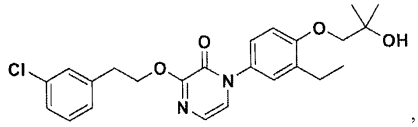

,

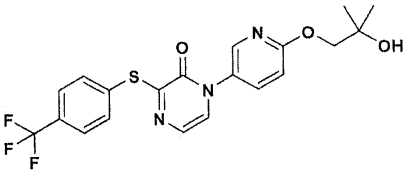

,

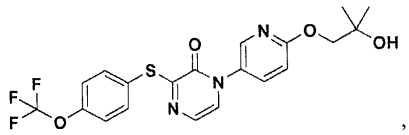

,

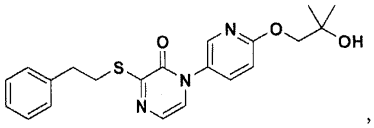

,

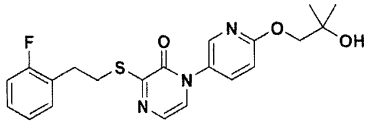

,

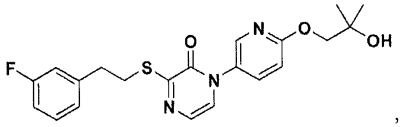

,

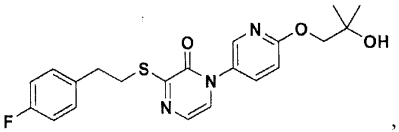

,

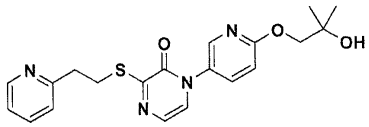

,

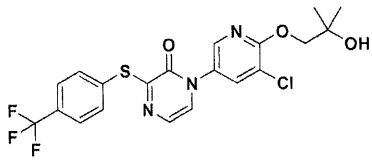

,

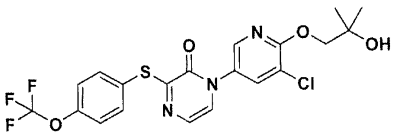

,

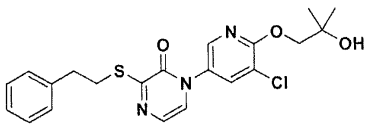

,

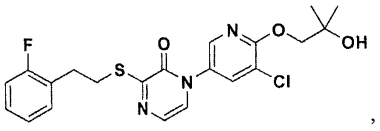

,

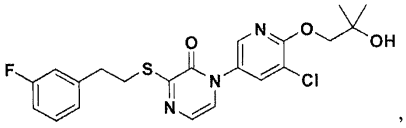

,

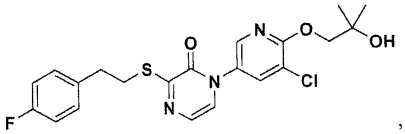

,

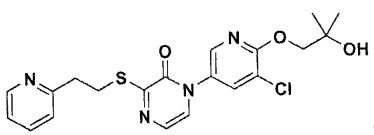

,

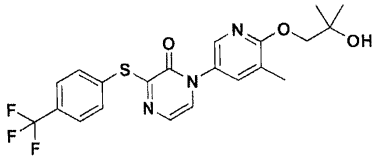

,

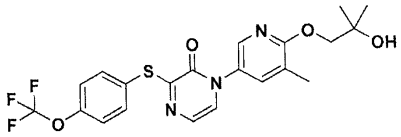

,

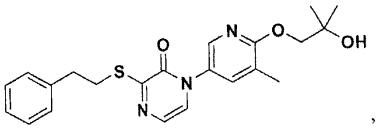

,

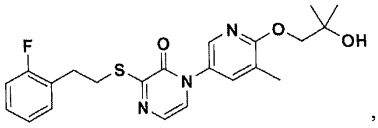

,

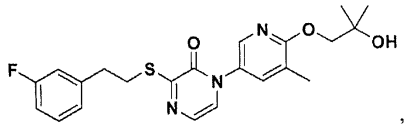

,

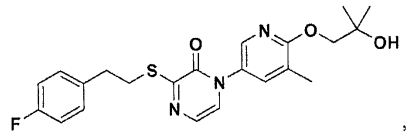

,

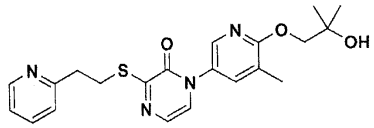

,

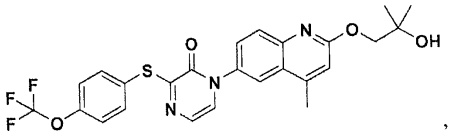

,

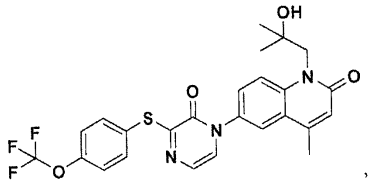

,

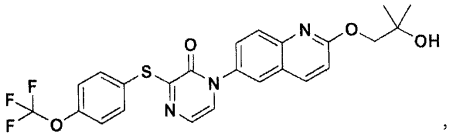

,

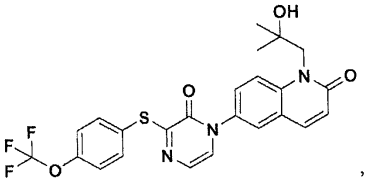

,

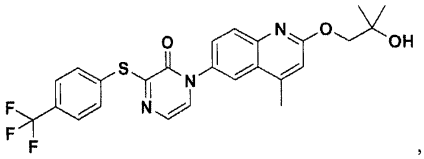

,

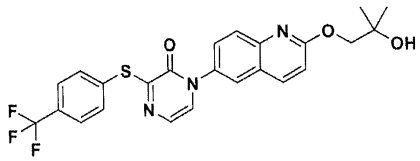

,

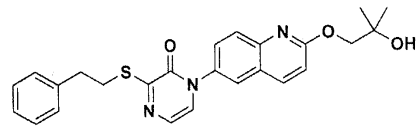

,

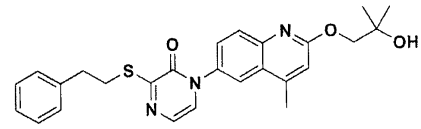

,

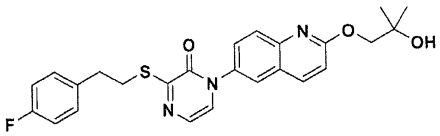

,

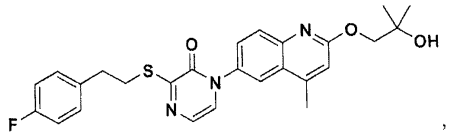

,

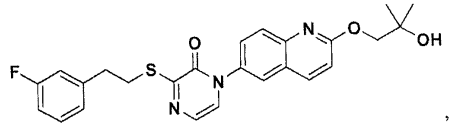

,

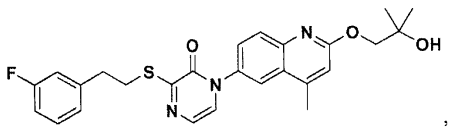

,

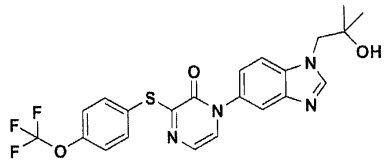

,

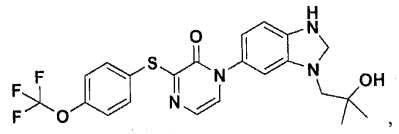

,

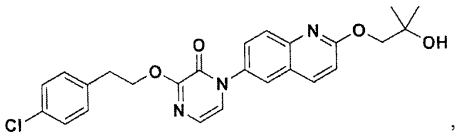

,

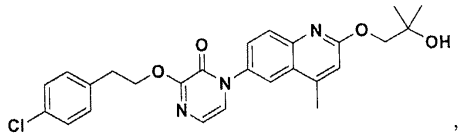

,

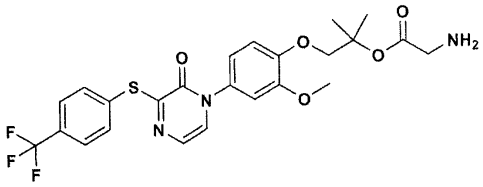

,

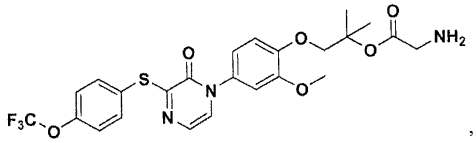

,

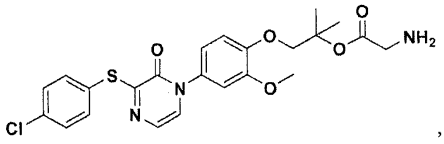

,

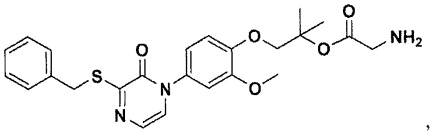

,

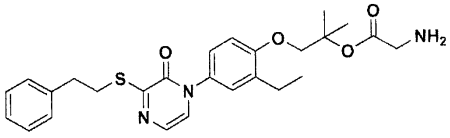

,

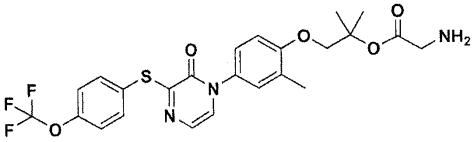

,

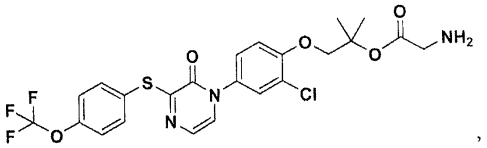

,

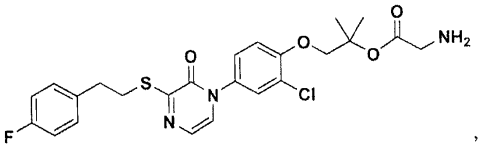

,

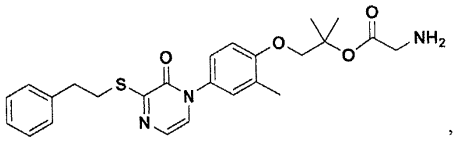

,

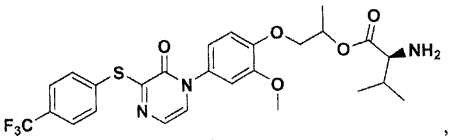

,


,

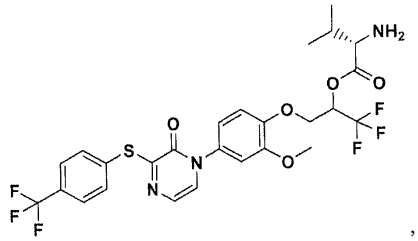

,


,

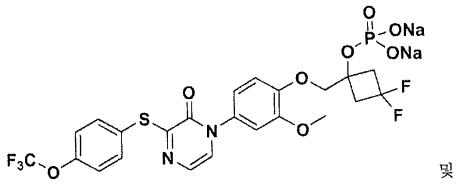

,



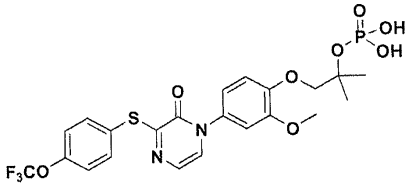
,



,



및



로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 비-염기성 멜라닌 농축 호르몬 수용체-1 (MCHR1) 길항제, MCHR1 길항제를 함유하는 제약 조성물, 및 이러한 MCHR1 길항제를 사용하여 당뇨병, 비만증 및 관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 여러 방향의 약리학적 및 유전학적 증거는 음식 섭취 및 체중의 조절제로서 멜라닌 농축 호르몬 수용체-1 (이하 "MCHR1")의 역할을 지지한다. 멜라닌 농축 호르몬 (MCH)의 중추 투여는 래트 및 마우스 모두에서 음식 섭취 및 체중을 증가시킨다. MCH의 장기간의 ICV 주입은 마우스에서 음식 섭취의 증가 및 최종적으로 비만증을 유발하는 반면, MCH 펩티드 길항제의 주입은 MCH-유도된 음식 섭취를 차단하고 식이-유도된 비만 마우스에서 체중 감소 및 줄어든 식사량을 야기한다.

[0003] MCH 펩티드 및 수용체의 발현은 영양 상태에 의해 조절된다. MCH mRNA는 과식 비만 마우스 (ob/ob), 및 단식시킨 동물 모두에서 상향조절된다. MCH 펩티드에 대한 유전자의 표적화된 파괴는 식욕부진 및 야윔을 유발한다. MCHR1 유전자의 파괴는 야윔, 변경된 대사, 및 경미한 과식증을 수반하는 과보행성(hyperlocomotion)을 유발한다. 반대로, MCH 펩티드의 과다발현은 과식증, 비만증 및 당뇨병을 야기한다. 소분자 MCHR1 길항제는 경구 및 복강내 투여 후에 설치류 체중 및 섭식 모델에서 체중 감소를 일으키는 것으로 입증되었다 (문헌 [Eur. J. Pharmacol., 438:129-135 (2002)], [Nat. Med., 8:825-830 (2002)], [Eur. J. Pharmacol., 497:41-47 (2004)]).

[0004] 다수의 비-펩티드 MCHR1 길항제가 개시되어 있다. 각각에 대한 부류의 범주는 MCHR1 효능제와 같은 리간드 인식에 요구되는 기준에 대한 통상적인 개념을 반영한다. MCHR1 특허 공보의 최근 개관은 "MCH 특허 문헌 전반에 걸쳐 보편적인 것은 아릴 또는 헤테로아릴기, 및 염기성 아미노 관능기에 대해 링커가 부착된 중앙 스캐폴드로 이루어진 분자이다"라는 기재에 의해 이들 구조의 공통성을 강조하였다 (문헌 [Kowalski, T.J. et al., Expert Opin. Investig. Drugs, 13:1113-1122 (2004)]). 이러한 부류의 약리작용단(Pharmacophore) 모델은 길항제 리간드의 염기성 아민 중심 및 수용체의 아스파르트산 123 간의 추정되는 필수적인 정전기적 상호작용을 일관되게 구상하며, 이는 아마도 MCH 펩티드 효능제의 아르기닌 14와 MCHR1 수용체의 아스파르트산 123 간의 필수 상호작

용에 필적하는 것으로 예상된다 (문헌 [Ulven, T., J. Med. Chem., 48:5684-5697 (2005)]). 그러나, MCHR1 길항제에의 이러한 염기성 아민의 혼입은 표적이 아닌(off-target) 이온 채널 및 생물성 아민 수용체에의 결합 가능성을 실질적으로 증가시킨다.

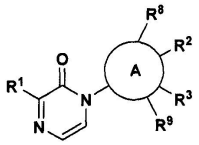
[0005] 본 발명에 따라, 결합 친화도가 개시된 MCHR 길항제 대부분에 대해 통상적인 염기성 아민 관능기의 혼입에 좌우되지 않는 일련의 신규한 높은 친화성의 선택적 MCHR1 길항제가 제공된다. 그 결과, 염기성 중심의 부재는 표적이 아닌 상호작용, 예컨대 다른 생물성 아민 수용체에의 결합뿐만 아니라 심장에서의 HERG 수용체와 같은 이온 채널에의 결합 가능성을 크게 감소시킨다. 리간드 점유가 태아 부정맥의 개시와 관련되기 때문에, HERG 수용체에 대한 친화도의 감소/소실은 특히 중요하다.

발명의 내용

[0006] **발명의 요약**

[0007] 본 발명의 한 실시양태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 그의 에스테르, 그의 전구약물, 그의 용매화물 및 그의 모든 입체이성질체가 제공된다:

[0008] <화학식 I>

[0009] 

[0010] 식 중,

[0011] Ⓐ는 페닐렌 고리이거나, 또는 1개 또는 2개의 질소 원자 또는 1개의 산소 원자를 함유하는 모노시클릭 고리 또는 바이시클릭 고리인 헤테로아릴 고리이고;

[0012] R^1은 Z-Y-X-이고,

[0013] 여기서,

[0014] X는 O, S, 또는  이고;

[0015] Y는 결합, 3원 내지 6원의 시클로알킬 또는 알킬 쇄이고;

[0016] Z는 아릴, 예컨대 페닐 및 나프틸이거나, 또는 헤테로아릴, 예컨대 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴 또는 다른 "헤테로아릴"이고;

[0017] R^2는 -E-G-$(J)_m$이고,

[0018] 여기서,

[0019] m은 1 내지 3의 정수이고;

[0020] E는 O, S 또는 결합이고;

[0021] G는 저급 알킬, 페닐알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 알킬시클로알킬, 시클로알콕시, 알킬시클로알콕시 또는 시클로알콕시알킬이고;

[0022] 각각의 J는 독립적으로 수소, 히드록실, CN, $-SO_2R^7$, $-SR^7$, $-SOR^7$, 저급 알킬, 저급 알콕시, CF_3, CF_3O-, $-COOR^5$ (여기서, R^5는 H, C_{1-3} 알킬 또는 시클로알킬임) 또는 $-CO-NR^{5a}R^6$ (여기서, R^{5a} 및 R^6은 각각 독립적으로, H, C_{1-3} 알킬 또는 시클로알킬로부터 선택되거나, 또는 함께 취해진 R^{5a} 및 R^6은 프로판디일, 부탄디일 또는 펜탄디일이어서 이들이 부착된 N 원자와 함께, "헤테로시클로"에 대해 기재된 바와 같은 치환기로 임의로 치환된 4원, 5원 또는 6원의 시클릭 아민, 예컨대 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐 또는 피페라지닐을 형성할

수 있음)이고;

[0023] R^7은 저급 알킬이고;

[0024] R^3은 C_{1-6} 알킬, 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐, 수소, $-S-C_{1-6}$ 알킬, CN, CF_3O 또는 CF_3이고;

[0025] R^2 및 R^3은 함께 취해져, 포화되거나, 불포화되거나 또는 부분적으로 불포화되고, O인 E 헤테로원자 또는 0개, 1개 또는 2개의 N 원자를 포함할 수 있고, 1개 또는 2개의 $-O-G-(J)_m$ (여기서, 하나 이상의 J는 OH임) 기 및 임의로 "알킬", "아릴" 또는 "헤테로아릴"에 대해 기재된 바와 같은 다른 치환기, 예컨대 알킬 및/또는 OH로 치환된 5원 내지 7원의 고리를 형성할 수 있되,

[0026] 단, Ⓐ가 페닐렌 고리인 경우 E-G 및 R^3은 동일한 비치환된 저급 알콕시기가 아니고, G가 저급 알킬이고, J가 H인 경우에 R^3은 수소가 아니고;

[0027] R^8 및 R^9는 각각 독립적으로 수소, 할로겐 또는 저급 알킬이다.

[0028] 임의의 상기 Z 잔기는 비치환될 수 있거나, 또는 1개, 2개 또는 3개의 아미노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노, 디-C_{1-3} 알킬아미노, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 티오알킬, C_{1-3} 트리플루오로알콕시, 트리플루오로메틸, 시클로알킬, 시클로알콕시 또는 헤테로아릴 (예컨대, 피리딜)로 치환될 수 있거나 또는 "아릴", "헤테로아릴" 또는 "알킬"에 대해 기재된 바와 같은 임의의 치환기로 치환될 수 있다.

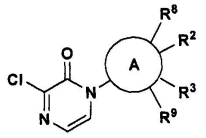
[0029] 시클릭 아민 형태의 J 기에 대한 치환기의 예로는 저급 알킬, 저급 알콕시, OH, CF_3 또는 CF_3O, 또는 "알킬" 및 "헤테로아릴"에 대해 기재된 바와 같은 다른 치환기가 포함되나 이들로 한정되지는 않는다.

[0030] 본 발명의 추가 측면에서, 치료적 유효량의 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화학식 I의 화합물을 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 함유하는 제약 조성물이 제공된다.

[0031] 또한, 치료적 유효량의 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화학식 I의 화합물을 당뇨병, 비만증, 및 MCHR1과 관련한 다른 관련 상태의 치료가 필요한 포유동물 (예컨대, 인간, 개 또는 고양이)에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 포유동물에서 당뇨병, 비만증, 및 MCHR1과 관련한 다른 관련 상태의 치료 방법이 제공된다.

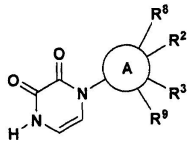
[0032] 본 발명은 또한 본 발명의 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 제조 방법을 기재한다. 한 실시양태에서, 화합물 (a)를 $Z-Y-X^1H$ (b) (X^1 = O 또는 S), 바람직하게는 $Z-(CH_2)_n-X^1H$ (n = 0, 1, 2 또는 3)의 알칼리 금속 염과 반응시키는 단계를 포함하는, 본 발명의 화학식 I의 화합물의 제조 방법이 제공된다.

[0033] <화학식 a>

[0034] 

[0035] 본 발명의 다른 실시양태에서, 화합물 (c)를 바람직하게는 활성화제의 존재하에 $Z-Y-X^1H$ (b), 바람직하게는 $Z-(CH_2)_n-X^1H$ (n = 0, 1, 2 또는 3)와 반응시키는 단계를 포함하는, 본 발명의 화학식 I의 화합물의 제조 방법이 제공된다.

[0036] <화학식 c>

[0037] 

[0038] 본 발명은 상기, 및 하기 기재되는 다른 중요한 목적에 관한 것이다.

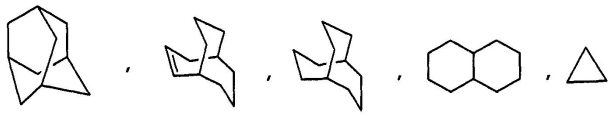
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] **발명의 상세한 설명**

[0040] 본원은 화학식 I에 따른 화합물, 및 그의 모든 입체이성질체, 용매화물, 전구약물 및 제약상 허용되는 형태를 제공한다. 또한, 본원은 본 발명의 화학식 I에 따른 1종 이상의 화합물 단독, 및 임의로 1종 이상의 추가 치료제를 함유하는 제약 조성물을 제공한다. 마지막으로, 본원은 치료적 유효량의 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화학식 I에 따른 화합물을 투여하여 MCHR-1 조절된 질환 또는 장애, 예컨대 비만증, 당뇨병, 우울증 또는 불안증을 앓는 환자를 치료하는 방법을 제공한다.

[0041] **정의**

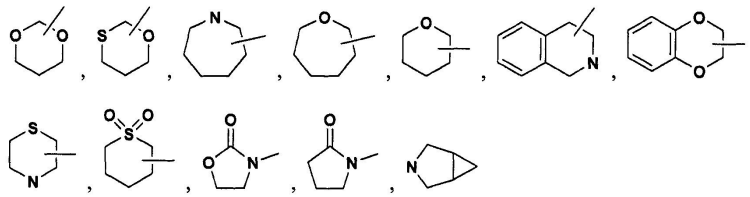
[0042] 달리 언급하지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 부분으로 사용될 수 있는 용어 "저급 알킬"은 1개 내지 8개의 탄소를 함유하는 직쇄 및 분지쇄 탄화수소 둘 다를 포함하며, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 부분으로 사용될 수 있는 용어 "알킬", "알크", "알킬 쇄", "알킬렌" 또는 "알킬렌 쇄"는 직쇄에 1개 내지 20개의 탄소, 바람직하게는 1개 내지 10개의 탄소, 보다 바람직하게는 1개 내지 8개의 탄소를 함유하는 직쇄 및 분지쇄 탄화수소, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4,4-디메틸펜틸, 옥틸, 2,2,4-트리메틸펜틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 이의 다양한 분지쇄 이성질체 등, 및 2개의 자유 결합을 포함하고 이에 따라 연결기인 상기 기 (즉, "알킬렌"), 및 1개 내지 4개의 치환기, 예컨대 할로 (예를 들어, F, Br, Cl 또는 I) 또는 CF_3, 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴(아릴) 또는 디아릴, 아릴알킬, 아릴알킬옥시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알킬알킬, 시클로알킬알킬옥시, 히드록시, 히드록시알킬, 아실, 알카노일, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 시클로헤테로알킬, 아릴헤테로아릴, 아릴알콕시카르보닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알콕시, 아릴옥시알킬, 아릴옥시아릴, 알킬아미도, 알카노일아미노, 아릴카르보닐아미노, 니트로, 시아노, 티올, 할로알킬, 트리할로알킬 및/또는 알킬티오를 포함하는 상기 기를 포함한다.

[0043] 달리 언급하지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 부분으로 사용될 수 있는 용어 "시클로알킬" 또는 "저급 시클로알킬"은 1개 내지 3개의 고리를 함유하는 포화되거나 부분적으로 불포화된 (1개 또는 2개의 이중 결합을 함유함) 시클릭 탄화수소 기를 포함하며, 고리들 중 임의의 하나는 임의로 고리를 형성하는 총 3개 내지 20개의 탄소, 바람직하게는 고리를 형성하는 총 3개 내지 10개의 탄소를 함유하는, 모노시클로알킬, 바이시클로알킬 및 트리시클로알킬을 비롯한 스피로 치환된 시클로알킬일 수 있고, 아릴에 대해 기재된 바와 같은 1개 또는 2개의 방향족 고리에 융합될 수 있으며, 이들로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로데실 및 시클로도데실, 시클로헥세닐, , 및 2개의 자유 결합을 포함하고 이에 따라 연결기인 상기 기가 포함되며, 이는 1개 내지 4개의 치환기, 예컨대 할로겐, 알킬, 알콕시, 히드록시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬, 시클로알킬, 알킬아미도, 알카노일아미노, 옥소, 아실, 아릴카르보닐아미노, 니트로, 시아노, 티올 및/또는 알킬티오, 및/또는 "알킬"에 대해 기재된 임의의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0044] 달리 언급하지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 부분으로 사용되는 용어 "시클로알콕시" 또는 "저급 시클로알콕시"는 고리에 산소를 함유하는 4원, 5원 또는 6원의 포화된 고리를 나타내며, 이들로는 ,  및 , 및 2개의 자유 결합을 포함하고 이에 따라 연결기인 상기 기가 포함되며, 이는 시클로알킬에 대해 기재된 바와 같은 1개 또는 2개의 임의의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0045] 본원에서 사용될 수 있는 용어 "헤테로시클로", "헤테로사이클", "헤테로시클릴", "헤테로시클릭" 또는 "시클로헤테로알킬" 고리는 포화되거나 불포화, 바람직하게는 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있고, 탄소 원자, 및 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자로 구성되고, 상기 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고 상기 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있는, 헤테로시클릭 고리가 벤젠 고리에 융합된 임의의 바이시클릭 기를 비롯한 비치환되거나 치환된 안정한 4원 내지 7원의 모노시클릭 고리계를 나타낸다. 헤테로시클릭 고리는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 부착될 수 있으며, 이는 안정한 구조의 생성을 유

도한다. 이러한 헤테로시클릭 기의 예로는 피페리디닐, 피페라지닐, 옥소피페라지닐, 옥소피페리디닐, 옥소피롤리디닐, 옥소아제피닐, 아제피닐, 피롤릴, 피롤리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 피라졸리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라히드로피라닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폭시드, 티아모르폴리닐 술폰, 옥사디아졸릴,



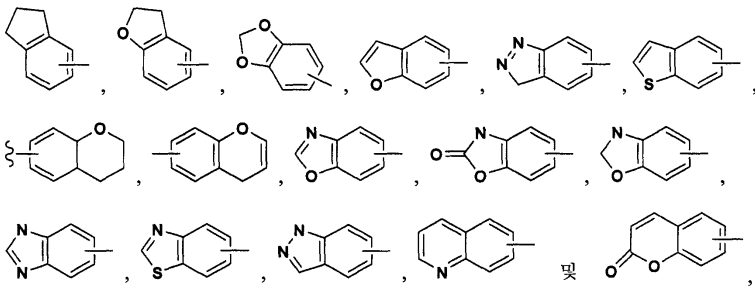
, 및 문헌 [Katritzky, A.R. et al., eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds, Pergamon Press, New York, NY, publ. (1984)] 및 [Katritzky, A.R. et al., eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995, Elsevier Science, Inc., Tarrytown, NY, publ. (1996)] 및 여기에 인용된 참고문헌에 기재된 다른 헤테로사이클, 및 2개의 자유 결합을 포함하고 이에 따라 연결기인 상기 기, 및 1개 내지 3개의 F, Br, Cl 또는 I 또는 CF_3, 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴(아릴) 또는 디아릴, 아릴알킬, 아릴알킬옥시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알킬알킬, 시클로알킬알킬옥시, 히드록시, 히드록시알킬, 아실, 알카노일, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 시클로헤테로알킬, 아릴헤테로아릴, 아릴알콕시카르보닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알콕시, 아릴옥시알킬, 아릴옥시아릴, 알킬아미도, 알카노일아미노, 아릴카르보닐아미노, 니트로, 시아노, 티올, 할로알킬, 트리할로알킬 및/또는 알킬티오로 임의로 치환된 상기 기가 포함되나 이들로 한정되지는 않는다.

[0046] 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 부분으로 사용될 수 있는 용어 "알카노일"은 카르보닐기에 결합된 알킬을 지칭한다.

[0047] 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 부분으로 사용될 수 있는 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 염소, 브롬, 불소 및 요오드를 지칭하며, 염소 또는 불소가 바람직하다.

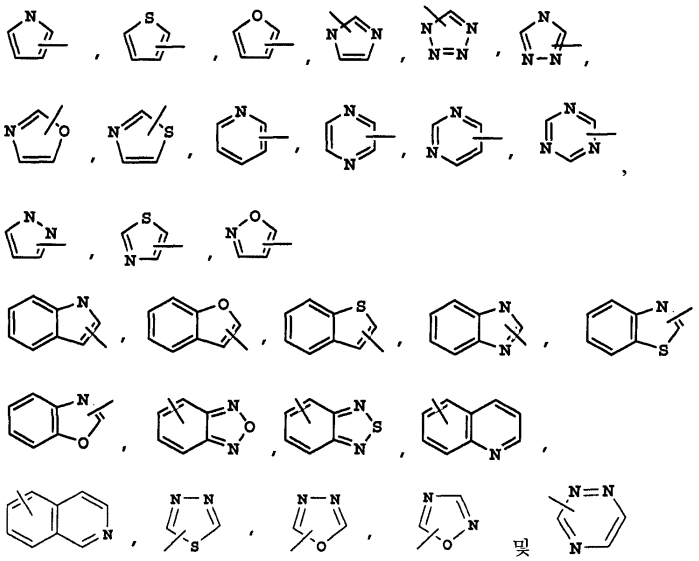
[0048] 용어 "금속 이온"은 알칼리 금속 이온, 예컨대 나트륨, 칼륨 또는 리튬 및 알칼리 토금속 이온, 예컨대 마그네슘 및 칼슘, 및 아연 및 알루미늄을 지칭한다.

[0049] 달리 언급하지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 부분으로 사용될 수 있는 용어 "아릴"은 고리부에 6개 내지 10개의 탄소를 함유하는 모노시클릭 및 바이시클릭 방향족 기 (예컨대, 페닐, 또는 1-나프틸 및 2-나프틸을 비롯한 나프틸)를 지칭하며, 임의로 카르보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리 (예컨대, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 시클로헤테로알킬 고리)에 융합된 1개 내지 3개의 추가 고리, 예를 들어



[0050] 및 또한 2개의 자유 결합을 포함하고 이에 따라 연결기인 상기 기를 포함할 수 있고, 수소, 할로, 할로알킬, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알키닐, 시클로알킬알킬, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴알콕시, 알콕시카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴알케닐, 아미노카르보닐아릴, 아릴티오, 아릴술피닐, 아릴아조, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 히드록시, 니트로, 시아노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아릴티오알킬, 알콕시아릴티오, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아릴술피닐, 아릴술피닐알킬, 아릴술포닐아미노 및 아릴술폰아미노카르보닐, 및/또는 본원에 기재된 "알킬"에 대한 임의의 치환기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 기로 이용가능한 탄소 원자를 통해 임의로 치환될 수 있다.

[0051] 달리 언급하지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 부분으로 사용될 수 있는 용어 "헤테로아릴"은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자, 예컨대 질소, 산소 또는 황을 포함하는 5원 또는 6원의 방향족 고리를 지칭한다. 이러한 고리는 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴에 융합될 수 있고, 문헌 [Katritzky, A.R. et al., eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds, Pergamon Press, New York, NY, publ. (1984)] 및 [Katritzky, A.R. et al., eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995, Elsevier Science, Inc., Tarrytown, NY, publ. (1996)] 및 여기에 인용된 참고문헌에 기재된 바와 같은 가능한 N-옥시드, 및 2개의 자유 결합을 포함하고 이에 따라 연결기인 상기 기를 포함할 수 있다. 추가로, 본원에서 정의된 "헤테로아릴"은 하나 이상의 치환기, 예컨대 상기 "알킬" 및/또는 "아릴"에 대해 포함된 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 헤테로아릴기의 예로는



[0052] 등이 포함된다.

[0053] 달리 언급하지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 부분으로 사용될 수 있는 용어 "저급 알콕시", "알콕시", "아릴옥시" 또는 "아르알콕시"로는 산소 원자에 결합된 임의의 상기 알킬, 아르알킬 또는 아릴기가 포함된다.

[0054] 달리 언급하지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 부분으로 사용될 수 있는 용어 "저급 알킬티오", "알킬티오", "아릴티오" 또는 "아르알킬티오"로는 황 원자에 결합된 임의의 상기 알킬, 아르알킬 또는 아릴기가 포함된다.

[0055] 본원에서 사용될 수 있는 용어 "폴리할로알킬"은 2개 내지 9개, 바람직하게는 2개 내지 5개의 할로 치환기, 예컨대 F 또는 Cl, 바람직하게는 F를 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 "알킬" 기, 예컨대 CF_3CH_2, CF_3 또는 $CF_3CF_2CH_2$를 지칭한다.

[0056] 본원에서 사용될 수 있는 용어 "폴리할로알킬옥시"는 2개 내지 9개, 바람직하게는 2개 내지 5개의 할로 치환기, 예컨대 F 또는 Cl, 바람직하게는 F를 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 "알콕시" 또는 "알킬옥시" 기, 예컨대 CF_3CH_2O, CF_3O 또는 $CF_3CF_2CH_2O$를 지칭한다.

[0057] 달리 언급하지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 부분으로 사용되는 용어 "알케닐"은 직쇄에 2개 내지 20개의 탄소, 바람직하게는 2개 내지 12개의 탄소, 보다 바람직하게는 1개 내지 8개의 탄소를 가지고, 직쇄에 1개 내지 6개의 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 라디칼, 예컨대 비닐, 2-프로페닐, 3-부테닐, 2-부테닐, 4-펜테닐, 3-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 2-헵테닐, 3-헵테닐, 4-헵테닐, 3-옥테닐, 3-노네닐, 4-데세닐, 3-운데세닐, 4-도데세닐, 4,8,12-테트라데카트리에닐 등을 지칭한다. 임의로, 상기 알케닐기는 하나 이상의 치환기, 예컨대 알킬에 대해 개시된 치환기로 치환될 수 있다.

[0058] 달리 언급하지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 부분으로 사용되는 용어 "알키닐"은 직쇄에 2개 내지 20개의 탄소, 바람직하게는 2개 내지 12개의 탄소, 보다 바람직하게는 2개 내지 8개의 탄소를 가지고, 직쇄에 1개의 삼중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 라디칼, 예컨대 2-프로피닐, 3-부티닐, 2-부티닐,

4-펜티닐, 3-펜티닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 2-헵티닐, 3-헵티닐, 4-헵티닐, 3-옥티닐, 3-노니닐, 4-데시닐, 3-운데시닐, 4-도데시닐 등을 지칭한다. 임의로, 상기 알키닐기는 하나 이상의 치환기, 예컨대 알킬에 대해 개시된 치환기로 치환될 수 있다.

[0059] 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 부분으로 사용되는 용어 "시클로알케닐"은 3개 내지 12개의 탄소, 바람직하게는 5개 내지 10개의 탄소 및 1개 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 부분적으로 불포화된 시클릭 탄화수소를 지칭한다. 예시적인 시클로알케닐기로는 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐, 시클로헥사디에닐 및 시클로헵타디에닐이 포함된다. 임의로, 상기 시클로알케닐기는 하나 이상의 치환기, 예컨대 알킬에 대해 개시된 치환기로 치환될 수 있다.

[0060] 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 부분으로 사용되는 용어 "바이시클로알킬"로는 포화된 바이시클릭 고리기, 예컨대 [3.3.0]바이시클로옥탄, [4.3.0]바이시클로노난, [4.4.0]바이시클로데칸 (데칼린), [2.2.2]바이시클로옥탄 등이 포함되나 이들로 한정되지는 않는다.

[0061] 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 부분으로 사용되는 용어 "폴리시클로알킬"로는 하나 이상의 탄소 원자가 적어도 2개의 개별적으로 식별가능한 고리계의 일부인, 본원에 정의된 바와 같은 2개 이상의 시클로알킬 고리계가 포함된다. 폴리시클로알킬기는 2개의 탄소 원자 사이에 가교(bridging)를 함유, 예를 들어 바이시클로[1.1.0]부틸, 바이시클로[3.2.1]옥틸, 바이시클로[5.2.0]노닐, 트리시클로[2.2.1.0.sup.1]헵틸, 노르보르닐 및 피나닐일 수 있다. 폴리시클로알킬기는 하나 이상의 융합된 고리계를 함유할 수 있으며, 그 예가 데칼리닐 (데칼린으로부터의 라디칼) 및 퍼히드로안트라세닐이다. 폴리시클로알킬기는 단일 원자가 2개의 고리의 유일한 공통원인 스피로 결합을 함유, 예를 들어 스피로[3.4]옥틸, 스피로[3.3]헵틸 및 스피로[4.5]데실일 수 있다.

[0062] 본원에서 그 자체로 또는 또다른 기의 부분으로 사용되는 용어 "아실"은 카르보닐  기에 결합된 유기 라디칼을 지칭하며, 아실기의 예로는 카르보닐에 부착된 치환기 기, 예컨대 알카노일, 알케노일, 아로일, 아르알카노일, 헤테로아릴, 시클로알카노일, 시클로헤테로알카노일 등이 포함된다.

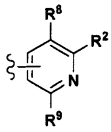
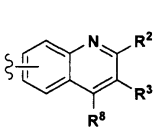
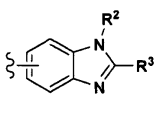
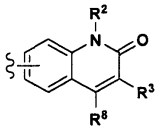
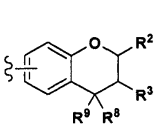
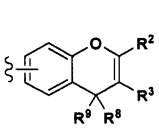
[0063] "임의의" 또는 "임의로"는 결과로서 기재된 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있고, 기재사항이 상기 사건 또는 상황이 일어나는 사례 및 일어나지 않는 사례 (이들로 한정되지는 않음)를 포함함을 의미한다. 예를 들어, 임의로 치환된 알킬은 알킬이 치환된 알킬의 정의에서 열거된 기에 의해 치환될 수 있거나 또는 치환되지 않을 수 있음을 의미한다.

[0064] 본원에서 사용되는 "치환된"은 명백하든지 또는 함축적이든지, 및 "임의로"가 앞에 있든지 없든지, 명시된 원자 (C, N 등) 상의 임의의 하나 이상의 수소가 제시된 군으로부터 선택된 것으로 대체된다는 것을 의미하되, 단, 명시된 원자의 기준 원자가를 초과하지 않으며, 치환은 안정한 화합물을 유도한다. 예를 들어, CH_2가 케토 치환기 (=O)에 의해 치환되는 경우, 원자 상의 2개의 수소가 대체된다. 치환기 및/또는 변수의 조합은 그러한 조합이 안정한 화합물을 야기하는 경우에만 허용된다. 추가로, 제시된 구조에서 하나 초과의 위치가 명시된 군으로부터 선택된 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다.

[0065] 고리 또는 다른 기에 부착된 기호 "〰" 또는 ""는 자유 결합 또는 연결기를 지칭한다.

[0066] **특정 실시양태**

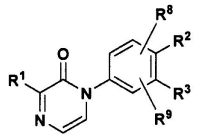
[0067] Ⓐ 기는 페닐렌일 수 있거나, 또는 모노시클릭 또는 바이시클릭인


(피리디닐),

(퀴놀리닐),

(벤즈이미다졸릴),

(퀴놀린-2(1H)-온),

(크로마닐) 또는

(크로메닐)

[0068] 과 같은 고리를 포함하는 헤테로아릴일 수 있으며, 바람직하게는 페닐렌 및 피리디닐이다.

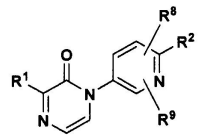
[0069] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 IA, IB, IC, ID, IE, IF 또는 IG의 구조를 가질 수 있다.

[0070] <화학식 IA>



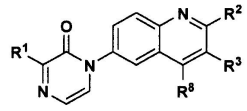
[0071]

[0072] <화학식 IB>



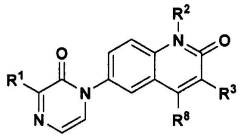
[0073]

[0074] <화학식 IC>



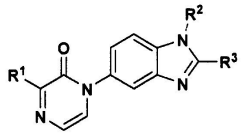
[0075]

[0076] <화학식 ID>



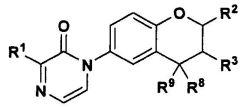
[0077]

[0078] <화학식 IE>



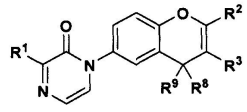
[0079]

[0080] <화학식 IF>



[0081]

[0082] <화학식 IG>



[0083]

[0084] 본 발명의 화학식 I의 화합물에서, 바람직하게는,

[0085] Ⓐ는 페닐렌 또는 피리디닐이고;

[0086] X는 O 또는 S이고/거나;

[0087] Y는 결합, 또는 1개, 2개 또는 3개 원자의 알킬렌 쇄이고/거나;

[0088] Z는 페닐이거나; 또는

[0089] Z는 헤테로아릴, 예컨대 피리디닐 또는 벤조티아졸이고/거나;

[0090] R^2는 E-G-J이고/거나;

[0091] E는 O 또는 S이고/거나;

[0092] G는 저급 알킬 또는 알킬시클로알킬이고/거나;

[0093] J는 H, OH, SO_2R^7, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 CF_3, 보다 바람직하게는 OH이고/거나;

[0094] R^3은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, H 또는 할로이고/거나;

[0095] R^8 및 R^9는 독립적으로 H 또는 CH_3이고/거나;

[0096] R^2 및 R^3은 함께 취해져, 포화되거나, 불포화되거나 또는 부분적으로 불포화되고, O인 E 헤테로원자 또는 O개, 1개 또는 2개의 N 원자를 포함할 수 있고, 1개 또는 2개의 -O-G-$(J)_m$ (여기서, 하나 이상의 J는 OH임) 기 및 임의로 "알킬", "아릴" 또는 "헤테로아릴"에 대해 기재된 바와 같은 다른 치환기, 예컨대 알킬 및/또는 OH로 치환된 5원 내지 7원의 고리를 형성할 수 있다.

[0097] 상기 기는 본원에 제시된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0098] 본 발명의 화학식 I의 화합물의 다양한 기의 예는 하기에 기재된다:

[0099] Ⓐ는 페닐렌 또는 피리디닐이고;

[0100] Z는

[0101] (1) a) 할로겐, 예컨대 Cl, Br 또는 F,

[0102] b) 알킬, 예컨대 CH_3, C_2H_5 또는 i-C_3H_7,

[0103] c) 알콕시, 예컨대 CH_3O,

[0104] d) 폴리할로알킬, 예컨대 CF_3,

[0105] e) 폴리할로알콕시, 예컨대 CF_3O,

[0106] f) 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노, 예컨대 ,

[0107] g) 알킬티오, 예컨대 CH_3S,

[0108] h) OH,

[0109] i) 에스테르, 예컨대 -$COOCH_3$ 또는

[0110] j) 아릴, 예컨대 페닐

[0111] 로 임의로 치환된 아릴, 예컨대 페닐 또는 나프틸,

[0112] (2) 모노시클릭 헤테로아릴, 예컨대

[0113] a) 피리디닐,

[0114] b) 피라지닐 또는

[0115] c) 피리미디닐

[0116] (여기서, a), b) 또는 c) 각각은 알킬, 예컨대 메틸, 폴리할로알킬, 예컨대 트리플루오로메틸, 할로겐, 예컨대 Cl 또는 F, 또는 알콕시, 예컨대 CH_3O로 임의로 치환됨),

[0117] (3) 할로, 예컨대 F, Cl 또는 알콕시, 예컨대 CH_3O로 임의로 치환된 벤조티아졸,

[0118] (4) 할로, 예컨대 Cl로 임의로 치환된 벤족사졸,

[0119] (5) 벤즈이미다졸,

[0120] (6) 아릴, 예컨대 페닐 및 알킬, 예컨대 t-C_4H_9로 임의로 치환된 티아졸,

[0121] (7) 인다닐,

[0122] (8) CF_3으로 임의로 치환된 퀴놀리닐 또는

[0123] (9) 이미다졸리디닐이고/거나;

[0124] Y는 결합 또는 알킬렌, 예컨대 메틸렌, 에틸렌 또는 프로필렌이고/거나;

[0125] X는 S, O, SO 또는 SO_2이고/거나;

[0126] J는

[0127] (1) H,

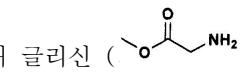
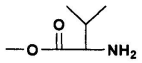
[0128] (2) $-CO-NR^{5a}R^6$ (여기서, R^{5a} 및 R^6은 이들이 부착된 N과 함께 피롤리디닐 고리를 형성함),

[0129] (3) OH,

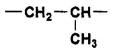
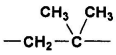
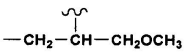
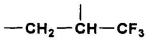
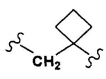
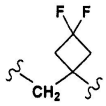
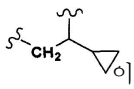
[0130] (4) COOH,

[0131] (5) COO알킬, 예컨대 $COOCH_3$,

[0132] (6) SO_2R^7, 예컨대 $SO_2C_2H_5$ 또는

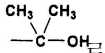
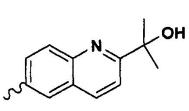
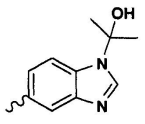
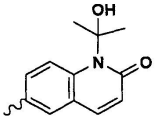
[0133] (7) 전구약물 에스테르, 예컨대 글리신 (), 포스페이트 PO_4 ( 및 이의 상응하는 Na 염) 및 발린 ()이고/거나;

[0134] m은 1 또는 2이고/거나;

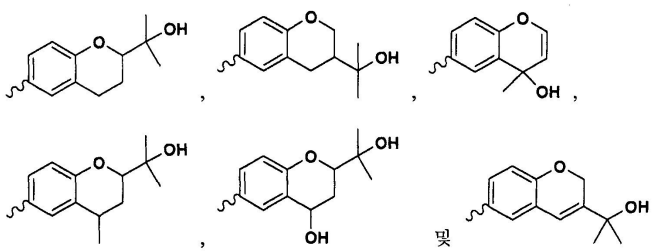
[0135] G는 CH_2, $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$, , , , 시클로알킬, 예컨대 , 시클로알콕시, 예컨대 ,  또는 알킬시클로알킬, 예컨대 ,  및 이고/거나;

[0136] E는 O이고/거나;

[0137] R^3은 H, 알콕시, 예컨대 CH_3O, 히드록시알킬, 예컨대 $HOCH_2CH_2-$, 알킬, 예컨대 CH_3 또는 C_2H_5, 할로, 예컨대 F 또는 Cl, CN 또는 히드록시알콕시, 예컨대 $HOCH_2CH_2O-$이고/거나;

[0138] R^2 및 R^3은 임의로 함께 취해져, 1개 또는 2개의 N 원자를 함유하고, 히드록시알킬, 예컨대 로 임의로 치환된 5원 또는 6원의 불포화되거나 방향족인 고리, 예를 들어 ,  및 를 형성할 수 있거나, 또는

[0139] R^2 및 R^3은 임의로 함께 취해져, 히드록시알킬, 예컨대 , 알킬, 예컨대 CH_3 및 OH로 임의로 치환된 6원의 포화되거나, 불포화되거나 또는 부분적으로 불포화된 O-함유 고리, 예를 들어

[0140]  를 형성할 수 있고/거나;

[0141] R^8은 H, 할로, 예컨대 F 및 Cl 또는 알킬, 예컨대 메틸이고/거나;

[0142] R^9는 H이다.

[0143] 본 발명의 화학식 I의 화합물의 추가 실시양태에서, X는 O이고, 는 페닐렌 또는 피리디닐이다. 다른 실시양태에서, X는 S이고, 는 페닐렌이다.

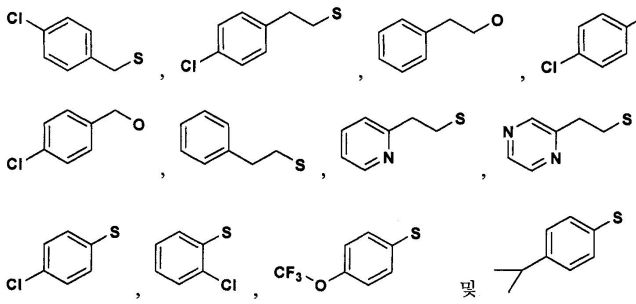
[0144] 본 발명의 화학식 I의 화합물의 추가 실시양태에서, Y는 결합이다. 또한 추가 실시양태에서, Y는 메틸렌, 에틸렌 또는 프로필렌이다. 또한, Y에서의 알킬 쇄 또는 알킬 잔기는 Z의 오르토-위치에 부착되어 바이시클릭 잔기를 생성할 수 있다. 상기 실시양태에서, 바이시클릭 잔기는 바람직하게는, Z가 페닐인 경우 1-인다닐 또는 2-인다닐이다.

[0145] 추가 실시양태에서, Z는 페닐, 나프틸, 피리디닐, 피라지닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴 및 벤족사졸릴, 바람직하게는 페닐 및 피리디닐로부터 선택된다.

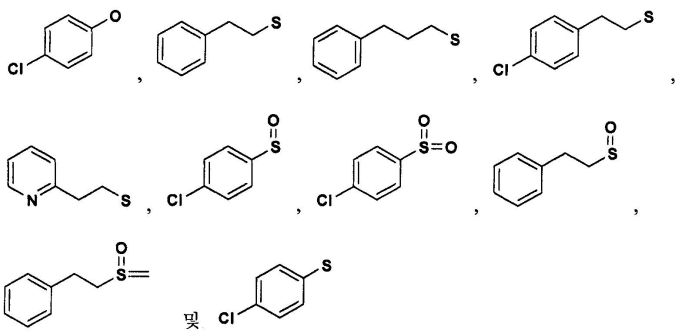
[0146] 추가로, R^5 및 R^6이 함께 취해져 4원, 5원 또는 6원의 시클릭 아민을 형성하는 실시양태에서, 바람직하게는, 상기 성분은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐 및 피페라지닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0147] 또한 바람직하게는, R^3이 C_1-C_6 알콕시인 실시양태이다. 특히 바람직하게는, R^3이 C_1-C_3 알콕시 또는 C_1-C_3 알킬인 실시양태이다. 훨씬 더 바람직하게는, R^3은 메톡시 또는 메틸이다.

[0148] 본 발명의 한 실시양태에서, R^1은

[0149]  로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

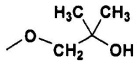
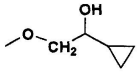
[0150] 또한 바람직하게는, 화학식 I에서, R^2는 -O-2-히드록시-프로판이고, R^3은 메톡시이고, R^1은



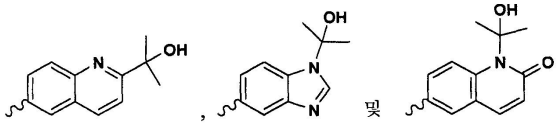
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0151] 본 발명의 다른 실시양태에서, 바람직하게는,

[0152] Ⓐ는 페닐렌이고;

[0153] R^2는  또는  이거나; 또는

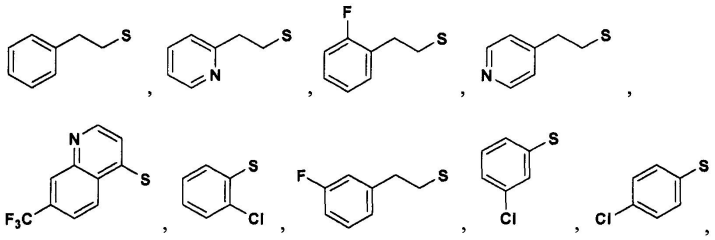
[0154] R^2 및 R^3은 임의로 함께 취해져, 1개 또는 2개의 N 원자를 함유하고, 히드록시알킬, 예컨대 로 임의로 치환된 5원 또는 6원의 불포화되거나 방향족인 고리, 예를 들어

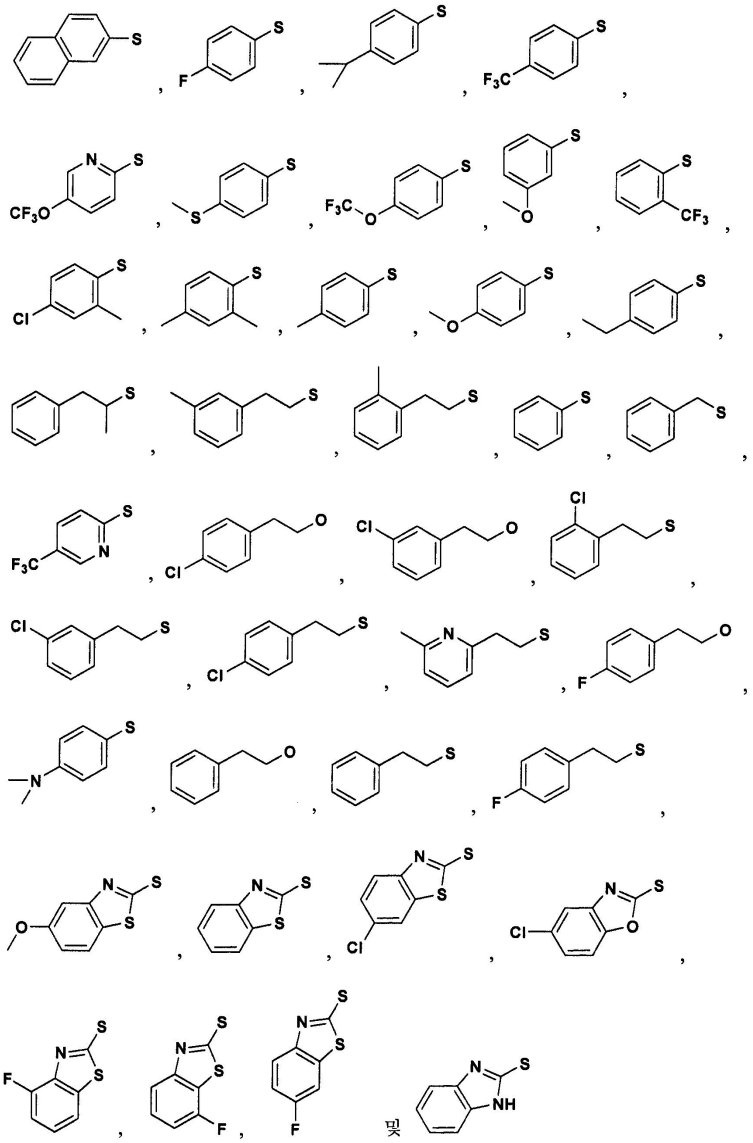


를 형성할 수 있고;

[0155] R^3은 메톡시 또는 메틸이고;

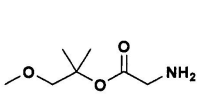
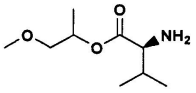
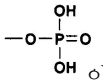
[0156] R^1은

[0157] 

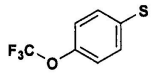
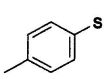
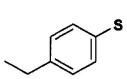


[0158] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0159] 또한 바람직하게는, 화학식 I에서,

[0160] R^2가 E-G-히드록실-전구약물, 또는 보다 바람직하게는 ,  및  이고;

[0161] R^3이 메톡시이고;

[0162] R^1이 ,  및  로부터 선택되는, 하기 기재된 전구약물 실시양태이다.

[0163] 또한 바람직하게는,

[0164] Ⓐ가 페닐렌이고;

[0165] R^1이 Z-Y-X-이고,

[0166] 여기서,

[0167] X가 S이고,

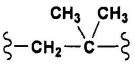
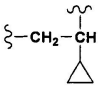
[0168] Y가 1개 내지 3개 탄소의 알킬 쇄, 또는 결합이고,

[0169] Z가 CF_3, CF_3O 또는 할로로 임의로 치환된, 헤테로아릴 또는 페닐이고;

[0170] R^2가 -E-G-J이고,

[0171] 여기서,

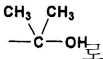
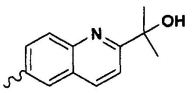
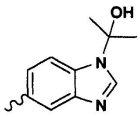
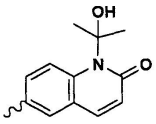
[0172] E가 O이고,

[0173] G가 저급 알킬, 예컨대  또는 알킬시클로알킬, 예컨대  이고,

[0174] J가 OH이고;

[0175] R^3이 H, 알콕시, 예컨대 CH_3O 또는 알킬, 예컨대 CH_3이고;

[0176] R^8 및 R^9가 독립적으로 H 또는 CH_3이고;

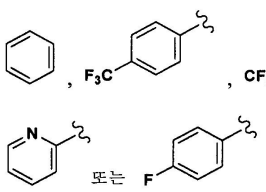
[0177] R^2 및 R^3이 임의로 함께 취해져, 1개 또는 2개의 N 원자를 함유하고, 히드록시알킬, 예컨대 로 임의로 치환된 5원 또는 6원의 불포화되거나 방향족인 고리, 예를 들어 ,  및 를 형성할 수 있는 화학식 I의 화합물이다.

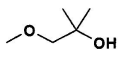
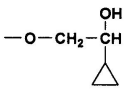
[0178] 화학식 I의 보다 바람직한 화합물에서,

[0179] 는 페닐렌이고;

[0180] X는 S이고;

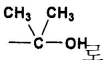
[0181] Y는 결합 또는 $(CH_2)_2$이고;

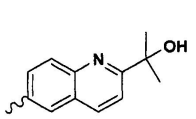
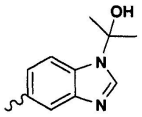
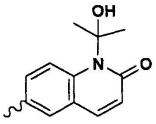
[0182] Z는 이고;

[0183] E-G-J는  또는 이고;

[0184] R^3은 CH_3O 또는 CH_3이고;

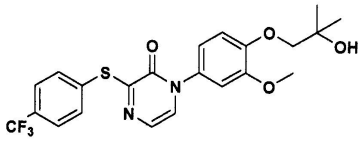
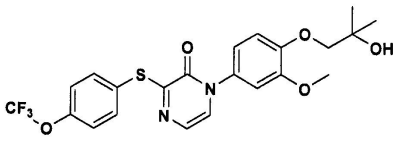
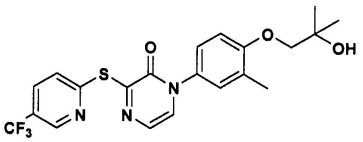
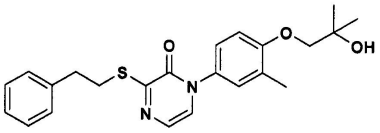
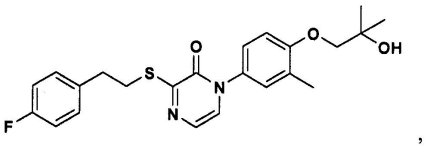
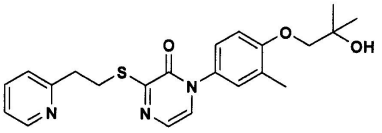
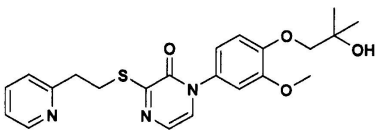
[0185] R^8 및 R^9는 각각 H이고;

[0186] R^2 및 R^3은 임의로 함께 취해져, 1개 또는 2개의 N 원자를 함유하고, 히드록시알킬, 예컨대 로 임의로 치환된 5원 또는 6원의 불포화되거나 방향족인 고리, 예를 들어

를 형성할 수 있다.

[0187] 본 발명의 몇몇 바람직한 화합물로는


,

,

,

,

,

또는


[0188] 가 포함된다.

[0189] 또한 바람직하게는,

[0190] Ⓐ 가  이고;

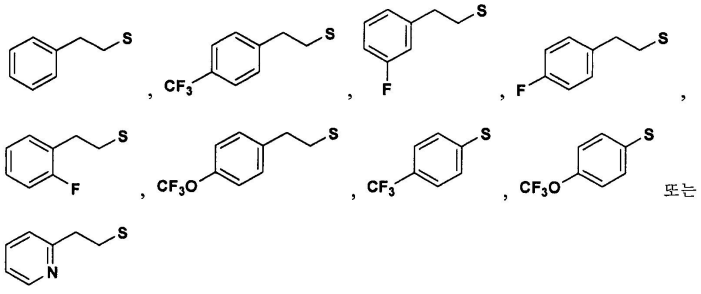
[0191] R^1이 Z-Y-X-이고,

[0192] 여기서,

[0193] X가 S이고,

[0194] Y가 1개 내지 3개 탄소의 알킬 쇄, 예컨대 $(CH_2)_2$, 또는 결합이고,

[0195] Z가 CF_3, CF_3O 또는 할로 (예컨대, F)로 임의로 치환된, 헤테로아릴, 예컨대 2-피리딜 또는 페닐이어서



[0196] R^1이 로부터 선택될 수 있고;

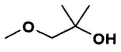
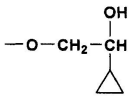
[0197] R^2가 -E-G-J이고,

[0198] 여기서,

[0199] E가 O이고,

[0200] G가 저급 알킬 또는 알킬시클로알킬이고,

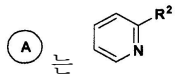
[0201] J가 OH이고,

[0202] 예를 들어, R^2가  또는  이고;

[0203] R^3이 알콕시, 예컨대 CH_3O, 알킬, 예컨대 CH_3 또는 할로, 예컨대 Cl이고;

[0204] R^8 및 R^9가 독립적으로 H 또는 CH_3인 화학식 I의 화합물이다.

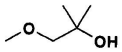
[0205] 보다 바람직한 화학식 I의 화합물에서,

[0206]  이고;

[0207] X는 S이고;

[0208] Y는 결합 또는 $(CH_2)_2$이고;

[0209] Z는  또는  이고;

[0210] E-G-J는  이고;

[0211] R^3은 CH_3, H 또는 Cl이다.

[0212] **제조 방법**

[0213] 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따른 화학식 I의 화합물은 하기 비제한적 반응식 및 이의 설명, 및 당업자가 이용할 수 있는 관련된 공개 문헌 절차에 제시된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0214] 하기 반응식 1은 화학식 I의 화합물의 합성에 대한 개괄적인 반응 경로를 도시한다.

[0215] R^1이 Z-Y-O 또는 Z-Y-S이고, R^2가 3급 알콜을 함유하지 않는 화학식 I의 화합물은 화학식 II의 화합물을 THF와 같은 용매 중에서 화학식 III의 화합물의 알칼리 금속 염, 예컨대 Na^+ 또는 K^+와 축합시켜 제조할 수 있다. 화학식 III의 화합물의 알칼리 염은, 미리 N_2 또는 Ar의 불활성 분위기 하에서 THF와 같은 용매 중 NaH 또는 KH의 교반 분산액에 화학식 III의 화합물을 첨가하여 제조하였다. 화학식 II의 화합물은 화학식 IV의 화합물을 DMF와 같은 용매 중에서 티오닐 클로라이드로 처리하여 제조할 수 있다. 화학식 III의 화합물은 시판되고 있거나,

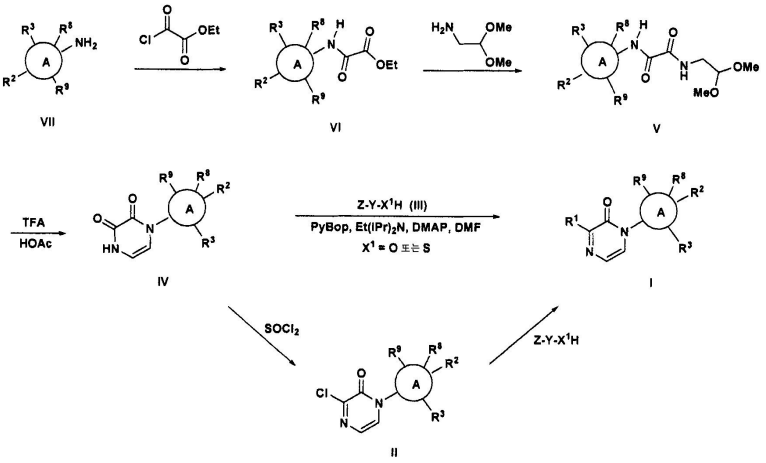
또는 당업자가 쉽게 제조할 수 있다.

[0216] 별법으로, R^1이 Z-Y-O, Z-Y-S 또는 Z-Y-NR^4H인 화학식 I의 화합물의 일반적 합성은 활성화제로서의 벤조트리아조-1-일-옥시-트리스피롤리디노포스포늄 헥사플루오로보레이트 (PyBOP), DMAP 및 방해된 아민, 예컨대 Et(iPr)$_2$N을 함유하는 용매, 예컨대 DMF 중에서 화학식 IV의 화합물 및 화학식 III의 화합물을 교반하여 상기 성분들을 축합시킨다. 다른 활성화제가 당업자에 의해 사용될 수 있다.

[0217] 화학식 IV의 화합물은 화학식 V의 화합물을 HOAc/TFA의 1:1.1 혼합물 중에서 마이크로웨이브로 120-150℃로 가열하여 제조할 수 있다. 화학식 V의 화합물은 화학식 VI의 화합물을 EtOAc와 같은 용매 중에서 2,2-디메톡시에틸아민과 함께 교반하여 제조할 수 있다. 화학식 VI의 화합물은 화학식 VII의 화합물을 약염기, 예컨대 탄산칼륨을 함유하는 EtOAc 및 물의 혼합물 중에서 에틸 옥살릴 클로라이드로 처리하여 제조할 수 있다. 화학식 VII의 화합물은 시판되고 있거나, 또는 USSN 11/586,255에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0218] R^1이 Z-Y-SO 또는 Z-Y-SO_2인 화학식 I의 화합물은 R^1이 Z-Y-S인 화학식 I의 화합물을 CH_2Cl_2와 같은 용매 중에서 1 또는 2 당량의 산화제, 예컨대 m-클로로퍼벤조산으로 처리하여 제조할 수 있다.

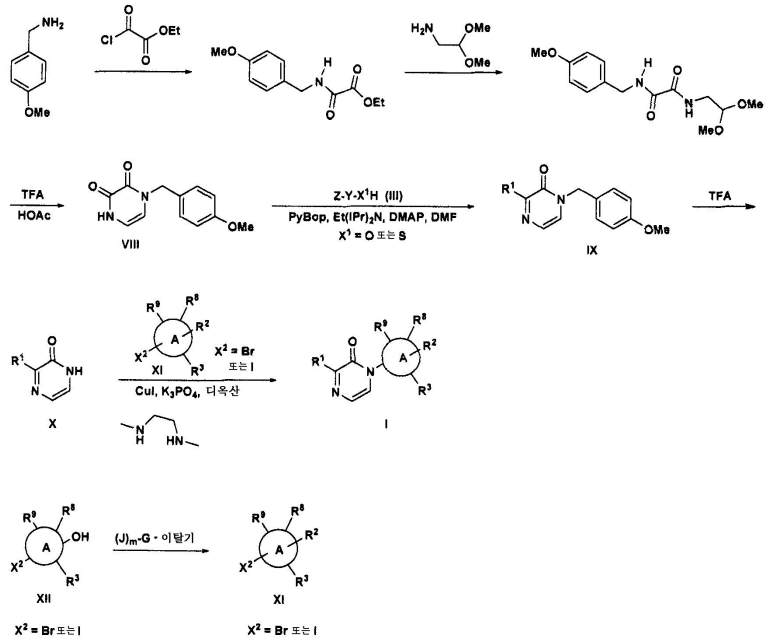
[0219] [반응식 1]



[0220]

[0221] 별법으로, 화학식 I의 화합물은 반응식 2에 개략된 바와 같이, X를 구리(I) 염 (예컨대, 구리(I) 요오다이드) 및 3염기성 인산칼륨 및 킬레이트화제 (예컨대, N-메틸,N'-메틸 에틸렌 디아민)를 함유하는 용매, 예컨대 디옥산 중에서 화학식 XI의 아릴 할라이드 또는 요오다이드와 함께 가열함으로써 화학식 X의 화합물의 Cu-촉매된 아릴화에 의해 제조할 수 있다. 화학식 X의 화합물은 TFA 중에서 화학식 IX의 화합물을 가열하여 제조할 수 있다. 화학식 IX의 화합물은 활성화제로서의 벤조트리아조-1-일-옥시-트리스피롤리디노포스포늄 헥사플루오로보레이트 (PyBOP), DMAP 및 방해된 아민, 예컨대 Et(iPr)$_2$N을 함유하는 용매, 예컨대 DMF 중에서 화학식 VIII의 화합물 및 화학식 III의 화합물을 교반하여 상기 성분들을 축합시켜 제조할 수 있다. 화학식 VIII의 화합물은 반응식 1에 기재된 화학을 이용하여 p-메톡시벤질 아민으로부터 쉽게 수득한다. 화학식 XI의 아릴 할라이드는 상응하는 시판용 할로겐화된 페놀의 알킬화에 의해 당업자가 쉽게 제조한다.

[0222] [반응식 2]

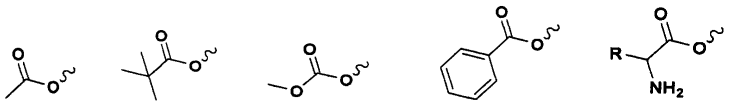
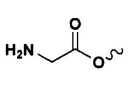
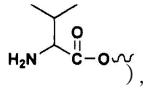
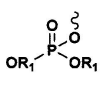
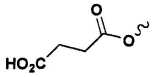


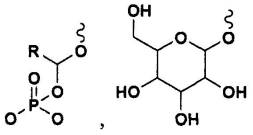
[0223]

[0224] 화학식 I의 화합물을 제조하는 다른 방법은 또한 본 발명의 범주 내에 있다.

[0225] **전구약물, 염, 에스테르 및 입체이성질체**

[0226] 본 발명의 화합물은 또한 "전구약물"을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "전구약물"은 용어 "전구약물 에스테르" 및 용어 "전구약물 에테르" 둘 다를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "전구약물 에스테르"로는 아세테이트, 피발레이트, 메틸카르보네이트, 벤조에이트, 아미노산 에스테르, 포스페이트, 반산(half acid) 에스테르, 예컨대 말로네이트, 숙시네이트 또는 글루타레이트 등을 생성하기 위한 당업자에게 공지된 절차를 사용하여, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 히드록실을 알킬, 알콕시 또는 아릴 치환된 아실화제 또는 포스포릴화제와 반응시켜 형성된 에스테르 및 카르보네이트가 포함된다. 특정 실시양태에서, 아미노산 에스테르가 특히 바람직할 수 있다.

[0227] 이러한 전구약물 에스테르의 예로는 , , , (여기서, R은 H 또는 이소프로필 또는 다른 알킬기임) (예를 들어,  및 ),  (여기서, R_1은 H 또는 알칼리 금속, 예컨대 Na임), 즉  가 포함된다.

[0228] 용어 "전구약물 에테르"로는 포스페이트 아세탈 및 O-글루코시드가 포함된다. 이러한 전구약물 에테르의 대표적인 예로는 , 가 포함된다.

[0229] 화학식 I의 화합물은 또한 염으로 존재할 수 있으며, 이는 또한 본 발명의 범주 내에 있다. 제약상 허용되는 (즉, 무독성의 생리적으로 허용가능한) 염이 바람직하다. 화학식 I의 화합물이 예를 들어, 하나 이상의 염기성 중심을 갖는 경우, 이는 산 부가염을 형성할 수 있다. 이는 예를 들어, 강한 무기 산, 예컨대 무기질 산, 예를 들어 황산, 인산 (포스페이트 에스테르) 또는 할로겐화수소산, 유기 카르복실산, 예컨대 1개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알칸카르복실산, 예를 들어 비치환되거나 또는 예를 들어 할로겐에 의해 치환된 아세트산 (예컨대,

클로로아세트산), 포화되거나 불포화된 디카르복실산, 예를 들어 옥살산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 프탈산 또는 테레프탈산, 히드록시카르복실산, 예를 들어 아스코르브산, 글리콜산, 락트산, 말산, 타르타르산 또는 시트르산, 아미노산 (예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산, 글리신, 발린, 리신 또는 아르기닌) 또는 벤조산, 또는 유기 술폰산, 예컨대 비치환되거나 또는 예를 들어 할로겐에 의해 치환된 (C_1-C_4) 알킬- 또는 아릴술폰산, 예를 들어 메틸- 또는 p-톨루엔술폰산으로 형성된다. 필요에 따라, 추가로 존재하는 염기성 중심을 갖는 상응하는 산 부가염이 또한 형성될 수 있다. 또한, 하나 이상의 산 기 (예를 들어, COOH)를 갖는 화학식 I의 화합물은 염기와 염을 형성할 수 있다. 염기와의 적합한 염은 예를 들어, 금속 염, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 예를 들어 나트륨, 칼륨 또는 마그네슘 염, 또는 암모니아 또는 유기 아민, 예컨대 모르폴린, 티오모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 모노-, 디- 또는 트리-저급 알킬아민, 예를 들어 에틸, tert-부틸, 디에틸, 디이소프로필, 트리에틸, 트리부틸 또는 디메틸프로필아민, 또는 모노-, 디- 또는 트리히드록시 저급 알킬아민, 예를 들어 모노-, 디- 또는 트리에탄올아민과의 염이다. 추가로, 상응하는 내부 염이 형성될 수 있다. 제약 용도에는 부적합하지만, 예를 들어 화학식 I의 유리 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 단리 또는 정제를 위해 사용될 수 있는 염이 또한 포함된다.

[0230] 염기성 기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 바람직한 염으로는 모노히드로클로라이드, 히드로겐술페이트, 메탄술포네이트, 포스페이트, 니트레이트 또는 아세테이트가 포함된다.

[0231] 산 기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 바람직한 염으로는 나트륨, 칼륨 및 마그네슘 염, 및 제약상 허용되는 유기 아민 염이 포함된다.

[0232] 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체는 혼합된 형태로, 또는 순수하거나 또는 실질적으로 순수한 형태로 고려된다. 본 발명의 화합물은 임의의 R 치환기를 비롯한 임의의 탄소 원자에서 비대칭 중심을 가질 수 있다. 그 결과, 화학식 I의 화합물은 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태, 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있다. 제조 방법은 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 출발 물질로서 사용할 수 있다. 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체 생성물이 제조된 경우, 이들은 통상의 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다.

[0233] **용도**

[0234] 본원의 화합물은 대사 및 섭식 장애, 및 또한 대사 장애와 관련된 상태 (예를 들어, 비만증, 당뇨병, 동맥경화증, 고혈압, 다낭성 난소 질환, 심혈관 질환, 골관절염, 피부 장애, 손상된 글루코스 항상성, 인슐린 저항증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 담석증, 이상지질혈증 상태, 신경성 거식증 및 강박성 섭식 장애); 수면 장애; 및 정신 장애, 예컨대 우울증, 불안증, 정신분열증, 물질 남용, 인지기능 개선 및 파킨슨병을 비롯하나 이들로 한정되지는 않는 다양한 상태 및 장애의 치료를 위해 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여될 수 있다.

[0235] 본원에 기재된 화합물을 사용하여 인지기능 개선제, 예컨대 아세틸콜린에스테라제 억제제 (예를 들어, 타크린), 무스카린성 수용체-1 효능제 (예를 들어, 밀라멜린), 니코틴성 효능제, 글루탐산 수용체 (AMPA 및 NMDA) 조절제 및 누트로픽 작용제 (예를 들어, 피라세탐, 레베티라세탐)의 효과를 증진시킬 수 있다. 본원의 화합물과 조합하여 사용하기 위한, 알츠하이머병 및 인지 장애의 치료에 적합한 치료제의 예로는 도네페질, 타크린, 레바스티그라인, 5HT6, 감마 세크레타제 억제제, 베타 세크레타제 억제제, SK 채널 차단제, 막시-케이(Maxi-K) 차단제 및 KCNQ 차단제가 포함된다.

[0236] 본원에 기재된 화합물을 사용하여 파킨슨병의 치료에 사용되는 작용제의 효과를 증진시킬 수 있다. 파킨슨병을 치료하는데 사용되는 작용제의 예로는 COMT 억제제를 함유하거나 함유하지 않는 레바도파, 항글루탐산작동성 (antiglutamatergic) 약물 (아만타딘, 릴루졸), 알파-2 아드레날린 길항제, 예컨대 이다족산, 아편 길항제, 예컨대 날트렉손, 다른 도파민 효능제 또는 전달체 조절제, 예컨대 로피니롤, 또는 프라미펙솔 또는 신경향성 인자, 예컨대 아교세포 유래된 신경향성 인자 (GDNF)가 포함된다.

[0237] **제약 조합물**

[0238] 본원은 그의 범주 내에, 활성 성분으로서 치료적 유효량의 화학식 I의 1종 이상의 화합물을 단독으로, 또는 제약 담체 또는 희석제와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 임의로, 본원의 화합물은 단독으로, 또는 항비만제; 항당뇨병제, 식욕 억제제; 콜레스테롤/지질-강하제, HDL-증가제, 인지기능 개선제, 신경변성의 치료에 사용되는 작용제, 호흡기 상태의 치료에 사용되는 작용제, 장 장애의 치료에 사용되는 작용제, 항염증제; 항불안제; 항우울제; 항고혈압제; 강심 배당체; 및 항종양제를 비롯한 상기 언급된 장애의 치료에 유용한 다른 적

합한 치료제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0239] 이러한 다른 치료제(들)은 본원에 따른 멜라닌-농축 호르몬 수용체 (MCHR) 길항제의 투여 이전에, 동시에 또는 이후에 투여될 수 있다.

[0240] 본원의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 항비만제의 예로는 멜라노코르틴 수용체 (MC4R) 효능제, 칸나비노이드 수용체 조절제, 성장 호르몬 분비촉진제 수용체 (GHSR) 길항제, 갈라닌 수용체 조절제, 오렉신 길항제, CCK 효능제, GLP-1 효능제, 및 다른 전-프로글루카곤-유래 펩티드; NPY1 또는 NPY5 길항제, NPY2 및 NPY4 조절제, 코르티코트로핀 방출 인자 효능제, 히스타민 수용체-3 (H3) 조절제, aP2 억제제, PPAR 감마 조절제, PPAR 델타 조절제, 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC) 억제제, 11-β-HSD-1 억제제, 아디노펙틴 수용체 조절제; 베타 3 아드레날린 효능제, 예컨대 AJ9677 (다께다/다이니뽄(Takeda/Dainippon)), L750355 (머크(Merck)) 또는 CP331648 (화이자(Pfizer)), 또는 미국 특허 제5,541,204호, 동 제5,770,615호, 동 제5,491,134호, 동 제5,776,983호 및 동 제5,488,064호에 개시된 바와 같은 공지된 다른 베타 3 효능제, 갑상선 수용체 베타 조절제, 예컨대 WO 97/21993 (유. 칼 에스에프(U. Cal SF)), WO 99/00353 (카로바이오(KaroBio)) 및 WO 00/039077 (카로바이오)에 개시된 바와 같은 갑상선 수용체 리간드, 리파제 억제제, 예컨대 오를리스타트 또는 ATL-962 (알리자임(Alizyme)), 세로토닌 수용체 효능제 (예를 들어, BVT-933 (바이오비트룸(Biovitrum))), 모노아민 재흡수 억제제 또는 방출제, 예컨대 펜플루라민, 덱스펜플루라민, 플루복사민, 플루옥세틴, 파록세틴, 세르트랄린, 클로르펜테르민, 클로포렉스, 클로르테르민, 픽실로렉스, 시부트라민, 덱스암페타민, 펜테르민, 페닐프로판올아민 또는 마진돌, 식욕감퇴제, 예컨대 토피라메이트 (존슨 앤 존슨(Johnson & Johnson)), CNTF (섬모 신경향성 인자)/악소킨(Axokine)® (레제네론(Regeneron)), BDNF (뇌 유래된 신경향성 인자), 렙틴 및 렙틴 수용체 조절제, 또는 칸나비노이드-1 수용체 길항제, 예컨대 SR-141716 (사노피(Sanofi)) 또는 SLV-319 (솔베이(Solvay))가 포함된다.

[0241] 본원의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 항당뇨병제의 예로는 인슐린 분비촉진제 또는 인슐린 감작제가 포함되며, 이들로는 비구아니드, 술포닐 우레아, 글루코시다제 억제제, 알도스 리덕타제 억제제, PPAR γ 효능제, 예컨대 티아졸리딘디온, PPAR α 효능제 (예컨대, 피브르산 유도체), PPAR δ 길항제 또는 효능제, PPAR α/γ 2중 효능제, 11-β-HSD-1 억제제, 삭사글립틴을 비롯한 디펩티딜 펩티다제 IV (DP4) 억제제, 다파글리플로진 및 세르글리포진을 비롯한 SGLT2 억제제, 글리코겐 포스포릴라제 억제제, 및/또는 메글리티니드, 및 또한 인슐린 및/또는 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1), GLP-1 효능제, 인크레틴 조절제, AMP 키나제 활성화제, 당질피질 길항제, 프룩토스 비스 1,6-포스파타제 억제제, 글루코키나제 억제제 및/또는 PTP-1B 억제제 (단백질 티로신 포스파타제-1B 억제제)가 포함될 수 있다.

[0242] 항당뇨병제는 경구 항고혈당제, 바람직하게는 비구아니드, 예컨대 메트포르민 또는 펜포르민, 또는 그의 염, 바람직하게는 메트포르민 HCl일 수 있다. 항당뇨병제가 비구아니드인 경우, 본원의 화합물은 비구아니드에 대해 약 0.001:1 내지 약 10:1, 바람직하게는 약 0.01:1 내지 약 5:1 범위 내의 중량비로 사용될 것이다.

[0243] 항당뇨병제는 또한, 바람직하게는 술포닐 우레아, 예컨대 글리부리드 (글리벤클라미드로도 알려짐), 글리메피리드 (미국 특허 제4,379,785호에 개시됨), 글리피지드, 글리클라지드 또는 클로르프로파미드, 다른 공지된 술포닐우레아, 또는 베타-세포의 ATP-의존성 채널 상에서 작용하는 다른 항고혈당제일 수 있으며, 글리부리드 및 글리피지드가 바람직하고, 이는 동일하거나 또는 개별적인 경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 경구 항당뇨병제는 또한 글루코시다제 억제제, 예컨대 아카르보스 (미국 특허 제4,904,769호에 개시됨) 또는 미글리톨 (미국 특허 제4,639,436호에 개시됨)일 수 있으며, 이는 동일하거나 또는 개별적인 경구 투여 형태로 투여될 수 있다.

[0244] 본원의 화합물은 PPAR γ 효능제, 예컨대 티아졸리딘디온 경구 항당뇨병제 또는 다른 인슐린 감작제 (NIDDM 환자에서 인슐린 감수성 효과를 가짐), 예컨대 로시글리타존 (SKB), 피오글리타존 (다께다), 미쯔비시 (Mitsubishi)의 MCC-555 (미국 특허 제5,594,016호에 개시됨), 글락소-웰컴(Glaxo-Wellcome)의 GL-262570, 엔글리타존 (CP-68722, 화이자) 또는 다르글리타존 (CP-86325, 화이자), 이사글리타존 (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (머크), R-119702 (산쿄(Sankyo)/WL), NN-2344 (닥터 레디(Dr. Reddy)/NN) 또는 YM-440 (야마노우찌(Yamanouchi)), 바람직하게는 로시글리타존 및 피오글리타존과 조합하여 사용될 수 있다.

[0245] 본원의 화합물은 또한 PPARα/γ 2중 효능제, 예컨대 MK-767/KRP-297 (머크/교린(Kyorin); 문헌 [Yajima, K. et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 284:E966-E971 (2003)]에 기재된 바와 같음), AZ-242 (테사글리타자르; 아스트라-제네카(Astra-Zeneca); 문헌 [Ljung, B. et al., J. Lipid Res., 43:1855-1863 (2002)]에 기재된 바와 같음); 무라글리타자르; 또는 미국 특허 제6,414,002호에 기재된 화합물과 함께 사용될 수 있다.

[0246] 본 발명의 화합물은 항고지혈증제, 또는 동맥경화증의 치료에 사용되는 작용제와 조합하여 사용될 수 있다. 혈중 지질감소제의 예는 HMG CoA 리덕타제 억제제이며, 이들로는 미국 특허 제3,983,140호에 개시된 바와 같은 메바스타틴 및 관련된 화합물, 미국 특허 제4,231,938호에 개시된 바와 같은 로바스타틴 (메비놀린) 및 관련된 화합물, 미국 특허 제4,346,227호에 개시된 바와 같은 프라바스타틴 및 관련된 화합물, 미국 특허 제4,448,784호 및 동 제4,450,171호에 개시된 바와 같은 심바스타틴 및 관련된 화합물이 포함되나 이들로 한정되지는 않는다. 본원에서 사용될 수 있는 다른 HMG CoA 리덕타제 억제제로는 미국 특허 제5,354,772호에 개시된 플루바스타틴, 미국 특허 제5,006,530호 및 동 제5,177,080호에 개시된 세리바스타틴, 미국 특허 제4,681,893호, 동 제5,273,995호, 동 제5,385,929호 및 동 제5,686,104호에 개시된 아토르바스타틴, 미국 특허 제5,011,930호에 개시된 피타바스타틴 (니산(Nissan)/산쿄의 니스바스타틴 (NK-104) 또는 이타바스타틴), 미국 특허 제5,260,440호에 개시된 시오노기(Shionogi)-아스트라/제네카 로수바스타틴 (비사스타틴 (ZD-4522)), 및 미국 특허 제5,753,675호에 개시된 관련된 스타틴 화합물, 미국 특허 제4,613,610호에 개시된 바와 같은 메발로노락톤 유도체의 피라졸 유사체, PCT 출원 WO 86/03488에 개시된 바와 같은 메발로노락톤 유도체의 인덴 유사체, 미국 특허 제4,647,576호에 개시된 바와 같은 6-[2-(치환된-피롤-1-일)-알킬]피란-2-온 및 이의 유도체, 서얼(Searle)의 SC-45355 (3-치환된 펜탄디온산 유도체) 디클로로아세테이트, PCT 출원 WO 86/07054에 개시된 바와 같은 메발로노락톤의 이미다졸 유사체, 프랑스 특허 제2,596,393호에 개시된 바와 같은 3-카르복시-2-히드록시-프로판-포스폰산 유도체, 유럽 특허 출원 제0221025호에 개시된 바와 같은 2,3-이치환된 피롤, 푸란 및 티오펜 유도체, 미국 특허 제4,686,237호에 개시된 바와 같은 메발로노락톤의 나프틸 유사체, 미국 특허 제4,499,289호에 개시된 바와 같은 옥타히드로나프탈렌, 유럽 특허 출원 제0142146 A2호에 개시된 바와 같은 메비놀린 (로바스타틴)의 케토 유사체, 및 미국 특허 제5,506,219호 및 동 제5,691,322호에 개시된 퀴놀린 및 피리딘 유도체가 포함되나 이들로 한정되지는 않는다. 또한, 본원에서 사용하기에 적합한, HMG CoA 리덕타제의 억제에 유용한 포스핀산 화합물이 GB 2205837에 개시되어 있다.

[0247] 본원에서 사용하기에 적합한 스쿠알렌 신테타제 억제제로는 미국 특허 제5,712,396호에 개시된 α-포스포노-술포네이트, 이소프레노이드 (포스피닐-메틸)포스포네이트를 비롯한 문헌 [Biller, et al., J. Med. Chem., 31:1869-1871 (1998)]에 개시된 것들, 및 또한 예를 들어 미국 특허 제4,871,721호 및 동 제4,924,024호, 및 문헌 [Biller, S.A. et al., Current Pharmaceutical Design, 2:1-40 (1996)]에 개시된 바와 같은 다른 공지된 스쿠알렌 신테타제 억제제가 포함되나 이들로 한정되지는 않는다.

[0248] 또한, 본원에서 사용하기에 적합한 다른 스쿠알렌 신테타제 억제제로는 문헌 [Ortiz de Montellano, P. et al., J. Med. Chem., 20:243-249 (1977)]에 개시된 테르페노이드 피로포스페이트, 문헌 [Corey et al., J. Am. Chem. Soc., 98:1291-1293 (1976)]에 개시된 바와 같은 파르네실 디포스페이트 유사체 A 및 프레스쿠알렌 피로포스페이트 (PSQ-PP) 유사체, 문헌 [McClard, R.W. et al., J. Am. Chem. Soc., 109:5544 (1987)]에 보고된 포스피닐포스포네이트 및 문헌 [Capson, T.L., Ph.D., dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem., U. of Utah, Abstract, Table of Contents, pp. 16, 17, 40-43, 48-51, Summary]에 보고된 시클로프로판이 포함된다.

[0249] 본원에서 사용하기에 적합한 다른 혈중 지질감소제로는 피브르산 유도체, 예컨대 페노피브레이트, 겜피브로질, 클로피브레이트, 베자피브레이트, 시프로피브레이트, 클리노피브레이트 등, 미국 특허 제3,674,836호에 개시된 바와 같은 프로부콜 및 관련된 화합물 (프로부콜 및 겜피브로질이 바람직함), 담즙산 제거제, 예컨대 콜레스티라민, 콜레스티폴 및 DEAE-세파덱스 (세콜렉스(SECHOLEX, 폴리섹시드(POLICEXIDE)) 및 콜레스타겔 (산쿄/겔텍스(Geltex)), 및 또한 리포스타빌 (론-플랑크(Rhone-Poulenc)), 에이사이(Eisai) E-5050 (N-치환된 에탄올아민 유도체), 이마닉실 (HOE-402), 테트라히드로립스타틴 (THL), 이스티그마스타닐포스포릴콜린 (SPC, 로체(Roche)), 아미노시클로덱스트린 (다나베 세이요꾸(Tanabe Seiyoku)), 아지노모또(Ajinomoto) AJ-814 (아줄렌 유도체), 멜린아미드 (스미또모(Sumitomo)), 산도즈(Sandoz) 58-035, 어메리칸 시아나미드(American Cyanamid) CL-277,082 및 CL-283,546 (이치환된 우레아 유도체), 니코틴산 (니아신), 아시피목스, 아시프란, 네오마이신, p-아미노살리실산, 아스피린, 미국 특허 제4,759,923호에 개시된 것과 같은 폴리(디알릴메틸아민) 유도체, 미국 특허 제4,027,009호에 개시된 것과 같은 4급 아민 폴리(디알릴디메틸암모늄 클로라이드) 및 이오넨, 및 다른 공지된 혈청 콜레스테롤 강하제가 포함되나 이들로 한정되지는 않는다.

[0250] 다른 혈중 지질감소제는 문헌 [Drugs of the Future, 24:9-15 (1999)] (아바시미브); [Nicolosi et al., "The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Atherosclerosis (Shannon, Irel.), 137(1):77-85 (1998)]; [Ghiselli, G., "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Cardiovasc. Drug Rev.,

16(1):16-30 (1998)]; [Smith, C. et al., "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Bioorg. Med. Chem. Lett, 6(1):47-50 (1996)]; [Krause, B.R. et al., Chapter 6: "ACAT Inhibitors: Physiologic Mechanisms for Hypolipidemic and Anti-Atherosclerotic Activities in Experimental Animals", Inflammation: Mediators and Pathways, CRC Press, Inc., publ., Ruffolo, Jr., R.R. et al., eds., pp. 173-198 (1995)]; [Sliskovic et al., "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Curr. Med. Chem., 1(3):204-225 (1994)]; [Stout et al., "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Chemtracts: Org. Chem., 8(6):359-362 (1995)]에 개시된 것과 같은 ACAT 억제제 (또한, 항-동맥경화증 활성을 가짐), 또는 TS-962 (다이쇼 파마슈티칼 코포레이션 리미티드 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd)), 및 또한 F-1394, CS-505, F-12511, HL-004, K-10085 및 YIC-C8-434일 수 있다.

[0251] 혈중 지질감소제는 LDL 수용체 활성의 상향조절제, 예컨대 MD-700 (다이쇼 파마슈티칼 코포레이션 리미티드) 및 LY295427 (일라이 릴리(Eli Lilly))일 수 있다. 혈중 지질 감소제는 콜레스테롤 흡수 억제제, 바람직하게는 쉐링-플라우(Schering-Plough)의 SCH48461 (이제티미브), 및 또한 문헌 [Atherosclerosis, 115:45-63 (1995)] 및 [J. Med. Chem., 41:973 (1998)]에 개시된 것일 수 있다.

[0252] 다른 지질 작용제 또는 지질 조절제는 콜레스테릴 전달 단백질 억제제 (CETP), 예컨대 화이자의 CP-529,414, 및 또한 WO/0038722 및 EP 818448 (바이엘(Bayer)) 및 EP 992496에 개시된 것, 및 파마시아(Pharmacia)의 SC-744 및 SC-795, 및 또한 CETi-1 및 JTT-705일 수 있다.

[0253] 혈중 지질감소제는 문헌 [Drugs of the Future, 24:425-430 (1999)]에 개시된 것과 같은 회장 Na^+/담즙산 공동수송체 억제제일 수 있다. 본원과 조합하여 사용될 수 있는 ATP 시트레이트 리아제 억제제로는 예를 들어, 미국 특허 제5,447,954호에 개시된 것이 포함될 수 있다.

[0254] 다른 지질 작용제로는 또한 단리된 대두 단백질, 대두 단백질 농축물 또는 대두분, 및 또한 이소플라본, 예컨대 제니스테인, 다이드제인, 글리시테인 또는 에쿠올을 비롯한 WO 00/30665에 개시된 것과 같은 피토에스트로겐 화합물, 또는 WO 2000/015201에 개시된 것과 같은 피토스테롤, 피토스탄올 또는 토코트리엔올; EP 675714에 개시된 것과 같은 베타-락탐 콜레스테롤 흡수 억제제; HDL 상향조절제, 예컨대 LXR 효능제, PPAR α-효능제 및/또는 FXR 효능제; EP 1022272에 개시된 것과 같은 LDL 이화대사 촉진제; DE 19622222에 개시된 것과 같은 나트륨-양성자 교환 억제제; 미국 특허 제5,698,527호 및 GB 2304106에 개시된 것과 같은 LDL-수용체 유도물질 또는 스테로이드성 글리코시드; 항산화제, 예컨대 WO 94/15592에 개시된 것과 같은 베타-카로틴, 아스코르브산, α-토코페롤 또는 레티놀, 및 또한 비타민 C 및 항호모시스테인 작용제, 예컨대 엽산, 폴레이트, 비타민 B6, 비타민 B12 및 비타민 E; WO 97/35576에 개시된 것과 같은 이소니아지드; WO 97/48701에 개시된 것과 같은 콜레스테롤 흡수 억제제, HMG-CoA 신타제 억제제 또는 라노스테롤 데메틸라제 억제제; 이상지질혈증 치료용 PPAR δ 효능제; 또는 WO 2000/050574에 개시된 것과 같은 스테롤 조절 요소 결합 단백질-I (SREBP-1), 예를 들어 스핑고지질, 예컨대 세라미드, 또는 중성 스핑고마이엘리나제 (N-SMase) 또는 그의 단편이 포함된다. 바람직한 혈중 지질감소제는 프라바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 피타바스타틴 및 로수바스타틴, 및 또한 니아신 및/또는 콜레스타겔이다.

[0255] 본 발명의 화합물은 또한 항고혈압제와 조합하여 사용될 수 있다. 본원의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 항고혈압제의 예로는 베타 아드레날린 차단제, 칼슘 채널 차단제 (L-형 및/또는 T-형; 예를 들어, 딜티아젬, 베라파밀, 니페디핀, 암로디핀 및 마이베프라딜), 이뇨제 (예를 들어, 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 플루메티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤드로플루메티아지드, 메틸클로로티아지드, 트리클로로메티아지드, 폴리티아지드, 벤즈티아지드, 에타크린산 트리크리나펜, 클로르탈리돈, 푸로세미드, 무솔리민, 부메타니드, 트리암트레넨, 아밀로리드, 스피로노락톤), 레닌 억제제, ACE 억제제 (예를 들어, 캅토프릴, 조페노프릴, 포시노프릴, 에날라프릴, 세라노프릴, 실라조프릴, 델라프릴, 펜토프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 리시노프릴), AT-1 수용체 길항제 (예를 들어, 로사르탄, 이르베사르탄, 발사르탄), ET 수용체 길항제 (예를 들어, 시탁스센탄, 아트르센탄, 및 미국 특허 제5,612,359호 및 동 제6,043,265호에 개시된 화합물), 2중 ET/AII 길항제 (예를 들어, WO 00/01389에 개시된 화합물), 중성 엔도펩티다제 (NEP) 억제제, 바소펩시다제 억제제 (2중 NEP-ACE 억제제) (예를 들어, 오마파트릴라트 및 게모파트릴라트), 및 니트레이트가 포함된다.

[0256] MCHR1 길항제는 또한 수면 장애를 비롯한 비만증과 관련된 다른 질환을 치료하는데 유용할 수 있다. 이에 따라, 본원에 기재된 화합물은 수면 장애를 치료하기 위한 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 본원의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 수면 장애의 치료용 치료제의 예로는 멜라토닌 유사체, 멜라토닌 수용체 길항제, ML1B 효능제, GABA 수용체 조절제; NMDA 수용체 조절제, 히스타민-3 (H3) 수용체 조절제, 도파민 효능제 및 오렉신 수용체 조절제가 포함된다.

[0257] MCHR1 길항제는 물질 남용 또는 중독성 장애를 감소시키거나 또는 완화시킬 수 있다. 이에 따라, 칸나비노이드 수용체 조절제와 중독성 장애의 치료에 사용되는 작용제와의 조합은 투여 요구량을 감소시키거나 또는 기존의 중독성 장애 치료제의 효능을 개선시킬 수 있다. 물질 남용 또는 중독성 장애의 치료에 사용되는 작용제의 예는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), 메타돈, 부프레노르핀, 니코틴 및 부프로피온이다.

[0258] MCHR1 길항제는 불안증 또는 우울증을 감소시킬 수 있으며, 이에 따라 본원에 기재된 화합물은 항불안제 또는 항우울제와 조합하여 사용될 수 있다. 본원의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 항불안제의 예로는 벤조디아제핀 (예를 들어, 디아제팜, 로라제팜, 옥사제팜, 알프라졸람, 클로르디아제폭시드, 클로나제팜, 클로라제페이트, 할라제팜 및 프라제팜), 5HT1A 수용체 효능제 (예를 들어, 부스피론, 플레시녹산, 게피론 및 입사피론) 및 코르티코트로핀 방출 인자 (CRF) 길항제가 포함된다.

[0259] 본원의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 항우울제 부류의 예로는 노르에피네프린 재흡수 억제제 (3급 및 2급 아민 트리시클릭 화합물), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI) (플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴 및 세르트랄린), 모노아민 옥시다제 억제제 (MAOI) (이소카르복사지드, 페넬진, 트라닐시프로민, 셀레길린), 모노아민 옥시다제의 가역적 억제제 (RIMA) (모클로베미드), 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 억제제 (SNRI) (벤라팍신), 코르티코트로핀 방출 인자 (CRF) 수용체 길항제, 알파-아드레날린 수용체 길항제 및 비정형 항우울제 (부프로피온, 리튬, 네파조돈, 트라조돈 및 빌록사진)가 포함된다.

[0260] 통상적인 항정신병 약물과 MCHR1 길항제와의 조합은 또한 정신병 또는 조증의 치료에서 증상의 감소를 증진시킬 수 있다. 추가로, 이러한 조합은 빠른 증상 감소를 가능케 하여 항정신병제로의 장기간 치료에 대한 필요성을 감소시킬 수 있다. 또한, 이러한 조합은 유효한 항정신병 요구량을 감소시켜, 장기간의 항정신병 치료에서의 전형적인 운동 기능장애의 발병 가능성을 줄일 수 있다.

[0261] 본원의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 항정신병제의 예로는 페노티아진 (클로르프로마진, 메조리다진, 티오리다진, 아세토페나진, 플루페나진, 퍼페나진 및 트리플루오페나진), 티옥산틴 (클로르프로틱센, 티오틱센), 헤테로시클릭 디벤즈아제핀 (클로자핀, 올란제핀 및 아리피프라졸), 부티로페논 (할로페리돌), 디페닐부틸피페리딘 (피모지드) 및 인돌론 (몰린돌론) 계열의 항정신병제가 포함된다. 본원의 화합물과의 조합시 잠재적인 치료적 가치를 갖는 기타 항정신병제로는 록사핀, 술피리드 및 리스페리돈이 포함된다.

[0262] 본원의 화합물과 통상적인 항정신병 약물과의 조합은 또한 조증 장애에 대해 상기 기재된 바와 같이, 정신분열 장애의 치료에 대해 증진된 치료 효과를 제공할 수 있다. 본원에서 사용되는 정신분열 장애는 편집형, 혼란형, 긴장형, 미분화형 및 잔류형 정신분열증, 정신분열형 장애, 정신분열 정동 장애, 망상 장애, 단기 정신병성 장애 및 명시되지 않은 정신병성 장애를 포함한다. 본원의 화합물과 조합하기에 적합한 항정신병 약물의 예로는 상기 언급된 항정신병제, 및 또한 도파민 수용체 길항제, 무스카린성 수용체 효능제, 5HT2A 수용체 길항제, 및 5HT2A/도파민 수용체 길항제 또는 부분 효능제 (예를 들어, 올란제핀, 아리피프라졸, 리스페리돈, 지프라시돈)가 포함된다.

[0263] **투여 형태**

[0264] 본 발명의 화합물은 경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 상기 제약 조성물에 대한 투여 형태는 과립제, 분말제, 정제, 캡슐제, 시럽제, 에멀젼제, 현탁액제 등과 같은 경구 투여 형태, 및 주사액제 (예를 들어, 피하, 정맥내, 근육내 및 복강내 주사액제), 점적 주입액제, 외부 적용 형태 (예를 들어, 비내 스프레이 제제, 경피 제제, 연고 등) 및 좌제 (예를 들어, 직장 및 질 좌제)와 같은 비경구 투여 형태를 포함한다.

[0265] 이러한 투여 형태는 제약 절차에서 통상적으로 사용되는 그 자체로 공지된 기술에 의해 제조할 수 있다. 특정 제조 절차는 하기와 같다.

[0266] 경구 투여 형태를 제조하기 위해, 예를 들어 부형제 (예를 들어, 락토스, 수크로스, 전분, 만니톨 등), 붕해제 (예를 들어, 탄산칼슘, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘 등), 결합제 (예를 들어, α-전분, 아라비아 고무, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로스 등) 및 윤활제 (예를 들어, 활석, 마그네슘 스테아레

이트, 폴리에틸렌 글리콜 6000 등)를 활성 성분(들)에 첨가하고, 생성된 조성물을 압착시킨다. 필요한 경우, 맛을 감추거나 또는 장내 용해 또는 지연된 방출을 위해, 압착시킨 생성물을 그 자체로 공지된 기술에 의해 코팅한다. 사용될 수 있는 코팅 물질로는 예를 들어, 에틸셀룰로스, 히드록시메틸셀룰로스, 폴리옥시에틸렌 글리콜, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트 및 유드라지트(Eudragit) (독일에 소재한 롬 앤 하스(Rohm & Haas), 메타크릴산-아크릴산 공중합체)가 포함된다.

[0267] 주사액제는 통상적으로 하기 절차에 의해 제조할 수 있다. 활성 성분(들)을 분산화제 (예를 들어, 트윈(Tween) 80 (미국에 소재한 아틀라스 파우더(Atlas Powder)), HCO 60 (니코 케미칼스(Nikko Chemicals)), 폴리에틸렌 글리콜, 카르복시메틸셀룰로스, 나트륨 알기네이트 등), 보존제 (예를 들어, 메틸 p-히드록시벤조에이트, 프로필 p-히드록시벤조에이트, 벤질 알콜, 클로로부탄올, 페놀 등), 등장화제 (예를 들어, 염화나트륨, 글리세롤, 소르비톨, 글루코스, 전화당 등) 및 기타 첨가제와 함께, 수성 비히클 (예를 들어, 증류수, 생리 식염수, 링거 용액 등) 또는 유성 비히클 (예를 들어, 식물성 오일, 예컨대 올리브유, 참깨유, 면실유, 옥수수유 등, 또는 프로필렌 글리콜) 중에 용해시키거나, 현탁시키거나 또는 유화시킨다. 필요한 경우, 가용화제 (예를 들어, 나트륨 살리실레이트, 나트륨 아세테이트 등), 안정화제 (예를 들어, 인간 혈청 알부민), 진정제 (예를 들어, 벤즈알코늄 클로라이드, 프로카인 히드로클로라이드 등) 및 다른 첨가제가 또한 첨가될 수 있다.

[0268] 외부 적용에 대한 투여 형태는 활성 성분(들)을 고체, 반-고체 또는 액체 조성물로 가공처리하여 제조할 수 있다. 고체 조성물을 제조하기 위해, 예를 들어 활성 성분(들)을 그대로, 또는 부형제 (예를 들어, 락토스, 만니톨, 전분, 미정질 셀룰로스, 수크로스 등), 증점제 (예를 들어, 천연 고무, 셀룰로스 유도체, 아크릴산 중합체 등) 등과 혼합하여 분말제로 가공처리한다. 액체 조성물은 상기 언급된 주사액제와 실질적으로 동일한 방식으로 제조할 수 있다. 반-고체 조성물은 바람직하게는, 가수성 또는 유성 겔 형태, 또는 연고 형태로 제공된다. 이러한 조성물은 임의로, 다른 첨가제들 중 pH 조절제 (예를 들어, 탄산, 인산, 시트르산, 염산, 수산화나트륨 등) 및 보존제 (예를 들어, p-히드록시벤조산 에스테르, 클로로부탄올, 벤즈알코늄 클로라이드 등)를 함유할 수 있다.

[0269] 좌제는 활성 성분(들)을 고체, 반-고체 또는 액체인 유성 또는 수성 조성물로 가공처리하여 제조할 수 있다. 사용될 수 있는 유질성 기재로는 예를 들어 고등의 지방산 글리세리드 [예를 들어, 카카오 버터, 위텝솔(Witepsol) (다이나마이트-노벨(Dinamit-Nobel)) 등], 중간-쇄 지방산 [예를 들어, 미그리올(Migriol) (다이나마이트-노벨) 등], 식물성 오일 (예를 들어, 참깨유, 대두유, 면실유 등) 등이 포함된다. 수용성 기재로는 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 등이 포함된다. 친수성 기재로는 예를 들어 천연 고무, 셀룰로스 유도체, 비닐 중합체 및 아크릴산 중합체 등이 포함된다.

[0270] **투여량**

[0271] 본 발명의 제약 조성물의 투여량은 각각의 활성 성분에 대해 권장된 투여량을 참고로 하여 적절하게 결정될 수 있으며, 다른 요인들 중 수용자, 수용자의 연령 및 체중, 현재 임상 상태, 투여 시간, 투여 형태, 투여 방법 및 활성 성분들의 조합에 따라 적절하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 성인 인간에 대한 본 발명의 화학식 I의 화합물의 1일 투여량은 0.01 내지 30 mg/체중 kg (바람직하게는 0.05 내지 10 mg/체중 kg, 보다 바람직하게는 0.05 내지 5 mg/체중 kg)의 임상 경구 투여량 범위, 또는 0.005 내지 10 mg/체중 kg (바람직하게는 0.01 내지 10 mg/체중 kg, 보다 바람직하게는 0.01 내지 1 mg/체중 kg)의 임상 비경구 투여량 범위 또는 1 내지 1000 mg/일로부터 선택될 수 있다. 조합시 사용하기 위한, 상이한 작용 방식을 갖는 다른 활성 성분(들)은 또한 각각의 권장된 임상 투여량 범위를 참고로 선택된 투여량 범위로 사용될 수 있다. 투여는 일반적으로, 1일 단일 투여량으로 또는 분할된 투여량으로, 예를 들어 1일 2회 내지 4회 수행한다.

[0272] **약어**

[0273] 하기 약어가 본원에서 사용될 수 있다:

[0274] Ph = 페닐

[0275] Bn = 벤질

[0276] t-Bu = 3급 부틸

[0277] Me = 메틸

[0278] Et = 에틸

[0279] TMS = 트리메틸실릴

[0280] TBS = tert-부틸디메틸실릴

[0281] Et_2O = 디에틸 에테르

[0282] EtOAc = 에틸 아세테이트

[0283] MeOH = 메탄올

[0284] EtOH = 에탄올

[0285] i-PrOH = 이소프로판올

[0286] HOAc 또는 AcOH = 아세트산

[0287] i-Pr_2NEt = 디이소프로필에틸아민

[0288] Et_3N = 트리에틸아민

[0289] DMAP = 4-디메틸아미노피리딘

[0290] $NaBH_4$ = 나트륨 보로히드라이드

[0291] n-BuLi = n-부틸리튬

[0292] Pd/C = 탄소 상의 팔라듐

[0293] KOH = 수산화칼륨

[0294] NaOH = 수산화나트륨

[0295] LiOH = 수산화리튬

[0296] K_2CO_3 = 탄산칼륨

[0297] $NaHCO_3$ = 중탄산나트륨

[0298] Ar = 아르곤

[0299] N_2 = 질소

[0300] min = 분(들)

[0301] h 또는 hr = 시간(들)

[0302] L = 리터

[0303] mL = 밀리리터

[0304] μL = 마이크로리터

[0305] g = 그램(들)

[0306] mg = 밀리그램(들)

[0307] mol = 몰

[0308] mmol = 밀리몰(들)

[0309] meq = 밀리당량

[0310] RT = 실온

[0311] sat 또는 sat'd = 포화된

[0312] aq. = 수성

[0313] TLC = 박층 크로마토그래피

[0314] HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피

[0315] LC/MS = 고성능 액체 크로마토그래피/질량 분석법

[0316] MS 또는 Mass Spec = 질량 분석법

[0317] NMR = 핵 자기 공명

[0318] mp = 융점

[0319] **실시예**

[0320] 하기 실시예는 본 발명의 다양한 바람직한 실시양태를 예시하기 위해 제공되는 것이지, 그의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0321] **일반적인 실험 정보 부분**

[0322] 하기 실시예에서, 명명은 IUPAC 또는 CAS 지침에 따르고, 켐드로우 울트라 6.0(ChemDraw Ultra 6.0)®으로 배포된 오토놈(Autonom)® 모듈 (버전 2.1)을 사용하여 생성하거나 (또는 이와 일치함) 또는 공급자 문헌으로부터 취한다.

[0323] 염수 = 포화된 수성 염화나트륨

[0324] DIC = 디이소프로필카르보디이미드

[0325] DMF = N,N-디메틸포름아미드

[0326] HOBT = 히드록시벤조트리아졸

[0327] PyBOP = 벤조트리아조-1-일-옥시-트리스피롤리디노포스포늄 헥사플루오로보레이트

[0328] TFA = 트리플루오로아세트산

[0329] THF = 테트라히드로푸라닐

[0330] WSC = 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드

[0331] 분석적 크로마토그래피 방법

[0332] HPLC: 컬럼:

[0333] 방법 1: 페놈-루나(Phenom-Luna) (ODS) S-5, 4.6 mm x 50 mm; 유속 - 5.0 mL/분; 220 nm에서 검출; 용매 - A = 10% 메탄올/물 + 0.2% 인산, B = 90% 메탄올/물 + 0.2% 인산; 구배 - 선형, 4분에 걸쳐 0% B → 100% B 및 1분 동안 100% B.

[0334] 방법 2: YMC 콤비스크린(Combiscreen) S-5, 4.6 mm x 50 mm; 유속 - 4.0 mL/분; 220 nm에서 검출; 용매 - A = 10% 메탄올/물 + 0.2% 인산, B = 90% 메탄올/물 + 0.2% 인산; 구배 - 선형, 4분에 걸쳐 0% B → 100% B 및 1분 동안 100% B.

[0335] LC MS: 컬럼 - 펜-루나 (S5 ODS 컬럼) 4.6 mm x 30 mm; 220 nm에서 검출; 유속 - 4 mL/분; 용매 - A = 10% 메탄올/물 + 0.1% TFA, B = 90% 메탄올/물 + 0.1% TFA; 선형 구배, 2분에 걸쳐 0% B → 100% B 및 1분 동안 100% B.

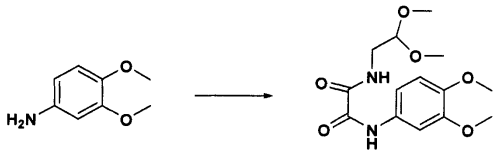
[0336] 분취용 HPLC 크로마토그래피 방법

[0337] 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C18, S5, 21 x 100 mm; 유속 - 20 mL/분; 220 nm에서 검출; 용매 - A = 10% 메탄올/물 + 0.1% TFA, B = 90% 메탄올/물 + 0.1% TFA; 구배 - 선형, 20분에 걸쳐 10% B → 90% B.

[0338] 3-(아릴티오)-1-(아릴)피라진-2(1H)-온의 제조에 대한 일반적인 실험 절차

[0339] 1-아릴 피라진-2,3(1H,4H)-디온의 제조

[0340] 부분 A



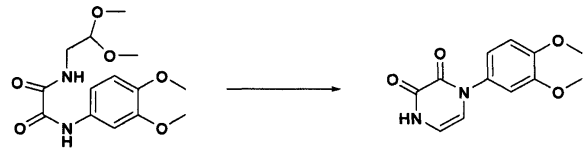
[0341]

[0342] 0℃의 EtOAc (44 mL) 및 물 (12 mL) 중 3,4-디메톡시아닐린 (4.4 g, 29 mmol) 및 K_2CO_3 (14 g, 140 mmol)의 혼합물에 에틸 옥살릴 클로라이드 (7.8 g, 6.8 mL, 57 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 10분 동안 교반한 후, 물 (18 mL)을 첨가한 다음 상기 혼합물을 분별 깔때기로 이동시키고, EtOAc로 추출하였다 (2 x 40 mL). 합한 EtOAc를 Na_2SO_4를 통해 여과한 다음 약 30 mL로 증발시켰다. 2,2-디메톡시에틸아민 (3.8 g, 3.9 mL, 36 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 생성된 백색 고체를 여과한 다음 헥산으로 세척하여 N1-(2,2-디메톡시에틸)-N2-(3,4-디메톡시페닐)옥살아미드를 연보라색-회색 고체로 수득하였다 (6.3 g, 71% 수율). HPLC: 2.47분에서 33% 및 2.79분에서 63%.

LC MS 1.37 분 (M+1 = 281 및 335). H-NMR ($CDCl_3$) 9.15 (넓은 s, 1H), 7.76 (넓은 s, 1H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.52 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.42 (s, 6 H).

[0343]

[0344] 부분 B



[0345]

[0346] 아세트산 (1.0 mL) 중 부분 A에서 제조된 아릴 옥살아미드 (0.50 g, 1.6 mmol)의 혼합물에 트리플루오로아세트산 (0.12 mL, 1.7 mmol)을 첨가한 후, 생성된 용액을 마이크로웨이브를 사용하여 20분 동안 125℃로 가열하였다. 용매를 증발시킨 다음 잔류물을 EtOAc로 연화처리하여 1-(3,4-디메톡시페닐)피라진-2,3(1H,4H)-디온을 백색 고체로 수득하였다 (1.1 g, 92% 수율).

HPLC 1.83 분 LC MS 1.20 분 (M+1 = 249). H-NMR (CD_3OD) 7.06 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.56 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

[0347]

[0348] 목적하는 치환된 3-티오-1-아릴-피라진-2(1H)-온의 제조

[0349] 방법 1

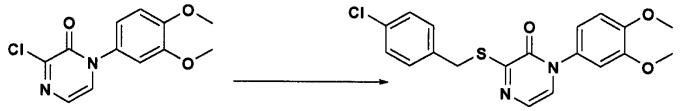
[0350] 부분 C



[0351]

[0352] 45℃의 EtOAc (0.88 mL) 및 DMF (0.44 mL) 중 부분 B에서 제조된 1-아릴 피라진-2,3(1H,4H)-디온 (0.54 g, 2.2 mmol)의 교반 용액에 티오닐 클로라이드 (0.28 g, 0.17 mL, 2.4 mmol)를 천천히 첨가하였다. 55 내지 60℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 분별 깔때기로 이동시킨 다음 EtOAc 및 2 N $KHCO_3$으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다 (2 x). 합한 유기층을 2 N $KHCO_3$ 및 물로 세척한 다음 합한 수성층을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기층을 전부 합한 후 $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 3-클로로-1-(3,4-디메톡시페닐)피라진-2(1H)-온을 수득하였다 (0.34 g, 59% 수율). HPLC 2.33분. LC MS 1.00분 (M+1 = 267/269). 상기 클로로피라지논을 추가의 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0353] 부분 D



[0354]

[0355] 미리 헥산으로 3회 세척한 THF (1.0 mL) 중 수소화나트륨 (60% 오일 분산액, 18 mg, 0.45 mmol)의 교반 현탁액에 4-클로로벤질메르캅탄 (71 mg, 0.059 mL, 0.45 mmol)을 첨가하였다. 고체 덩어리가 될 때까지 반응물을 주변 온도에서 20분 동안 교반한 다음, THF (5 mL) 중 부분 C에서 제조된 클로로피라지논 (100 mg, 0.38 mmol)을 첨가하였다 (기체가 발생함). 주변 온도에서 40분 동안 교반한 후, 반응물을 CH_2Cl_2/H_2O로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하고 (2 x), $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 용매를 증발시킨 후 조 생성물을 220 mg 수득하였다. 상기 목적물을 구배 용리 (12분에 걸쳐 0 - 100% EtOAc/헥산)를 사용한 실리카 겔 (12 g) 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 3-(4-클로로벤질티오)-1-(3,4-디메톡시페닐)피라진-2(1H)-온을 용리하였다 (130 mg, 89% 수율).

[0356] 방법 2

[0357] DMF (1.2 mL) 중 부분 B에서 제조된 1-아릴 피라진-2,3(1H,4H)-디온 (67 mg, 0.27 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.15 mL, 0.81 mmol), PyBOP (0.23 g, 0.46 mmol) 및 디메틸아미노피리딘 (13 mg)의 용액을 주변 온도에서 15분 동안 교반하였다. 2-피리딜에틸 메르캅탄 (28 mg, 0.40 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 주변 온도에서 2.5시간 동안 교반한 다음 H_2O를 첨가하여 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 추출물을 물로 세척한 다음 (2 x) 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축시켜 조 생성물을 204 mg 수득하였다. 헥산/EtOAc로의 구배 용리를 사용한 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-(피라진-2-일)에틸티오)피라진-2(1H)-온을 수득하였다 (17 mg, 17% 수율).

[0358] 방법 2a

[0359] 반응을 18시간 동안 진행시킨 것을 제외하고는, 방법 2에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하였다.

[0360] 방법 3

[0361] 부분 A에 기재된 바와 같은 옥살아미드의 제조 후, 1일 동안 78℃의 TFA/HOAc 중에서 장시간 열적 가열하여 고리 닫힘을 수행할 수 있었다. 염기성 아민을 함유하는 3-메톡시-4-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)아닐린의 경우, 반응물을 포화된 $NaHCO_3$을 사용하여 pH 6 내지 7로 만든 다음 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (5 → 15% MeOH 중의 2 N NH_3/CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 목적하는 1-아릴 피라진-2,3(1H,4H)-디온을 36%의 수율로 수득하였다. 이어서, 상기 물질을 방법 2에 기재된 절차에 따라 최종 생성물로 전환시켰다.

[0362] 방법 4

[0363] 부분 A에 기재된 바와 같은 옥살아미드가 1급 또는 2급 알콜을 함유하는 경우, 1일 동안 78℃의 TFA/HOAc 중에서 장시간 열적 가열하는 것은 고리 닫힘을 수행할 뿐만 아니라 알콜 잔기를 아세테이트로 전환시킨다. 생성된 1-아릴 피라진-2,3(1H,4H)-디온을 방법 1을 사용하여 목적하는 3-티오 치환된-1-아릴피라진-2-온으로 전환시켰다. 방법 1에 기재된 바와 같이 후처리 및 정제한 후, 아세틸화된 생성물을 MeOH (1.0 mL) 및 H_2O (0.1 mL) 중에 용해시키고 탄산칼륨 (30 mg)을 첨가한 후 주변 온도에서 1시간 동안 교반하여, 유리 히드록실을 보유하는 목적하는 3-티오 치환된-1-아릴피라진-2-온 (19 mg, 0.041 mmol)으로 전환시켰다. 이어서, 반응물을 CH_2Cl_2/H_2O로 희석한 다음 CH_2Cl_2로 추출하였다 (2 x). 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 후 농축시켜 목적하는 최종 생성물을 수득하였다 (16 mg, 93% 수율).

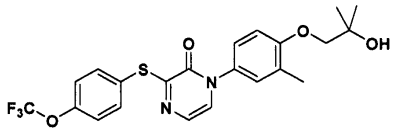
[0364] 방법 5

[0365] 약한 친핵성 티올에 대해, 1-아릴 피라진-2,3(1H,4H)-디온의 3-티오 치환된-1-아릴피라진-2-온으로의 PyBOP 매개된 전환을 수행하기 위해서는 보다 강력한 조건이 요구된다. 따라서, 부분 B에서 제조된 1-아릴 피라진-2,3(1H,4H)-디온 (92 mg, 0.30 mmol), PyBOP (0.27 g, 0.53 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.16 mL, 0.9

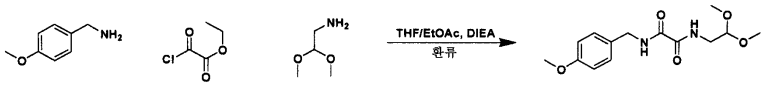
mmol)을 함유하는 DMF 용액 (0.4 mL)을 3시간 동안 교반한 후, 주변 온도에서 10분 동안 DMF (0.2 mL) 중에서 5-메톡시벤조[d]티아졸-2-티올 (296 mg, 1.502 mmol) 및 NaH (60.1 mg, 1.502 mmol, 헥산으로 2회 세정함)를 교반하여 제조한 DMF 용액을 첨가하였다. 주변 온도에서 7일 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 (2 x) 및 염수로 순차적으로 세척한 후 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 0.30 g의 조 생성물에 CH_2Cl_2 (10 mL)를 첨가하였다. 여과하여 임의의 잔류 고체를 제거한 다음 여과물을 증발시켜 조 생성물을 0.10 g 수득하였다. 구배 용리 (0 → 100% EtOAc/CH_2Cl_2)를 사용한 12 g의 실리카 겔 상에서의 플래쉬 크로마토그래피에 이어서 분취용 HPLC (YMC S5 ODS 20 x 100 mm, 20 mL/분, 10분에 걸쳐 A 중 30 → 100% B, 용매 A = 10% MeOH/H_2O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH/H_2O - 0.1% TFA)에 의해 최종적으로 정제하여 순수한 목적하는 생성물을 수득하였다 (6.3 mg, 4% 수율).

[0366] 방법 6

[0367] 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메틸페닐)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐티오)피라진-2(1H)-온의 제조에 대한 일반적인 실험 절차

[0368] 

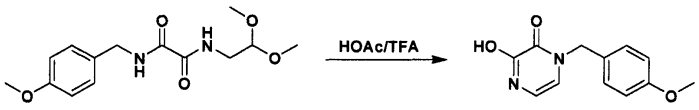
[0369] 부분 A. N1-(2,2-디메톡시에틸)-N2-(4-메톡시벤질)옥살아미드

[0370] 

[0371] THF (40 mL) 중 (4-메톡시페닐)메탄아민 (9.90 g, 72.2 mmol)의 혼합물에 에틸 2-클로로-2-옥소아세테이트 (10.84 g, 79 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반한 후, EtOAc (40.0 mL) 중 2,2-디메톡시에탄아민 (9.10 g, 87 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (37.8 mL, 217 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 18시간 동안 환류하에 가열한 다음 실온으로 냉각시킨 후, 포화된 $NaHCO_3$ (50 ml)을 첨가하고 상기 혼합물을 EtOAc (50 ml)로 추출하였다. EtOAc 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 용매 구배 (CH_2Cl_2 → 5% MeOH/CH_2Cl_2)를 사용한 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N1-(2,2-디메톡시에틸)-N2-(4-메톡시벤질)옥살아미드를 백색 고체로 용리하였다 (7.50 g, 25.3 mmol, 35.1% 수율).

[0372] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.07 (1 H, s), 7.69 (1 H, t, J=5.65 Hz), 7.59 (1 H, d, J=8.78 Hz), 6.74 (1 H, d, J=8.78 Hz), 4.46 (1 H, t, J=5.40 Hz), 3.79 (2 H, s), 3.53 (2 H, t), 3.44 (6 H, s), 2.23 (6 H, d, J=5.27 Hz), 1.37 (6 H, s).

[0373] 부분 B. 3-히드록시-1-(4-메톡시벤질)피라진-2(1H)-온

[0374] 

[0375] AcOH (160 mL) 중 N1-(2,2-디메톡시에틸)-N2-(4-메톡시벤질)옥살아미드 (7.5 g, 25.3 mmol) 및 TFA (2.340 mL, 30.4 mmol)의 용액을 씰링된 튜브에서 1.5시간 동안 135℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 다음 진공하에 휘발성 물질을 제거한 후, 에틸 에테르 (150 ml) 및 포화된 $NaHCO_3$ 수용액 (150 ml)을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, H_2O (50 ml) 및 에테르 (50 ml)로 세척한 후 고진공하에 건조시켜 3-히드록시-1-(4-메톡시벤질)피라진-2(1H)-온을 갈색 고체로 수득하였다 (5.30 g, 21.68 mmol, 86% 수율).

[0376] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.17 (1 H, br. s.), 7.18 (2 H, d), 6.81 (2 H, d), 6.46 (1 H, d, *J*=5.77 Hz), 6.23 (1 H, br. s.), 4.74 (2 H, s), 3.24 (1 H, s).

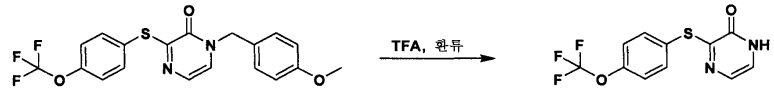
[0377] 부분 C. 1-(4-메톡시벤질)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐티오)피라진-2(1H)-온

[0378] 

[0379] DMF (40 mL) 중 3-히드록시-1-(4-메톡시벤질)피라진-2(1H)-온 (2.0 g, 8.61 mmol), PyBOP (7.84 g, 15.07 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.51 mL, 25.8 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 N_2 하에 교반한 다음, 4-(트리플루오로메톡시)벤젠티올 (2.007 g, 10.33 mmol)을 첨가하였다. 추가 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 포화된 수성 $NaHCO_3$ (65 ml)으로 희석한 다음 EtOAc (60 ml)로 추출하였다. EtOAc 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 용매 구배 (헥산 → 75% EtOAc/헥산)를 사용한 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(4-메톡시벤질)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐티오)피라진-2(1H)-온을 백색 고체로 용리하였다 (2.76 g, 6.42 mmol, 74.6% 수율).

[0380] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d)
δ ppm 7.58 (2 H, d, *J*=8.78 Hz), 7.21 - 7.35 (4 H, m), 7.02 (1 H, d, *J*=4.52 Hz), 6.90 (2 H, d, *J*=8.78 Hz), 6.85 (1 H, d, *J*=4.27 Hz), 5.03 (2 H, s), 3.81 (3 H, s).

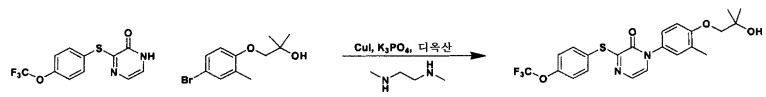
[0381] 부분 D. 3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐티오)피라진-2(1H)-온

[0382] 

[0383] TFA (25 mL) 중 1-(4-메톡시벤질)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐티오)피라진-2(1H)-온 (2.76 g, 6.76 mmol)의 용액을 2일 동안 환류하에 교반하였다. LC-MS 분석은 SM이 28% 남아 있는 것으로 나타났기 때문에, 반응물을 7일 동안 교반하였다. 진공하에 TFA를 제거한 후, 조 생성물을 용매 구배 (헥산 → 100% EtOAc)를 사용한 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐티오)피라진-2(1H)-온을 회백색 고체로 용리하였다 (1.60 g, 5.27 mmol, 78% 수율).

[0384] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.61 (2 H, d, J=9.03 Hz), 7.29 (2 H, d, J=7.78 Hz), 7.24 (1 H, d, J=4.02 Hz), 7.07 (1 H, d).

[0385] 부분 E. 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메틸페닐)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐티오)피라진-2(1H)-온

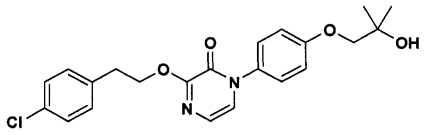
[0386] 

[0387] 디옥산 (1.0 mL) 중 3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐티오)피라진-2(1H)-온 (100 mg, 0.347 mmol), 1-(4-브로모-2-메틸페녹시)-2-메틸프로판-2-올 (90 mg, 0.347 mmol), N1,N2-디메틸에탄-1,2-디아민 (92 mg, 1.041 mmol), 구리(I) 요오다이드 (19.82 mg, 0.104 mmol) 및 K_3PO_4 (221 mg, 1.041 mmol)의 혼합물을 씰링된 튜브에서 2시간 동안 115℃에서 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 제거한 후, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 용매 구배 (헥산 → 100% EtOAc)를 사용한 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메틸페닐)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐티오)-피라진-2(1H)-온을 회백색 고체로 용리하였다 (18.65 mg, 0.040 mmol, 11.52% 수율).

[0388] 1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_3) δ ppm 7.62 - 7.68 (2 H, m), 7.37 (2 H, d, *J*=7.97 Hz), 7.21 - 7.28 (3 H, m), 7.16 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 7.02 (1 H, d, *J*=8.25 Hz), 3.84 (2 H, s), 2.31 (3 H, s), 1.36 (6 H, s).

[0389] 방법 7

[0390] 3-(4-클로로페녹시)-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐)피라진-2(1H)-온의 제조에 대한 일반적인 실험 절차

[0391] 

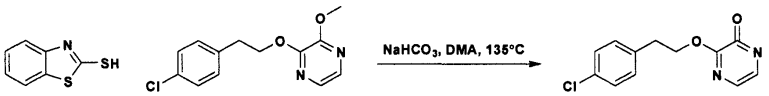
[0392] 부분 A. 2-(4-클로로페네톡시)-3-메톡시피라진

[0393] 

[0394] THF 중 2-(4-클로로페닐)에탄올 (1.246 g, 7.96 mmol)의 혼합물에 THF 중의 1.0 M 나트륨 비스(트리메틸실릴) 아미드 (6.92 mL, 6.92 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 질소 하에서 교반한 후, 반응물을 포화된 $NaHCO_3$ 용액 (65 ml)으로 희석하고 EtOAc (720 ml)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 용매 구배 (헥산 → 30% 에틸 아세테이트)를 사용한 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(4-클로로페네톡시)-3-메톡시피라진을 투명한 오일로 용리하였다 (1.25 g, 4.72 mmol, 68.3 % 수율).

[0395] 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.61 - 7.64 (1 H, m), 7.59 - 7.61 (1 H, m), 7.26 - 7.30 (2 H, m), 7.20 - 7.24 (2 H, m), 7.15 (1 H, d, *J*=8.52 Hz), 4.49 - 4.63 (2 H, m), 4.02 (3 H, s), 3.12 (2 H, t, *J*=7.29 Hz).

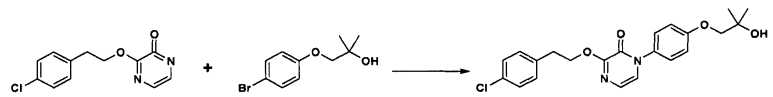
[0396] 부분 B. 3-(4-클로로페네톡시)피라진-2(1H)-온

[0397] 

[0398] DMA (10 mL) 중 벤조[d]티아졸-2-티올 (1.264 g, 7.56 mmol), 2-(4-클로로페네톡시)-3-메톡시피라진 (1.00 g, 3.78 mmol) 및 $NaHCO_3$ (1.587 g, 18.89 mmol)의 혼합물을 135℃에서 6시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$ 용액 (55 ml)으로 희석한 다음 EtOAc (60 ml)로 추출하였다. EtOAc 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 용매 구배 (헥산 → 100% EtOAc)를 사용한 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-(4-클로로페네톡시)피라진-2(1H)-온을 회백색 고체로 용리하였다 (477 mg, 1.808 mmol, 47.9% 수율).

[0399] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.27 - 7.31 (2 H, m), 7.19 - 7.25 (2 H, m), 6.95 (1 H, d, J=4.27 Hz), 6.89 (1 H, d, J=4.52 Hz), 4.54 (2 H, t, J=7.53 Hz), 3.14 (2 H, t, J=7.40 Hz).

[0400] 부분 C. 3-(4-클로로페네톡시)-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐)피라진-2(1H)-온

[0401] 

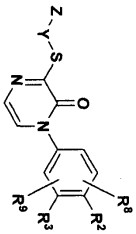
[0402] 디옥산 (1.0 mL) 중 3-(4-클로로페네톡시)피라진-2(1H)-온 (25 mg, 0.100 mmol), K_3PO_4 (63.5 mg, 0.299 mmol), 구리(I) 요오다이드 (18.99 mg, 0.100 mmol), 1-(4-브로모페녹시)-2-메틸프로판-2-올 및 N,N'-디메틸에틸렌디아민 (0.032 mL, 0.299 mmol)의 혼합물을 110℃에서 60분 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 제거한 후, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 용매 구배 (CH_2Cl_2 → 10% MeOH/CH_2Cl_2)를 사용한 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-(4-클로로페네톡시)-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐)피라진-2(1H)-온을 백색 고체로 용리하였다 (31.82 mg, 0.073 mmol, 73.1% 수율).

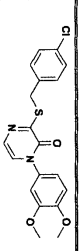
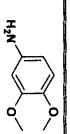
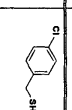
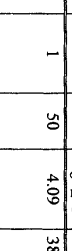
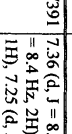
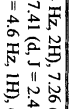
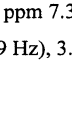
1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.32 (2 H, d), 7.23 - 7.29 (4 H, m), 7.02 (2 H, d), 6.84 (2 H, s), 4.51 (2 H, t, *J*=7.29 Hz), 3.83 (2 H, s), 3.13 (2 H, t, *J*=7.15 Hz), 1.36 (6 H, s).

[0403]

[0404] [표 1]

3-티오 치환된-1-아릴피라진-2(1H)-온



실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC (분) 방법 1	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 ($CDCl_3$)
1	 3-(4-클로로벤질티오)-1-(3,4-디메톡시페닐)피라진-2(1H)-온			1	50	4.09	389/391	7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.2 및 8.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).
2	 1-(4-(벤질옥시)페닐)-3-(4-클로로벤질티오)피라진-2(1H)-온			1			435/437	7.44-7.24 (m, 12H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.27 (s, 2H).
3	 3-(4-클로로벤질티오)-1-(3,4-디메톡시페닐)피라진-2(1H)-온			1	9	4.23	403/405	7.27 (m, 6H), 6.93 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.30 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H)
4	1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(페네틸티오)피라진-2(1H)-온			1	68	4.01	369	7.28 (m, 6H), 6.92 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 2.2 및 7.5 Hz, 2H), 3.02 (dd, J = 2.2 및 7.5 Hz, 2H)

[0405]

[0406]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC (분) 방법 1	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 (CDCl3)
5	 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-메리딘-2-일)에틸티오)피라진-2(1H)-온			2	11	2.36	370	CD3OD) 8.35 (dd, J = 1.0 및 4.5 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.11 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 2.3 및 8.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.33 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.1 Hz, 2H).
6	 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-(피라진-2-일)에틸티오)피라진-2(1H)-온			2	37	3.01	371	8.45 (s, 1H), 8.44 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.4 및 8.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H)
7	 3-(4-클로로페닐티오)-1-(3,4-디메톡시페닐)피라진-2(1H)-온			2	9	3.87	375/377	7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).
8	 3-(2-클로로페닐티오)-1-(3,4-디메톡시페닐)피라진-2(1H)-온			2	23	3.59	375/377	7.67 (dd, J = 1.7 및 7.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.3 및 8.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 1.7 및 7.6 Hz, 1H), 7.35 Hz (dd, J = 1.3 및 7.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.91(s, 3H).

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC (분) 방법 1	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이터 (CDCl3)
9	1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-아소프로폭시페닐)-2(1H)-온			2	70	4.13	383	7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.96 (7 중항, J = 7.7 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 7.7 Hz, 6H).
10	1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-트리플루오로메톡시페닐)-2(1H)-온			2	60	4.02	425	7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)
11	메틸 2-(4-(3-(4-클로로페닐티오)-2-옥소피리진-1(2H)-일)-2-메톡시페녹시)아세테이트			1	2.5	3.94	433/435	7.36 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 6.96 (m, 3H), 6.87 (m, 1H), 4.72 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).
12	2-(2-메톡시-4-(2-옥소-3-(페닐티오)피리진-1(2H)-일)페녹시)아세트산			1	8		413	9.45 (넓은 s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.28 (m, 5H), 6.98 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.34 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 8.2 Hz, 2H)
13	1-(3-메톡시-4-(2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에톡시)-페닐)-3-(페네틸티오)피리진-2(1H)-온		실시예 15 의 WSC, HOBT 메게 된 커플링		27	3.95	466	7.30 (m, 6H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 6.6 Hz, 1H) 6.84 (dd, J = 1.6 및 7.5 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (m, 4H), 3.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.86 (m, 2H).

[0407]

[0408]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC (분) 방법 1	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 (CDCl3)
14	 3-(4-클로로벤질티오)-1-(4-(2-하드록시에톡시)-3-메톡시페닐)피라진-2(1H)-온			4	3.9	3.96	419/421	7.36 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 6.97 (m, 3H), 6.87 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.15 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).
15	 1-(3-(2-하드록시에톡시)-4-메톡시페닐)-3-(페네틸티오)피라진-2(1H)-온			2 에스테르 가수분해에 대해 방법 4	2	3.86	399	(CD3OD) 7.41 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.26 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.4 및 8.6 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.33 (dd, J = 6.0 및 8.0 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 6.0 및 8.0 Hz, 2H).
16	 (R)-3-(4-클로로벤질티오)-1-(4-(2-하드록시프로폭시)-3-메톡시페닐)피라진-2(1H)-온			4	12	3.93	419/421	7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.99 (m, 3H), 6.90 (dd, J = 1.8 및 5.9 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 3.0 및 9.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (dd, J = 1.2 및 9.5 Hz, 1H), 2.77 (넓은 s, 1H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
17	 (R)-1-(4-(2-하드록시프로폭시)-3-메톡시페닐)-3-(페네틸티오)피라진-2(1H)-온			4		4.06	413	7.27 (m, 6H), 6.97 (m, 3H), 6.89 (dd, J = 2.2 및 8.4 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 3.0 및 9.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (dd, J = 1.0 및 9.6 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.83 (넓은 s, 1H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC (분) 방법 1	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 (CDCl3)
18	(R)-3-(4-클로로페녹시)-1-(4-(2-히드록시프로폭시)-3-메톡시페닐)피라진-2(1H)-온			4		4.20	447/449	7.27 (m, 5H), 6.98 (m, 3H), 6.89 (dd, J = 2.4 및 8.5 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 3.0 및 9.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (dd, J = 1.0 및 9.6 Hz, 1H), 3.30 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.81 (넓은 s, 1H), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
19	(R)-1-(4-(2-히드록시프로폭시)-3-메톡시페닐)-3-(3-메르캅토벤질티오)피라진-2(1H)-온			4		4.13	427	7.23 (m, 6H), 6.98 (m, 2H), 6.97 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.2 및 8.4 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 3.0 및 9.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (dd, J = 1.0 및 9.6 Hz, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.67 (넓은 s, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
20	(R)-1-(4-(2-히드록시프로폭시)-3-메톡시페닐)-3-(2-(4-피리딘-2-일)에틸티오)피라진-2(1H)-온			4		2.45	414	8.57 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 1.6 및 6.5 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 1.2 및 5.5 Hz, 1H), 6.96 (m, 3H), 6.88 (dd, J = 2.4 및 8.5 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 3.0 및 9.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (dd, J = 1.0 및 9.6 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.98 (넓은 s, 1H), 1.27 (d, J = 8.6 Hz, 3H).
21	3-(4-클로로페닐설폰닐)-1-(4-((R)-2-히드록시프로폭시)-3-메톡시페닐)피라진-2(1H)-온			실시예 19 의 MCPBA 산화	57	3.18	435/437	7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.1 및 8.5 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 2.9 및 9.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (dd, J = 1.1 및 9.4 Hz, 1H) 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0409]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC (분) 방법 I	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이터 ($CDCl_3$)
22	 (R)-3-(4-클로로페닐술포닐)-1-(4-(2-히드록시프로폭시)-3-메톡시페닐)-2(1H)-온			실시예 19 의 MCPBA 산화	10	3.18	451/453	8.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.4 및 8.6 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 3.0 및 9.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (dd, J = 1.2 및 9.5 Hz, 1H) 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
23	 1-(4-((R)-2-히드록시프로폭시)-3-메톡시페닐)-3-메네틸술피닐-2(1H)-온			실시예 20 의 MCPBA 산화	17	2.96	445	7.52 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.20 (m, 5H), 7.00(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.5 및 8.6 Hz, 1H) 4.25 (m, 1H), 4.05 (dd, J = 3.1 및 9.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (m, 3H), 3.20 (t, H = 7.8 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
24	 (R)-1-(4-(2-히드록시프로폭시)-3-메톡시페닐)-3-메네틸술피닐-2(1H)-온			실시예 20 의 MCPBA 산화	61	3.02	429	7.65 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.20 (m, 5H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 1.0 및 8.4 Hz, 1H) 4.25 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 2.9 및 9.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (dd, J = 1.2 및 9.6 Hz, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
25	 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)-3-(페네틸티오)피라진-2(1H)-온			2a	33	4.11	427	7.28 (m, 7H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.33 (dd, J = 7.6 및 8.8 Hz, 2H), 3.02 (dd, J = 5.9 및 8.8 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H).

[0410]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC (분) 방법 1	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 ($CDCl_3$)
26	 3-(4-플루오로페네틸티오)-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)피라진-2(1H)-온			2a	10	3.8	445	7.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.94 (m, 5 H), 6.84 (dd, J = 2.2 및 8.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.23 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.27 (s, 6H)
27	 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)-3-(2-(피리딘-2-일)에틸티오)피라진-2(1H)-온			2a	29	2.67	428	8.57 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 5.9 및 7.6 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.97 (m, 3H), 6.88 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 5H), 3.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H).
28	 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)-3-(2-(피리딘-4-일)에틸티오)피라진-2(1H)-온			2a	31	2.74	428	8.68 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.0 및 8.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (s, 6H).
29	 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)-3-(2-(트리플루오로메틸)퀴놀린-4-일티오)피라진-2(1H)-온			2a	12	4.02	518	8.94 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.5 및 8.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.3 및 8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 1.24 (s, 6H).

[0411]

실시예 번호	구조	아날린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC (분) 방법 I	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 (CDCl3)
30	3-(2-클로로페녹시)-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)피리진-2(1H)-온			2a	50	3.76	433/435	7.67 (dd, J = 1.4 및 7.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.2 및 8.0 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 1.4 및 7.5 Hz, 1H), 7.36 (dt, J = 1.2 및 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.3 및 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.72 (넓은 s, 1H), 1.36 (s, 6H).
31	3-(3-클로로페녹시)-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)피리진-2(1H)-온			2a	62	3.98	433/435	7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.00 (m, 3H), 6.90 (dd, J = 2.4 및 8.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.71 (넓은 s, 1H), 1.36 (s, 6H).
32	3-(4-클로로페녹시)-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)피리진-2(1H)-온			2a	58	4.00	433/435	7.52 (dd, J = 1.9 및 6.7 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 1.9 및 6.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.3 및 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.70 (넓은 s, 1H), 1.36 (s, 6H).
33	1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)-3-(나프탈렌-2-일티오)피리진-2(1H)-온			2a	70	4.11	449	8.12 (s, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.61 (dd, J = 1.4 및 8.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.3 및 8.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 2.75 (넓은 s, 1H), 1.37 (s, 6H).

[0412]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC (분) 방법 1	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 ($CDCl_3$)
34	3-(4-플루오로-벤젠티올)-1-(4-(2-히드록시-2-메틸-프로폭시)-3-메톡시-페닐)-1H-피리딘-2-온			2a	34	3.72	417	7.56 (m, 2H), 7.12 (m, 3H), 6.98 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 386 (s, 5H), 1.36 (s, 6H).
35	1-(4-(2-히드록시-2-메틸-프로폭시)-3-메톡시-페닐)-3-(4-이소프로필-벤젠티올)-피리딘-2(1H)-온			2a	39	4.24	441	7.50 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.3 및 8.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.85 (넓은 s, 1H), 1.35 (s, 6H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
36	1-(4-(2-히드록시-2-메틸-프로폭시)-3-메톡시-페닐)-3-(4-(트리플루오로메틸)-벤젠티올)-피리딘-2(1H)-온			2a	16	4.10	467	7.64 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.2 및 8.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).
37	1-(4-(2-히드록시-2-메틸-프로폭시)-3-메톡시-페닐)-3-(4-에틸티오-벤젠티올)-피리딘-2(1H)-온			2a	50	3.96	445	7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 2.4 및 8.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 5H), 2.51 (s, 3H), 1.35 (s, 6H).
38	1-(4-(2-히드록시-2-메틸-프로폭시)-3-메톡시-페닐)-3-(4-(트리플루오로메톡시)-벤젠티올)-피리딘-2(1H)-온			2a	52	4.15	483	7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.3 및 8.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 1.36 (s, 6H).

[0413]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC (분) 방법 1	LC-MS (M+H)	^{1}H-NMR 데이타 ($CDCl_3$)
39	1-(4-(2,3-에폭시-2-메틸프로필)-3,6-메톡시페닐)-2(1H)-온			2a	60	3.72	429	7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.98 (m, 4H), 6.90 (m, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.77 (s, 3H), 1.36 (s, 6H).
40	1-(4-(2-히드록시-3-메틸프로필)-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸)페닐)-2(1H)-온			2a	49	3.88	467	7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.4 및 8.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 1.36 (s, 6H).
41	3-(4-클로로-2-메틸페닐티오)-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-2-메톡시페닐)-2(1H)-온			2a	50	4.20	447/449	7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.0 및 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.4 및 8.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.38 (s, 6H).
42	3-(2,4-디메틸페닐티오)-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-2-메톡시페닐)-2(1H)-온			2a	60	4.04	427	7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.3 및 8.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.36 (s, 6H).
43	1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)-5-플루오로피리딘-2(1H)-온			2a	60	3.87	413	7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.3 및 8.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.35 (s, 6H).

[0414]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC 방법 1 (분)	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 (CDCl3)
44	1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)-3-(4-메톡시페닐티오)피리진-2(1H)-온			2a	39	3.71	429	7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.3 및 8.5 Hz, 1), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 5H), 1.35 (s, 6H).
45	3-(4-에틸페닐티오)-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)피리진-2(1H)-온			2a	64	4.05	427	7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 2.2 및 8.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 2.66 (q, J =5.5 Hz, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.22 (t, J = 5.5 Hz, 3H).
46	1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)-3-(1-페닐프로판-2-일티오)피리진-2(1H)-온			2a	29	4.25	441	7.27 (m, 5H), 7.20 (m, 1H), 6.92 (m, 3H), 6.85 (dd, J = 2.2, 8.0 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.16 (dd, J = 2.0 및 8.0 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 5.0 및 8.0 Hz, 1H), 1.33 (s, 6H), 1.32 (d, J = 9.3 Hz, 3H).
47	1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)-3-(3-메틸벤질티오)피리진-2(1H)-온			2a	59	4.31	441	7.30 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.97 (m, 4H), 6.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.31 (dd, J = 6.0 및 8.3 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.35 (s, 6H)
48	1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)-3-(2-메틸벤질티오)피리진-2(1H)-온			2a	88	4.30	441	7.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (m, 3H), 6.95 (m, 3H), 6.84 (dd, J = 2.2 및 8.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.22 (dd, J = 5.7 및 8.5 Hz, 2H), 2.96 (dd, J = 5.5 및 8.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.29 (s, 6H).

[0415]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC (분) 방법 1	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이터 ($CDCl_3$)
49	 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)-3-(메틸티오)피라진-2(1H)-온			2a	51	3.62	399	7.52 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.4 및 8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 1.29 (s, 6H).
50	 3-(벤질티오)-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)피라진-2(1H)-온			2a	51	3.95	413	7.43 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.30 (m, 4H), 6.96 (m, 3H), 6.88 (dd, J = 2.4 및 8.5 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 1.35 (s, 6H).
51	 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일티오)피라진-2(1H)-온			2a	6	3.63	468	8.89 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.4 및 8.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 1.35 (s, 6H).
52	 3-(2-클로로벤질티오)-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)피라진-2(1H)-온			2a	50	4.02	433/435	7.67 (dd, J = 1.4 및 7.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.2 및 8.0 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 1.4 및 7.5 Hz, 1H), 7.36 (dt, J = 1.2 및 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.3 및 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.72 (넓은 s, 1H), 1.36 (s, 6H).
53	 3-(2-클로로페닐티오)-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)피라진-2(1H)-온			2a	62	3.76	433/435	7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.00 (m, 3H), 6.90 (dd, J = 2.4 및 8.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.71 (넓은 s, 1H), 1.36 (s, 6H).

[0416]

실시예 번호	구조	아날린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC (분) 방법 1	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 (CDCl3)
54	 3-[4-클로페닐]-1-[4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시벤질]피리진-2(1H)-온			2a	58	3.98	433/435	7.52 (dd, J = 1.9 및 6.7 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 1.9 및 6.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.3 및 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.70 (넓은 s, 1H), 1.36 (s, 6H).
55	 1-[4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시벤질]-3-(6-메틸피리딘-2-일)메틸]피리진-2(1H)-온			2a	50%	2.74	442	7.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.4 및 8.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.45 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.34 (s, 6H).
56	 3-[4-(디메틸아미노)벤질]-1-[4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시벤질]피리진-2(1H)-온			2a	44%	3.03	442	7.40 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.3 및 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.01 (s, 6H), 1.36 (s, 6H).
57	 1-[4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시벤질]-3-(6-메톡시벤조[d]이속졸-2-일)피리진-2(1H)-온			5	3	3.68	486	7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1H, 7.02 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 1.39 (s, 6H).
58	 3-(벤조[d]이속졸-2-일)-1-[4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시벤질]피리진-2(1H)-온			5		3.64	456	7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.3 및 8.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 1.24 (s, 6H).

[0417]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC (분) 방법 1	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 ($CDCl_3$)
59	 3-(6-클로로벤조[d]이속사졸-2-일티오)-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)피라진-2(1H)-온			5		3.99	490/492	7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 2.0 및 8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2.5 및 8.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 5H), 1.30 (s, 6H).
60	 3-(5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일티오)-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)피라진-2(1H)-온			5		3.67	474/476	7.71 (d, J = 2.0, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 2.0 및 8.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.4 및 8.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 1.29 (s, 6H).
61	 3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일티오)-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)피라진-2(1H)-온			5		2.68	439	7.71 (dd, J = 3.1 및 6.2 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 3.1 및 6.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.4 및 8.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 1.24 (s, 6H).
62	 1-(3-에틸-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐)-3-(6-메톡시벤조[d]이속사졸-2-일티오)피라진-2(1H)-온			5		4.11	484	7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.5 및 8.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0418]

[0419]

실시예 번호	구조	아릴렌/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC (분) 방법 1	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이터 (CDCl3)
63	 1-(3-에틸-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐티오)피리진-2(1H)-온			2a		4.05	465	7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15 (m, 2H) 7.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.63 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
64	 1-(3-에틸-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐티오)피리진-2(1H)-온			2a		4.15	481	7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.74 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
65	 1-(3-에틸-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐)-3-(페네틸티오)피리진-2(1H)-온			2a		4.08 방법 2	425	7.10 (m, 8H), 6.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.59 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
66	 1-(4-(2-시클로프로필-2-히드록시에톡시)-3-메톡시페닐)-3-(페네틸티오)피리진-2(1H)-온			2a		3.81	439	7.23 (m, 5H), 7.14 (m, 1H), 6.92 (m, 3H), 6.83 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 4.08 (dd, J = 2.6, 9.7 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.25 (m, 3H), 2.94 (m, 2H), 0.88 (m, 1H), 0.57 (m, 1H), 0.51 (m, 1H), 0.36 (m, 1H), 0.22 (m, 1H)

[0420]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC (분) 방법 1	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 (CDCl3)
67	 1-(4-(2-시클로프로필-2-히드록시에톡시)-3-메톡시페닐)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-2(1H)-온			2a		3.87	495	7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.4, 8.5 Hz, 1H) 4.13 (dd, J = 2.8, 9.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.29 (dt, J = 2.5, 9.8 Hz, 1H), 0.93 (m, 1H), 0.57 (m, 1H), 0.51 (m, 1H), 0.41 (m, 1H), 0.25 (m, 1H)
68	 1-(4-(2-시클로프로필-2-히드록시에톡시)-3-메톡시페닐)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-2(1H)-온			2a		3.74 방법 2	479	7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 2.2, 9.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 1.1, 9.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.27 (dt, J = 2.5, 9.8 Hz, 1H), 0.93 (m, 1H), 0.57 (m, 1H), 0.51 (m, 1H), 0.41 (m, 1H), 0.25 (m, 1H)
69	 1-(4-((3S,4R)-4-히드록시테트라히드로푸란-3-일옥시)-3-메톡시페닐)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-2(1H)-온			2a		3.59 방법 2	481	7.64 (m, 4H), 7.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.8 및 9.7 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.07 (d, J = 6.4 Hz, 1H).

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC (분) 방법 1	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 (CDCl3)
70	1-(4-((1S,2R)-2-하드록시사클로펜틸옥시)-3-메톡시페닐)-3-(4-트리플루오로메틸페닐티오)피리진-2(1H)-온			2a		3.87 방법 2	479	7.62 (m, 4 H), 7.05 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.4 및 8.5 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.70 to 1.90 (m, 4H), 1.52 (m, 1H).
71	1-(4-((2-하드록시프로폭시)-3-메톡시페닐)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐티오)피리진-2(1H)-온			2a		3.74 방법 2	453	7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.16 (d, 3H)
72	1-(4-((2-하드록시-3-메톡시프로폭시)-3-메톡시페닐)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐티오)피리진-2(1H)-온			2a		3.72 방법 2	483	7.64 (m, 4H), 7.06 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.36 (s, 3H)
73	1-(4-(4-에틸술포닐-2-하드록시프로폭시-3-메톡시페닐)-3-(4-트리플루오로메틸페닐티오)피리진-2(1H)-온			2a		3.62 방법 2	545	7.63 (m, 4H), 7.06 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.0 및 8.5 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.02 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (m, 1 H), 3.0 - 3.40 (m, 3H), 1.86 (m, 1 H), 1.38 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
74	1-(3-에톡시-4-(3,3,3-트리플루오로-2-하드록시프로폭시)페닐)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐티오)피리진-2(1H)-온			2a			507	3.90 (s, 3 H), 4.14 - 4.22 (m, 1 H), 4.32 (dd, J=10.45, 3.65 Hz, 1 H), 4.36 - 4.47 (m, 1 H), 7.03 (dd, J=8.56, 2.27 Hz, 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 3 H), 7.34 (d, J=4.28 Hz, 1 H), 7.74 - 7.83 (m, 4 H)

[0421]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC 방법 1 (분)	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 ($CDCl_3$)
75	 1-[4-((3S)-다플루오로-4-히드록시플로부틸)-페톡시]-3-메톡시페닐]-3-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]이미다진-2(1H)-온			2a			531	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.69(d, 2H), 7.38(d, 2H), 7.33(d, 1H), 7.18(m, 3H), 7.03(d, 1H), 4.09(s, 2H), 3.91(s, 3H), 2.93(m, 2H), 2.66(m, 2H).
76	 1-[4-((3S)-다플루오로-4-히드록시플로부틸)-페톡시]-3-메톡시페닐]-3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]이미다진-2(1H)-온			2a			515	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.78(s, 4H), 7.34(s, 1H), 7.19(m, 3H), 7.03(d, 1H), 4.09(s, 2H), 3.90(s, 3H), 2.93_m, 2H), 2.66(m, 2H).
77	 3-(4-플루오로벤조[d]티아졸-2-일티오)-1-[4-((2S)-하드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐]이미다진-2(1H)-온			2a			474	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.78(d, 1H), 7.53(m, 3H), 7.30(m, 1H), 7.20(s, 1H), 7.12(m, 1H), 7.06(d, 1H), 3.91(s, 3H), 3.88(s, 2H), 1.36(s, 6H).
78	 3-(7-플루오로벤조[d]티아졸-2-일티오)-1-[4-((2S)-하드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐]이미다진-2(1H)-온			2a			474	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.85(d, 1H), 7.53(m, 3H), 7.21(m, 4H), 3.91(s, 3H), 3.88(s, 2H), 1.36(s, 6H).
79	 3-(6-플루오로벤조[d]티아졸-2-일티오)-1-[4-((2S)-하드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐]이미다진-2(1H)-온			2a			474	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.97(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.53(d, 2H), 7.35(t, 1H), 7.21(s, 1H), 7.16(m, 1H), 7.07(m, 1H), 3.91(s, 3H), 3.88(s, 2H), 1.36(s, 6H).

[0422]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC 방법 1 (분)	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이터 (CDCl3)
80	1-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)크로만-6-일)-3-(4-트리플루오로메톡시)페닐)라진-2(1H)-온			6			479	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.68(d, 2H), 7.40(d, 2H), 7.28(s, 1H), 7.17(m, 3H), 6.97(d, 1H), 3.82(s, 1H), 2.96(m, 2H), 2.24(m, 1H), 2.81(m, 1H), 1.33(s, 6H).
81	1-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)-4-메틸크로만-6-일)-3-(4-트리플루오로메톡시)페닐)라진-2(1H)-온			6			491	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.69(d, 2H), 7.40(d, 2H), 7.28(m, 2H), 7.20(m, 2H), 6.91(d, 1H), 5.79(s, 1H), 4.70(s, 1H), 2.08(s, 2H), 1.31(d, 6H).
82	1-(4-하이드록시-2-(2-하이드록시프로판-2-일)크로만-6-일)-3-(4-트리플루오로메톡시)페닐)라진-2(1H)-온			6			495	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ ppm 7.61(d, 2H), 7.59(s, 1H), 7.28(m, 2H), 7.14(m, 2H), 6.99(s, 1H), 6.92(d, 1H), 4.87(t, 1H), 4.00(d, 1H), 2.36(m, 1H), 1.84(q, 1H), 1.38(d, 6H).
83	1-(4-하이드록시-4-메틸크로만-6-일)-3-(4-트리플루오로메톡시)페닐)라진-2(1H)-온			6			433 (M+H-H_2O)	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.70(d, 2H), 7.61(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.28(m, 2H), 7.20(s, 1H), 6.95(d, 1H), 4.35(m,2H), 2.12(br-s, 2H), 1.62(s, 3H).
84	1-(4-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)페닐)-3-(4-트리플루오로메톡시)페닐)라진-2(1H)-온			6			453	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.62 (2 H, d, *J*=8.80 Hz), 7.36 (2 H, d, *J*=8.80 Hz), 7.29 (2 H, d, *J*=7.97 Hz), 7.13 (1 H, d, *J*=4.67 Hz), 7.04 (2 H, d, *J*=8.80 Hz), 6.98 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 3.84 (2 H, s), 1.37 (6 H, s).
85	1-(4-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3-(나프탈렌-1-일티오)페닐)-3-(나프탈렌-2-일)라진-2(1H)-온			6			449	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.31 (1 H, dd, *J*=6.19, 3.44 Hz), 8.00 (1 H, d, *J*=8.25 Hz), 7.85 - 7.95 (2 H, m), 7.51 - 7.56 (3 H, m), 7.04 (1 H, d, *J*=2.20 Hz), 6.97 - 7.02 (1 H, m), 6.89 - 6.96 (3 H, m), 3.90 (3 H, s), 3.88 (2 H, s), 1.37 (6 H, s).

[0423]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC 방법 1 (분)	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 ($CDCl_3$)
86	1-[3-클로로-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐]-3-(4-트리플루오로메톡시페닐)티오피리딘-2(1H)-온			6			471	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.62 - 7.68 (2 H, m), 7.34 - 7.39 (3 H, m), 7.21 - 7.29 (3 H, m), 7.15 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 3.91 (2 H, s), 1.34 (6 H, s).
87	1-[4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메틸페닐]-3-(4-트리플루오로메톡시페닐)티오피리딘-2(1H)-온			6			467	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.62 - 7.69 (2 H, m), 7.36 (2 H, d, *J*=7.97 Hz), 7.21 - 7.28 (3 H, m), 7.15 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 7.02 (1 H, d, *J*=8.52 Hz), 3.84 (2 H, s), 2.31 (3 H, s), 1.36 (6 H, s).
88	1-[3-클로로-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐]-3-(4-트리플루오로메톡시페닐)-2(1H)-온			6			487	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.65 (2 H, d, *J*=8.80 Hz), 7.59 (1 H, d, *J*=2.75 Hz), 7.33 - 7.41 (3 H, m), 7.27 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=8.80 Hz), 7.15 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 3.91 (2 H, s), 1.37 (6 H, s)
89	1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-트리플루오로메톡시)페닐)-2(1H)-온			6			537	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.66 (2 H, d), 7.52 - 7.56 (1 H, m), 7.46 (1 H, dd, *J*=8.94, 2.61 Hz), 7.37 (2 H, d, *J*=7.97 Hz), 7.33 (1 H, d, *J*=8.80 Hz), 7.29 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 7.16 (1 H, d, *J*=4.67 Hz), 3.91 (2 H, s), 1.34 (6 H, s).
90	2-(2-(3-브로모-4-(2-메틸프로폭시)-5-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)티오피리딘-1(2H)-일)페닐)아세토니트릴			6			478	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.85 (1 H, d, *J*=2.75 Hz), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.94, 2.61 Hz), 7.65 (2 H, d), 7.33 - 7.39 (3 H, m), 7.29 (1 H, d, *J*=4.67 Hz), 7.16 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 4.01 (2 H, s), 1.38 (6 H, s).
91	1-(3,5-디플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)티오피리딘-2(1H)-온			6			489	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.65 (2 H, d, *J*=8.80 Hz), 7.37 (2 H, d, *J*=7.97 Hz), 7.24 - 7.32 (3 H, m), 7.15 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 4.00 (2 H, s), 1.33 (6 H, s).

[0424]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분 군	티올 성분 군	방법	수율 (%)	HPLC 방법 1 (분)	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 (CDCl3)
92	 1-(3-클로로-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-5-메틸페닐)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-2(1H)-우레아			6			501	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 7.65 (2 H, d, *J*=8.80 Hz), 7.45 (1 H, d, *J*=2.75 Hz), 7.37 (2 H, d, *J*=7.97 Hz), 7.30 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 7.27 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 7.15 (1 H, d, *J*=4.67 Hz), 3.78 (2 H, s), 2.40 (3 H, s), 1.39 (6 H, s).
93	 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-2(1H)-우레아			6			521	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 7.77 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 7.62 - 7.71 (3 H, m), 7.35 (3 H, dd, *J*=14.57, 8.52 Hz), 7.30 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 7.17 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 3.94 (2 H, s), 1.35 (6 H, s).
94	 1-(3-클로로-4-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-2(1H)-우레아			6			505	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 7.65 (2 H, d), 7.46 - 7.51 (1 H, m), 7.42 (1 H, dd, *J*=11.27, 2.47 Hz), 7.37 (2 H, d, *J*=7.97 Hz), 7.28 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 7.15 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 3.98 (2 H, s), 1.37 (6 H, s).
95	 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2(1H)-우레아			6			452	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.88 (1 H, s), 7.89 - 7.99 (2 H, m), 7.16 - 7.24 (3 H, m), 7.07 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 6.90 (1 H, d, *J*=8.52 Hz), 3.84 (2 H, s), 2.30 (3 H, s), 1.39 (6 H, s)
96	 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3,5-디메틸페닐)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-2(1H)-우레아			6			481	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.62 (2 H, d, *J*=8.78 Hz), 7.29 (2 H, d, *J*=8.03 Hz), 7.11 (1 H, d, *J*=4.52 Hz), 7.08 (2 H, s), 6.96 (1 H, d, *J*=4.52 Hz), 3.64 (2 H, s), 2.33 (6 H, s), 1.39 (6 H, s).

[0425]

[0426]

실시예 번호	구조	아날린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC (분) 방법 1	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 (CDCl3)
97	1-[5-[2-(트리플루오로메톡시)페닐]-2H-1,2,4-티아디아진-3-일]-4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-메틸-프로판-2-올			6			477	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.68(d, 2H), 7.39(d, 2H), 7.28(d, 1H), 7.18(m, 3H), 6.93(d,1H), 6.49(s, 1H), 1.42(s, 6H).
98	1-[4-[2-(트리플루오로메톡시)-3-메틸페닐]-5-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2H-1,2,4-티아디아진-3-일]-2-메틸-프로판-2-올			6			481	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.69 (2 H, d), 7.39 (2 H, d, J=8.03 Hz), 7.18 (2 H, dd), 7.08 (1 H, d, J=8.53 Hz), 6.93 (1 H, d, J=8.78 Hz), 3.84 (2 H, s), 2.30 (3 H, s), 2.02 (3 H, s), 1.38 (6 H, s).
99	1-[4-[2-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-[3-브로모-2-메틸페닐]-2H-1,2,4-티아디아진-3-일]-2-메틸-프로판-2-올			6			441	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.23 - 7.31 (2 H, m), 7.16 - 7.23 (2 H, m), 7.07 (1 H, d, J=7.42 Hz), 6.98 - 7.04 (1 H, m), 6.88 - 6.98 (3 H, m), 4.14 (1 H, dd, J=9.35, 3.30 Hz), 4.04 (1 H, dd, J=9.35, 7.15 Hz), 3.26 - 3.40 (3 H, m), 2.97 - 3.06 (2 H, m), 2.27 (3 H, s), 0.99 - 1.10 (1 H, m), 0.55 - 0.68 (2 H, m), 0.43 - 0.51 (1 H, m), 0.30 - 0.38 (1 H, m)
100	1-[4-(2-브로모-3-메틸페녹시)-2,5-디메틸페닐]-5-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2H-[1,2,4]-티아디아진-3-일]-2-메틸-프로판-2-올			6			481	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.63 (2 H, dd, J=8.78, 2.26 Hz), 7.30 (2 H, d, J=7.78 Hz), 7.11 (1 H, dd, J=4.27, 2.26 Hz), 6.98 (1 H, s), 6.84 (1 H, dd, J=4.52, 2.26 Hz), 6.76 (1 H, s), 3.84 (2 H, br. s.), 2.24 (3 H, s), 2.14 (3 H, s), 1.39 (6 H, d, J=2.26 Hz).

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC (분) 방법 1	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 (CDCl3)
101	 1-[4-[(2-히드록시-2-메틸프로폭시)메틸]-3-(4-트리플루오로메틸페녹시)피리딘-2(1H)-온			6			437	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.71 (4 H, m), 7.36 (2 H, d, *J*=8.80 Hz), 7.13 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 7.04 (2 H, d, *J*=9.35 Hz), 7.00 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 3.84 (2 H, s), 1.37 (6 H, s).
102	 1-[3-플루오로-4-[(2-히드록시-2-메틸프로폭시)메틸]-5-(4-트리플루오로메틸페녹시)피리딘-2(1H)-온			6			455	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.71 (4 H, m), 7.26 (1 H, dd, *J*=11.00, 2.75 Hz), 7.11 – 7.19 (2 H, m), 7.05 – 7.11 (1 H, m), 6.98 (1 H, d, *J*=4.95 Hz), 3.91 (2 H, s), 1.38 (6 H, s)
103	 1-[4-[(2-히드록시-2-메틸프로폭시)메틸]-3-(4-트리플루오로메틸페녹시)피리딘-2(1H)-온			6			451	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.67 – 7.75 (4 H, m), 7.18 – 7.25 (2 H, m), 7.12 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 6.99 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 6.91 (1 H, d, *J*=8.25 Hz), 3.85 (2 H, s), 2.31 (3 H, s), 1.39 (6 H, s)
104	 1-[4-[(2-히드록시-2-메틸프로폭시)메틸]-3-(3-트리플루오로메틸페녹시)피리딘-2(1H)-온			6			521	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.66 - 7.78 (4 H, m), 7.35 - 7.42 (2 H, m), 7.08 - 7.17 (2 H, m), 6.99 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 3.90 (2 H, s), 1.38 (6 H, s)
105	 2-[2-히드록시-2-메틸프로폭시)-5-(6-옥소-3-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)피리딘-1(2H)-일)벤조니트릴			6			462	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.60 - 7.78 (6 H, m), 7.09 - 7.17 (2 H, m), 6.95 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 3.97 (2 H, s), 1.43 (6 H, s)
106	 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3,5-디메틸페닐)-3-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)피리딘-2(1H)-온			6			465	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.71 (4 H, d, *J*=6.05 Hz), 7.07 - 7.14 (3 H, m), 6.98 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 3.64 (2 H, s), 2.33 (6 H, s), 1.40 (6 H, s)

[0427]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC (분) 방법 1	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 ($CDCl_3$)
107	 1-(3-클로로-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-2(1H)-온			6			471	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.67 - 7.74 (4 H, m), 7.50 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 7.32 (1 H, dd, *J*=8.80, 2.47 Hz), 7.13 (1 H, d, *J*=4.67 Hz), 7.03 (1 H, d, *J*=8.80 Hz), 6.97 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 3.91 (2 H, s), 1.40 (6 H, s)
108	 1-(4-((2-사클로프로필-2-히드록시)에톡시)-3-메틸페닐)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-2(1H)-온			6			463	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.64 - 7.77 (4 H, m), 7.19 - 7.24 (2 H, m), 7.12 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 7.00 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 6.94 (1 H, d, *J*=8.80 Hz), 4.16 (1 H, dd, *J*=9.35, 3.30 Hz), 4.06 (1 H, dd, *J*=9.35, 7.15 Hz), 3.31 - 3.42 (1 H, m), 2.29 (3 H, s), 0.99 - 1.11 (1 H, m), 0.55 - 0.71 (2 H, m), 0.43 - 0.52 (1 H, m), 0.29 - 0.41 (1 H, m)
109	 1-(4-((2-사클로프로필-2-히드록시)에톡시)-3-메틸페닐)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-2(1H)-온			6			479	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.61 (2 H, d), 7.29 (2 H, d, *J*=7.97 Hz), 7.19 - 7.24 (2 H, m), 7.11 (1 H, d, *J*=4.67 Hz), 6.98 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 6.94 (1 H, d, *J*=8.52 Hz), 4.15 (1 H, dd, *J*=9.35, 3.30 Hz), 4.05 (1 H, dd, *J*=9.35, 7.15 Hz), 3.30 - 3.42 (1 H, m), 2.28 (3 H, s), 0.99 - 1.11 (1 H, m), 0.55 - 0.70 (2 H, m), 0.42 - 0.52 (1 H, m), 0.30 - 0.39 (1 H, m)

[0428]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC 방법 1 (분)	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 (CDCl3)
110	1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-(2-(피리딘-2-일)에틸티오)퀴나졸린-2(1H)-온			6			412	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.67 (1 H, d), 8.48 (1 H, td, *J*=7.91, 1.51 Hz), 8.02 (1 H, d, *J*=8.28 Hz), 7.81 - 7.95 (1 H, m), 7.07 - 7.29 (4 H, m), 6.93 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 3.76 (2 H, s), 3.35 - 3.57 (4 H, m), 2.22 (3 H, s), 1.27 (6 H, s)
111	1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-(2-메틸티오)퀴나졸린-2(1H)-온			6			397	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 7.32 - 7.40 (3 H, m), 7.25 - 7.29 (4 H, m), 7.16 - 7.23 (2 H, m), 7.08 (2 H, d, *J*=8.80 Hz), 3.83 (2 H, s), 3.31 (2 H, s), 2.89 - 3.03 (2 H, m), 1.32 (6 H, s)
112	1-(8-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-(2-메틸티오)퀴나졸린-2(1H)-온			6			415	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 7.12 - 7.46 (10 H, m), 3.90 (1 H, s), 3.21 - 3.42 (2 H, m), 2.90 - 3.03 (2 H, m), 1.33 (6 H, s)
113	1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-(2-메틸티오)퀴나졸린-2(1H)-온			6			411	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 7.38 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 7.25 - 7.32 (4 H, m), 7.16 - 7.24 (4 H, m), 7.00 (1 H, d, *J*=8.25 Hz), 3.83 (1 H, s), 3.24 - 3.39 (2 H, m), 2.90 - 3.05 (2 H, m), 2.29 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)
114	1-(5-클로로-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-(2-메틸티오)퀴나졸린-2(1H)-온			6			431	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 7.56 (1 H, d, *J*=2.20 Hz), 7.33 - 7.42 (2 H, m), 7.17 - 7.31 (7 H, m), 3.90 (2 H, s), 3.23 - 3.42 (2 H, m), 2.89 - 3.08 (2 H, m), 1.36 (6 H, s)

[0429]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC (분) 방법 1	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 (CDCl3)
115	1-(4-(2-사클로프로필-2-히드록시에톡시)-3-메틸페닐)-5-메틸피리미딘-2(1H)-온			6			423	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 7.37 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 7.25 - 7.32 (4 H, m), 7.16 - 7.23 (4 H, m), 7.03 (1 H, d, *J*=9.35 Hz), 3.99 - 4.17 (2 H, m), 3.25 - 3.39 (3 H, m), 2.91 - 3.04 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 0.98 - 1.11 (1 H, m), 0.51 - 0.61 (2 H, m), 0.29 - 0.47 (2 H, m)
116	5-(2-클로로프로필)-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)피리미딘-2(1H)-온			6			445	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 7.30 - 7.39 (2 H, m), 7.20 - 7.27 (2 H, m), 7.01 - 7.13 (4 H, m), 6.95 (1 H, dd, *J*=8.52, 2.47 Hz), 3.86 (2 H, s), 3.24 - 3.39 (2 H, m), 2.97 - 3.11 (2 H, m), 1.32 (6 H, s)
117	3-(2-클로로프로페닐)-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)피리딘-2(1H)-온			6			429	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 7.29 - 7.38 (2 H, m), 7.17 - 7.26 (4 H, m), 6.97 - 7.13 (3 H, m), 3.83 (2 H, s), 3.28 - 3.36 (2 H, m), 3.04 (2 H, t, *J*=7.42 Hz), 2.29 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)
118	1-(3-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)벤질)-3-(2-클로로에틸)피리미딘-2(1H)-온			6			443	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.16 - 7.35 (5 H, m), 6.86 - 7.13 (4 H, m), 3.84 (2 H, s), 3.26 - 3.41 (2 H, m), 3.07 (2 H, t, *J*=7.65 Hz), 2.71 (2 H, q, *J*=7.53 Hz), 1.32 - 1.47 (6 H, m), 1.23 (3 H, t, *J*=7.65 Hz)
119	1-(4-(2-사클로프로필-2-히드록시에톡시)-3-메틸페닐)-5-(2-클로로프로페닐)피리딘-2(1H)-온			6			441	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 7.28 - 7.37 (2 H, m), 7.16 - 7.26 (4 H, m), 6.99 - 7.12 (3 H, m), 3.95 - 4.18 (2 H, m), 3.22 - 3.42 (3 H, m), 3.04 (2 H, t, *J*=7.42 Hz), 2.27 (3 H, s), 0.97 - 1.13 (1 H, m), 0.46 - 0.63 (2 H, m), 0.29 - 0.46 (2 H, m)

[0430]

[0431]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC 방법 1 (분)	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 (CDCl3)
120	1-(4-((2-시클로프로필-2-히드록시에톡시)-3-메톡시페닐)-3-((2-플루오로페녹시)메틸)피리딘-2(1H)-온			6			457	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 7.20 - 7.30 (2 H, m), 7.11 - 7.18 (2 H, m), 6.92 - 7.04 (4 H, m), 6.86 (1 H, dd, J=8.52, 2.47 Hz), 3.85 - 4.12 (2 H, m), 3.76 (3 H, s), 3.16 - 3.31 (3 H, m), 2.87 - 3.03 (2 H, m), 0.82 - 1.00 (1 H, m), 0.38 - 0.54 (2 H, m), 0.18 - 0.37 (2 H, m)
121	1-(3-(((5-브로모-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐)-3-(2-(피리딘-2-일)에톡시)피리딘-2(1H)-온			6			426	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.29 (1 H, d, J=4.02 Hz), 7.60 (1 H, td, J=7.65, 1.76 Hz), 7.16 - 7.26 (2 H, m), 6.98 - 7.14 (4 H, m), 6.85 (1 H, d, J=9.03 Hz), 3.66 (2 H, s), 3.29 (2 H, t, J=7.28 Hz), 3.02 (2 H, t, J=7.40 Hz), 2.56 (2 H, q, J=7.53 Hz), 1.18 (6 H, s), 1.05 (3 H, t, J=7.53 Hz)
122	1-(4-히드록시-3-메틸페닐)-3-((3-(트리플루오로메톡시)페닐)티오)피리딘-2(1H)-온			6			395	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.62 (2 H, d, J=8.78 Hz), 7.30 (2 H, d, J=8.03 Hz), 7.16 (1 H, d, J=4.52 Hz), 7.10 (1 H, d, J=2.01 Hz), 6.91 - 7.05 (2 H, m), 6.70 (1 H, d, J=8.53 Hz), 6.22 (1 H, s), 2.21 (3 H, s)
123	1-(3-클로로-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐)-3-((4-플루오로페녹시)메틸)피리딘-2(1H)-온			6			449	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.47 (1 H, d, J=2.47 Hz), 7.21 - 7.32 (4 H, m), 6.97 - 7.04 (3 H, m), 6.93 (1 H, d, J=4.67 Hz), 3.89 (2 H, s), 3.30 (2 H, t, J=7.70 Hz), 2.98 (2 H, t, J=7.84 Hz), 1.40 (6 H, s)

[0432]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC 방법 (분) 방법 1	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 ($CDCl_3$)
124	3-(4-플루오로벤젠티오)-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메틸페닐)피리딘-2(1H)-온			6			429	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.22 - 7.29 (3 H, m), 7.16 - 7.22 (2 H, m), 6.99 (2 H, t, *J*=8.66 Hz), 6.95 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 6.88 (1 H, d, *J*=8.52 Hz), 3.84 (2 H, s), 3.21 - 3.36 (2 H, m), 2.90 - 3.08 (2 H, m), 2.29 (3 H, s), 1.38 (6 H, s)
125	1-(3-에틸-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐)-3-(4-플루오로벤젠티오)피리딘-2(1H)-온			6			443	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.22 - 7.29 (3 H, m), 7.17 - 7.22 (2 H, m), 6.94 - 7.03 (3 H, m), 6.90 (1 H, d, *J*=8.25 Hz), 3.84 (2 H, s), 3.25 - 3.35 (2 H, m), 2.92 - 3.05 (2 H, m), 2.71 (2 H, q), 1.39 (6 H, s), 1.23 (3 H, t, *J*=7.56 Hz)
126	1-(4-(2-시클로프로필-2-히드록시에톡시)-3-메톡시페닐)-3-(4-플루오로벤젠티오)피리딘-2(1H)-온			6			457	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.23 - 7.28 (2 H, m), 6.95 - 7.03 (6 H, m), 6.90 (1 H, dd, *J*=8.52, 2.20 Hz), 4.20 (1 H, dd, *J*=9.62, 2.75 Hz), 4.03 (1 H, dd, *J*=9.62, 8.25 Hz), 3.86 (3 H, s), 3.26 - 3.40 (3 H, m), 2.93 - 3.06 (2 H, m), 0.89 - 1.04 (1 H, m), 0.52 - 0.66 (2 H, m), 0.41 - 0.49 (1 H, m), 0.27 - 0.36 (1 H, m)
127	1-(4-(2-시클로프로필-2-히드록시에톡시)-3-메틸페닐)-3-(4-플루오로벤젠티오)피리딘-2(1H)-온			6			441	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.22 - 7.28 (3 H, m), 7.16 - 7.22 (2 H, m), 6.90 - 7.03 (4 H, m), 4.14 (1 H, dd, *J*=9.35, 3.30 Hz), 4.04 (1 H, dd, *J*=9.35, 7.15 Hz), 3.24 - 3.41 (3 H, m), 2.93 - 3.05 (2 H, m), 2.27 (3 H, s), 0.99 - 1.09 (1 H, m), 0.55 - 0.70 (2 H, m), 0.43 - 0.51 (1 H, m), 0.29 - 0.39 (1 H, m)

[0433]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	티올 성분	방법	수율 (%)	HPLC (분) 방법 1	LC-MS (M+H)	H-NMR 데이타 (CDCl3)
128	 1-[3-클로로-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)벤질]-3-[3-플루오로벤질티오]퀴나졸-2(1H)-온			6			449	1H NMR (500 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 7.47 (1 H, d, *J*=2.75 Hz), 7.21 - 7.34 (3 H, m), 6.88 - 7.10 (5 H, m), 3.89 (2 H, s), 3.27 - 3.37 (2 H, m), 2.97 - 3.06 (2 H, m), 1.40 (6 H, s)
129	 3-[3-플루오로벤질티오]-1-[4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메틸벤질]퀴나졸린-2(1H)-온			6			429	1H NMR (500 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 7.23 - 7.31 (3 H, m), 7.16 - 7.22 (2 H, m), 6.86 - 7.09 (4 H, m), 3.84 (2 H, s), 3.27 - 3.35 (2 H, m), 2.96 - 3.05 (2 H, m), 2.29 (3 H, s), 1.38 (6 H, s)
130	 1-[3-에틸-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)벤질]-3-[3-플루오로벤질티오]퀴나졸린-2(1H)-온			6			443	1H NMR (500 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 7.24 - 7.30 (2 H, m), 7.17 - 7.22 (2 H, m), 6.86 - 7.11 (5 H, m), 3.84 (2 H, s), 3.24 - 3.38 (2 H, m), 2.96 - 3.08 (2 H, m), 2.71 (2 H, q, *J*=7.70 Hz), 1.38 (6 H, s), 1.23 (3 H, t, *J*=7.56 Hz)
131	 3-[3-플루오로벤질티오]-1-[4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메틸벤질]퀴나졸린-2(1H)-온			6			445	1H NMR (500 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 7.20 - 7.38 (2 H, m), 6.83 - 7.14 (7 H, m), 3.86 (5 H, s), 3.23 - 3.40 (2 H, m), 2.93 - 3.10 (2 H, m), 1.36 (6 H, s)
132	 1-[4-(2-시클로프로필-2-히드록시에톡시)-3-메톡시벤질]-3-[3-플루오로벤질티오]퀴나진-2(1H)-온			6			457	1H NMR (500 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 7.24 - 7.31 (2 H, m), 7.07 (1 H, d, *J*=7.42 Hz), 6.96 - 7.04 (4 H, m), 6.87 - 6.96 (2 H, m), 4.20 (1 H, dd, *J*=9.90, 8.25 Hz), 4.03 (1 H, dd, *J*=9.62, 2.75 Hz), 3.86 (5 H, s), 3.26 - 3.43 (3 H, m), 2.96 - 3.06 (2 H, m), 0.91 - 1.03 (1 H, m), 0.52 - 0.68 (2 H, m), 0.41 - 0.50 (1 H, m), 0.26 - 0.35 (1 H, m)

[0434] [표 2]

3-옥사 치환된-1-아릴피라진-2(1H)-온

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	알콜 성분	방법	수율 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR 데이타 ($CDCl_3$)
133	1-(3,4-디메톡시페닐)-3-페녹시프라진-2(1H)-온			1	18	3.71	353	7.27 (m, 5H), 6.93 (m, 5H), 4.55 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.17 (t, J = 7.5 Hz, 2H).
134	3-(4-클로로페네톡시)-1-(3,4-디메톡시페닐)프라진-2(1H)-온			1	26	3.96	387/389	7.25 (m, 4H), 6.92 (m, 5H), 4.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.12 (t, J = 7.2 Hz, 2H).
135	3-(4-클로로벤질옥시)-1-(3,4-디메톡시페닐)프라진-2(1H)-온			1	68	3.83	373/375	7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)
136	3-(3-클로로페네톡시)-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)프라진-2(1H)-온			7			445	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.30 (1 H, s), 7.22 (3 H, d, *J*=4.95 Hz), 6.94 - 7.00 (2 H, m), 6.83 - 6.91 (3 H, m), 4.54 (2 H, t, *J*=7.42 Hz), 3.86 (5 H, s), 3.15 (2 H, t, *J*=7.42 Hz), 1.36 (6 H, s)

[0435]

[0436]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	알콜 성분	방법	수율 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR 데이타 (CDCl3)
137	(R)-3-(4-클로로페녹시)-1-(4-(2-하드록시프로필)-3-메톡시페닐)피리진-2(1H)-온			4		3.59	403/405	7.42 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.80(d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.2 및 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.6 Hz, 1H) 4.25 (m, 1H), 4.05 (dd, J = 3.0 및 9.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (dd, J = 1.0 및 9.6 Hz, 1H), 2.73 (넓은 s, 1H), 1.27 (d, J = 4.3 Hz, 3H).
138	1-(4-(2-하드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)-3-페녹시피리진-2(1H)-온			1	5	3.86	411	7.32 (m, 5H), 7.23 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.55 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 5H), 3.18 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H).
139	3-(4-클로로페녹시)-1-(4-(2-하드록시-2-메틸프로폭시)페닐)피리진-2(1H)-온			7			399	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.23 - 7.38 (4 H, m), 6.95 - 7.05 (4 H, m), 6.84 (2 H, s), 4.51 (2 H, t, J=7.29 Hz), 3.83 (2 H, s), 3.14 (2 H, s), 1.36 (6 H, s)
140	1-(3-클로로-4-(2-하드록시-2-메틸프로폭시)-5-메톡시페닐)-3-(4-클로로-2-플루오로페녹시)피리진-2(1H)-온			7			417	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.25 - 7.30 (2 H, m), 7.21 (1 H, dd, J=11.00, 2.47 Hz), 6.96 - 7.15 (4 H, m), 6.75 - 6.90 (2 H, m), 4.51 (2 H, t, J=7.29 Hz), 3.89 (2 H, s), 3.13 (2 H, t, J=7.15 Hz), 1.38 (6 H, s)
141	1-(3-클로로-4-(2-하드록시-2-메틸프로폭시)-5-메톡시페닐)-3-(4-클로로-2-플루오로페녹시)피리진-2(1H)-온			7			433	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.45 (1 H, d, J=2.75 Hz), 7.22 - 7.35 (3 H, m), 6.94 - 7.07 (3 H, m), 6.75 - 6.88 (2 H, m), 4.51 (2 H, t, J=7.15 Hz), 3.89 (2 H, s), 3.13 (2 H, t, J=7.15 Hz), 1.40 (6 H, s)

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	알콜 성분	방법	수율 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR 데이타 (CDCl3)
142				7			413	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.24 - 7.31 (2 H, m), 7.15 - 7.21 (2 H, m), 6.99 (2 H, t, *J*=8.66 Hz), 6.89 (1 H, d, *J*=7.97 Hz), 6.83 (2 H, s), 4.50 (2 H, t, *J*=7.29 Hz), 3.84 (2 H, s), 3.13 (2 H, t, *J*=7.29 Hz), 2.29 (3 H, s), 1.38 (6 H, s)
143				7			427	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.24 - 7.31 (2 H, m), 7.16 - 7.21 (2 H, m), 6.99 (2 H, t, *J*=8.66 Hz), 6.90 (1 H, d, *J*=9.35 Hz), 6.82 - 6.86 (2 H, m), 4.51 (2 H, t, *J*=7.29 Hz), 3.84 (2 H, s), 3.14 (2 H, t, *J*=7.29 Hz), 2.71 (2 H, q), 1.39 (6 H, s), 1.24 (3 H, t, *J*=7.56 Hz)
144				7			429	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.23 - 7.32 (2 H, m), 6.94 - 7.03 (4 H, m), 6.82 - 6.90 (3 H, m), 4.51 (2 H, t, *J*=7.29 Hz), 3.85 (5 H, s), 3.14 (2 H, t, *J*=7.29 Hz), 1.36 (6 H, s)
145				7			441	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.24 - 7.32 (2 H, m), 6.95 - 7.04 (4 H, m), 6.83 - 6.91 (3 H, m), 4.51 (2 H, t, *J*=7.29 Hz), 4.20 (1 H, dd, *J*=9.76, 2.89 Hz), 4.03 (1 H, dd, *J*=9.90, 8.25 Hz), 3.31 - 3.43 (1 H, m), 3.14 (2 H, t, *J*=7.29 Hz), 0.90 - 1.05 (1 H, m), 0.52 - 0.68 (2 H, m), 0.41 - 0.49 (1 H, m), 0.26 - 0.35 (1 H, m)

[0437]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	알콜 성분	방법	수율 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR 데이타 (CDCl3)
146	1-{4-[2-(시클로프로필-히드록시-메톡시)-3-플루오로페녹시]-2-히드록시-2-메틸-부틸}-3-(4-플루로-벤질)-1H-피리딘-2-온			7			425	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.25 - 7.31 (2 H, m), 7.16 - 7.20 (2 H, m), 6.95 - 7.02 (2 H, m), 6.90 - 6.94 (1 H, m), 6.81 - 6.86 (2 H, m), 4.50 (2 H, t, *J*=7.29 Hz), 4.14 (1 H, dd, *J*=9.35, 3.30 Hz), 4.04 (1 H, dd, *J*=9.35, 7.15 Hz), 3.36 (1 H, dt, *J*=8.45, 3.61 Hz), 3.13 (2 H, t, *J*=7.15 Hz), 2.27 (3 H, s), 0.99 - 1.09 (1 H, m), 0.55 - 0.70 (2 H, m), 0.43 - 0.51 (1 H, m), 0.30 - 0.39 (1 H, m)
147	3-(4-클로로-벤질)-1-{4-(2-히드록시-2-메틸-프로폭시)-3-[1-(3-브로모-4-플루로-페녹시)-시클로프로필-히드록시-메톡시]-페닐}-1H-피리딘-2-온			7			415	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.32 (2 H, d), 7.23 - 7.29 (4 H, m), 7.02 (2 H, d), 6.84 (2 H, s), 4.51 (2 H, t, *J*=7.29 Hz), 3.83 (2 H, s), 3.13 (2 H, t, *J*=7.15 Hz), 1.36 (6 H, s)
148	3-(4-클로로-벤질)-1-{3-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로폭시)-5-[1-(3-브로모-4-플루로-페녹시)-시클로프로필-히드록시-메톡시]-페닐}-1H-피리딘-2-온			7			433	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.18 - 7.31 (5 H, m), 7.03 - 7.15 (2 H, m), 6.75 - 6.89 (2 H, m), 4.51 (2 H, t, *J*=7.15 Hz), 3.89 (2 H, s), 3.13 (2 H, t, *J*=7.15 Hz), 1.38 (6 H, s)
149	1-{3-클로로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로폭시)-5-[1-(3-브로모-4-클로로-페녹시)-시클로프로필-히드록시-메톡시]-페닐}-3-(4-클로로-벤질)-1H-피리딘-2-온			7			449	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.45 (1 H, d, *J*=2.75 Hz), 7.22 - 7.32 (5 H, m), 7.00 (1 H, d, *J*=8.80 Hz), 6.77 - 6.90 (2 H, m), 4.51 (2 H, t, *J*=7.29 Hz), 3.89 (2 H, s), 3.13 (2 H, t, *J*=7.15 Hz), 1.40 (6 H, s)
150	3-(4-클로로-벤질)-1-{4-(2-히드록시-2-메틸-프로폭시)-3-[1-(3-브로모-4-메틸-페녹시)-시클로프로필-히드록시-메톡시]-페닐}-1H-피리딘-2-온			7			429	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.23 - 7.30 (4 H, m), 7.14 - 7.20 (2 H, m), 6.88 (1 H, d, *J*=8.25 Hz), 6.83 (2 H, s), 4.51 (2 H, t, *J*=7.15 Hz), 3.84 (2 H, s), 3.13 (2 H, t, *J*=7.15 Hz), 2.29 (3 H, s), 1.38 (6 H, s)

[0438]

실시예 번호	구조	아날린/브로마이드 성분	알콜 성분	방법	수율 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR 데이타 (CDCl3)
151	3-(4-클로로페녹시)-1-(4-(3-에톡시-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐)피리진-2(1H)-온			7			443	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.23 - 7.29 (4 H, m), 7.16 - 7.21 (2 H, m), 6.90 (1 H, d, *J*=9.35 Hz), 6.84 (2 H, q, *J*=4.49 Hz), 4.51 (2 H, t, *J*=7.29 Hz), 3.84 (2 H, s), 3.13 (2 H, t, *J*=7.29 Hz), 2.71 (2 H, q, *J*=7.51 Hz), 1.39 (6 H, s), 1.23 (3 H, t, *J*=7.56 Hz)
152	3-(4-클로로페녹시)-1-(4-(3-브로모-4-메톡시벤질옥시)-3-메톡시페닐)피리진-2(1H)-온			7			445	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.18 - 7.33 (4 H, m), 6.93 - 7.04 (2 H, m), 6.79 - 6.91 (3 H, m), 4.51 (2 H, t, *J*=7.15 Hz), 3.85 (5 H, s), 3.14 (2 H, t, *J*=7.29 Hz), 1.36 (6 H, s)
153	3-(4-클로로페녹시)-1-(4-(2-시클로프로필-2-히드록시에톡시)-3-메틸페닐)피리진-2(1H)-온			7			441	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.23 - 7.29 (4 H, m), 7.16 - 7.20 (2 H, m), 6.92 (1 H, d), 6.80 - 6.85 (2 H, m), 4.51 (2 H, t, *J*=7.29 Hz), 4.14 (1 H, dd, *J*=9.35, 3.57 Hz), 4.04 (1 H, dd, *J*=9.35, 7.15 Hz), 3.31 - 3.42 (1 H, m), 3.13 (2 H, t, *J*=7.29 Hz), 2.27 (3 H, s), 0.97 - 1.11 (1 H, m), 0.55 - 0.70 (2 H, m), 0.42 - 0.51 (1 H, m), 0.30 - 0.40 (1 H, m)
154	3-(4-클로로페녹시)-1-(4-(2-시클로프로필-2-히드록시에톡시)-3-메톡시벤질)피리진-2(1H)-온			7			457	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.23 - 7.29 (4 H, m), 7.01 (1 H, d, *J*=8.80 Hz), 6.97 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 6.82 - 6.91 (3 H, m), 4.51 (2 H, t, *J*=7.15 Hz), 4.20 (1 H, dd, *J*=9.76, 2.89 Hz), 4.03 (1 H, dd, *J*=9.62, 8.25 Hz), 3.86 (3 H, s), 3.30 - 3.41 (1 H, m), 3.14 (2 H, t, *J*=7.15 Hz), 0.89 - 1.04 (1 H, m), 0.52 - 0.68 (2 H, m), 0.42 - 0.50 (1 H, m), 0.25 - 0.37 (1 H, m)

[0439]

[0440]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	알콜 성분	방법	수율 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR 데이타 (CDCl3)
155	 3-(3-클로로페닐)-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메틸페닐)피리딘-2(1H)-온			7			429	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.30 (1 H, s), 7.16 - 7.25 (5 H, m), 6.89 (1 H, d, *J*=8.52 Hz), 6.83 (2 H, s), 4.53 (2 H, t, *J*=7.42 Hz), 3.84 (2 H, s), 3.14 (2 H, t, *J*=7.29 Hz), 2.29 (3 H, s), 1.38 (6 H, s)
156	 3-(3-클로로페닐)-1-(3-에틸-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐)피리딘-2(1H)-온			7			443	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.30 (1 H, s), 7.16 - 7.25 (5 H, m), 6.90 (1 H, d, *J*=9.35 Hz), 6.82 - 6.87 (2 H, m), 4.53 (2 H, t, *J*=7.42 Hz), 3.84 (2 H, s), 3.15 (2 H, t, *J*=7.29 Hz), 2.65 - 2.76 (2 H, m), 1.38 (6 H, s), 1.24 (3 H, t, *J*=7.56 Hz)

[0441] [표 3]

3-치환된-1-헤테로아릴피라진-2(1H)-온

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	알콜 성분	방법	수율 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR 데이타 (CDCl3)
157	1-(6-(2-하드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-3-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐티오)피라진-2(1H)-온			8			438	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.41 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 8.09 (1 H, dd, *J*=9.07, 2.75 Hz), 7.72 - 7.79 (4 H, m), 7.35 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 7.24 (1 H, d, *J*=9.07 Hz), 7.19 (1 H, d, *J*=4.67 Hz), 4.25 (2 H, s), 1.33 (6 H, s).

[0442]

[0443]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	알콜 성분	방법	수율 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR 데이타 (CDCl3)
158	1-{6-[6-(히드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-3-일]-3-(4-트리플루오로메톡시)피리진-2(1H)-온			8			454	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.25 (1 H, d, J=2.47 Hz), 7.84 (1 H, dd, J=8.80, 2.75 Hz), 7.63 - 7.69 (2 H, m), 7.37 (2 H, d, J=7.97 Hz), 7.31 (1 H, d, J=4.40 Hz), 7.17 (1 H, d, J=4.67 Hz), 7.00 (1 H, d, J=8.80 Hz), 4.19 (2 H, s), 1.31 (6 H, s)
159	1-{6-[6-(히드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-3-일]-3-(메틸티오)피리진-2(1H)-온			8			398	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.23 (1 H, d, J=2.64 Hz), 7.80 (1 H, dd, J=8.90, 2.75 Hz), 7.39 (1 H, d, J=4.39 Hz), 7.15 - 7.33 (6 H, m), 6.98 (1 H, d, J=8.79 Hz), 4.18 (2 H, s), 3.30 - 3.38 (2 H, m), 2.91 - 3.08 (2 H, m), 1.31 (6 H, s)
160	3-(6-플루오로피네틸티오)-1-(6-(히드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-3-일)피리진-2(1H)-온			8			416	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.22 (1 H, d, J=2.64 Hz), 7.80 (1 H, dd, J=8.90, 2.75 Hz), 7.37 (1 H, d, J=4.61 Hz), 7.28 - 7.35 (1 H, m), 7.17 - 7.28 (2 H, m), 6.88 - 7.16 (3 H, m), 4.18 (1 H, s), 3.25 - 3.43 (2 H, m), 3.04 (2 H, t, J=7.47 Hz), 1.30 (6 H, s)
161	3-(3-플루오로피네틸티오)-1-(6-(히드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-3-일)피리진-2(1H)-온			8			416	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.23 (1 H, d, J=2.64 Hz), 7.80 (1 H, dd, J=8.90, 2.75 Hz), 7.40 (1 H, d, J=4.61 Hz), 7.23 - 7.34 (2 H, m), 6.89 - 7.14 (4 H, m), 4.18 (1 H, s), 3.29 - 3.40 (2 H, m), 2.95 - 3.06 (2 H, m), 1.30 (6 H, s)
162	3-(4-플루오로페네틸티오)-1-(6-(히드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-3-일)피리진-2(1H)-온			8			416	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.15 (1 H, d, J=2.42 Hz), 7.73 (1 H, dd, J=8.90, 2.75 Hz), 7.31 (1 H, d, J=4.39 Hz), 7.15 - 7.26 (3 H, m), 6.85 - 7.00 (3 H, m), 4.10 (2 H, s), 3.22 - 3.29 (2 H, m), 2.89 (2 H, t, J=7.58 Hz), 1.23 (6 H, s)

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	알콜 성분	방법	수율 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR 데이타 (CDCl3)
163	 1-(6-(2-하드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-3-일)-3-(2-에틸티오피리진-2일)-우			8			399	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.40 - 8.54 (1 H, m), 8.22 (1 H, d, *J*=2.20 Hz), 7.72 - 7.86 (2 H, m), 7.35 - 7.44 (2 H, m), 7.23 - 7.32 (2 H, m), 6.98 (1 H, d, *J*=9.01 Hz), 4.18 (2 H, s), 3.47 (2 H, t, *J*=7.36 Hz), 3.19 (2 H, t, *J*=7.36 Hz), 1.30 (6 H, s)
164	 1-(6-(2-하드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-3-일)-3-(4-(트리플루오로메틸티오)피리진-2일)-우			8			472	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.11 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 7.89 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 7.71 (4 H, s), 7.16 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 6.95 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 4.30 (2 H, s), 1.38 (6 H, s)
165	 1-(5-클로로-6-(2-하드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-3-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)피리진-2(1H)-온			8			488	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.10 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 7.88 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 7.61 (2 H, d, *J*=8.80 Hz), 7.30 (2 H, d, *J*=7.97 Hz), 7.16 (1 H, d, *J*=4.67 Hz), 6.94 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 4.30 (2 H, s), 1.38 (6 H, s)
166	 1-(5-클로로-6-(2-하드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-3-일)-3-(페네틸티오)피리진-2(1H)-온			8			432	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.09 (1 H, d, *J*=2.42 Hz), 7.86 (1 H, d, *J*=2.64 Hz), 7.21 - 7.37 (6 H, m), 6.91 (1 H, d, *J*=4.39 Hz), 4.29 (2 H, s), 3.28 - 3.43 (2 H, m), 2.94 - 3.09 (2 H, m), 1.37 (6 H, s)
167	 1-(5-클로로-6-(2-하드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-3-일)-3-(2-플루오로페네틸티오)피리진-2(1H)-온			8			450	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.08 (1 H, d, *J*=2.42 Hz), 7.86 (1 H, d, *J*=2.42 Hz), 7.16 - 7.33 (3 H, m), 6.98 - 7.13 (2 H, m), 6.90 (1 H, d, *J*=4.61 Hz), 4.29 (2 H, s), 3.29 - 3.41 (2 H, m), 3.07 (2 H, t, *J*=7.69 Hz), 1.37 (6 H, s)

[0444]

[0445]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	알콜 성분	방법	수율 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR 데이터 (CDCl3)
168	 1-(5-클로로-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-3-일)-3-(3-플루오로벤질티오)피리진-2(1H)-온			8			450	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.09 (1 H, d, *J*=2.20 Hz), 7.86 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 7.26 - 7.34 (2 H, m), 7.06 (1 H, d, *J*=7.70 Hz), 6.98 - 7.03 (1 H, m), 6.89 - 6.97 (2 H, m), 4.29 (2 H, s), 3.27 - 3.40 (2 H, m), 2.94 - 3.10 (2 H, m), 1.37 (6 H, s)
168	 1-(5-클로로-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-3-일)-3-(4-플루오로벤질티오)피리진-2(1H)-온			8			450	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.08 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 7.86 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 7.30 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 7.21 - 7.25 (2 H, m), 7.00 (2 H, t, *J*=8.66 Hz), 6.91 (1 H, d, *J*=4.67 Hz), 4.29 (2 H, s), 3.23 - 3.39 (2 H, m), 2.91 - 3.05 (2 H, m), 1.37 (6 H, s)
169	 1-(5-클로로-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-3-일)-3-(2-(피리딘-2-일)에틸티오)피리진-2(1H)-온			8			433	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.57 (1 H, d, *J*=3.85 Hz), 8.08 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 7.85 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 7.63 (1 H, td, *J*=7.63, 1.79 Hz), 7.31 (1 H, d, *J*=4.67 Hz), 7.24 (1 H, d, *J*=7.70 Hz), 7.11 - 7.18 (1 H, m), 6.90 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 4.29 (2 H, s), 3.45 - 3.59 (2 H, m), 3.22 (2 H, t, *J*=7.42 Hz), 1.37 (6 H, s)
170	 1-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-5-메틸피리딘-3-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)벤질티오)피리진-2(1H)-온			8			452	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.00 (1 H, d, *J*=2.75 Hz), 7.67 - 7.76 (4 H, m), 7.60 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 7.14 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 6.96 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 4.28 (2 H, s), 2.30 (3 H, s), 1.36 (6 H, s)

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	알콜 성분	방법	수율 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR 데이타 (CDCl3)
171	1-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-5-메틸피리딘-3-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-2(1H)-온			8			468	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.00 (1 H, d, *J*=2.75 Hz), 7.57 - 7.65 (3 H, m), 7.29 (2 H, d, *J*=7.97 Hz), 7.14 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 6.94 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 4.28 (2 H, s), 2.29 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)
172	1-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-5-메틸피리딘-3-일)-3-(페닐티오)피리딘-2(1H)-온			8			412	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.98 (1 H, d, *J*=2.20 Hz), 7.58 (1 H, d, *J*=1.65 Hz), 7.27 - 7.36 (5 H, m), 7.21 - 7.25 (1 H, m), 6.91 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 4.27 (2 H, s), 3.27 - 3.40 (2 H, m), 2.95 - 3.11 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)
173	3-(2-플루오로벤질티오)-1-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-5-메틸피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온			8			430	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.98 (1 H, d, *J*=2.75 Hz), 7.58 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 7.27 - 7.33 (2 H, m), 7.18 - 7.24 (1 H, m), 7.00 - 7.12 (2 H, m), 6.91 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 4.27 (2 H, s), 3.29 - 3.41 (2 H, m), 3.07 (2 H, t, *J*=7.70 Hz), 2.28 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)
174	3-(3-플루오로벤질티오)-1-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-5-메틸피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온			8			430	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.98 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 7.58 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 7.27 - 7.32 (1 H, m), 7.26 (1 H, d, *J*=7.70 Hz), 7.06 (1 H, d, *J*=7.70 Hz), 6.98 - 7.04 (1 H, m), 6.89 - 6.95 (2 H, m), 4.27 (2 H, s), 3.25 - 3.38 (2 H, m), 2.94 - 3.08 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)

[0446]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	알콜 성분	방법	수율 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR 데이타 (CDCl3)
175	 3-(4-플루오로벤질티오)-1-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-5-메틸피리딘-3-일)피리진-2(1H)-온			8			430	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.98 (1 H, d, *J*=2.75 Hz), 7.58 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 7.28 (1 H, d, *J*=4.67 Hz), 7.21 - 7.25 (2 H, m), 7.00 (2 H, t, *J*=8.66 Hz), 6.91 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 4.27 (2 H, s), 3.22 - 3.38 (2 H, m), 2.92 - 3.07 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)
176	 1-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-5-메틸피리딘-3-일)-3-(2-(피리딘-2-일)에틸티오)피리진-2(1H)-온			8			413	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.57 (1 H, d, *J*=3.85 Hz), 7.97 (1 H, d, *J*=2.20 Hz), 7.62 (1 H, td, *J*=7.63, 1.79 Hz), 7.57 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 7.29 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 7.24 (1 H, d, *J*=7.97 Hz), 7.15 (1 H, dd, *J*=6.60, 4.95 Hz), 6.90 (1 H, d, *J*=4.67 Hz), 4.27 (2 H, s), 3.51 (2 H, t, *J*=7.42 Hz), 3.22 (2 H, t, *J*=7.42 Hz), 2.27 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)
177	 1-(2-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-(메틸티오)-5-(3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-옥소피리진-1(2H)-일)페닐)-2-(1H)-온			6			518	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) d ppm 8.08 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 7.93 (1 H, d, *J*=8.80 Hz), 7.65 - 7.74 (3 H, m), 7.43 (1 H, d, *J*=4.67 Hz), 7.38 (2 H, d, *J*=7.97 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 6.98 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 4.31 (2 H, s), 2.66 (3 H, d, *J*=1.10 Hz), 1.34 (6 H, s)
178	 1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-4-메틸-6-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1(2H)-일)퀴놀린-2-(1H)-온			6			518	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.09 (1 H, d, *J*=9.35 Hz), 7.96 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 7.64 - 7.75 (3 H, m), 7.29 - 7.49 (3 H, m), 7.21 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 6.69 (1 H, s), 4.38 - 4.58 (2 H, m), 2.54 (3 H, s), 1.28 (6 H, s)

[0447]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	알콜 성분	방법	수율 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR 데이타 (CDCl3)
179	1-(2-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페놀란-6-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)벤닐)-2(1H)-온			6			504	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.21 (1 H, d, J=8.80 Hz), 7.90 - 7.98 (2 H, m), 7.73 (1 H, dd, J=8.80, 2.47 Hz), 7.67 (2 H, d), 7.35 - 7.42 (3 H, m), 7.21 (1 H, d, J=4.40 Hz), 7.11 (1 H, d, J=9.07 Hz), 4.34 (2 H, s), 1.35 (6 H, s).
180	1-(2-(2-히드록시-2-메틸프로필)-6-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메톡시)벤닐)-2(1H)-일)퍼놀란-2(1H)-온			6			504	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.08 (1 H, d, J=9.35 Hz), 7.97 (1 H, d, J=9.35 Hz), 7.84 (1 H, d, J=2.47 Hz), 7.63 - 7.73 (3 H, m), 7.31 - 7.42 (3 H, m), 7.20 (1 H, d, J=4.40 Hz), 6.78 (1 H, d, J=9.35 Hz), 4.50 (2 H, br. s.), 1.29 (6 H, s).
181	1-(2-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-메틸퀴놀린-6-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)벤닐)-2(1H)-온			6			502	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.89 - 8.00 (2 H, m), 7.68 - 7.79 (4 H, m), 7.64 (1 H, dd, J=8.79, 2.42 Hz), 7.19 (1 H, d, J=4.39 Hz), 7.11 (1 H, d, J=4.39 Hz), 6.92 (1 H, d, J=0.88 Hz), 4.41 (2 H, s), 2.64 (3 H, s), 1.36 (6 H, s)
182	1-(2-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)퍼놀란-6-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)벤닐)-2(1H)-온			6			488	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.06 (1 H, d, J=8.79 Hz), 7.94 (1 H, d, J=9.01 Hz), 7.85 (1 H, d, J=2.42 Hz), 7.64 - 7.78 (5 H, m), 7.18 (1 H, d, J=4.61 Hz), 7.11 (1 H, d, J=4.39 Hz), 7.06 (1 H, d, J=9.01 Hz), 4.43 (2 H, s), 1.38 (6 H, s)
183	1-(2-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)퍼놀란-6-일)-3-(4-메틸벤조[d]티아졸-2(3H)-온			6			448	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.04 (1 H, d, J=8.78 Hz), 7.92 (1 H, d, J=9.04 Hz), 7.83 (1 H, d, J=2.51 Hz), 7.65 (1 H, dd, J=8.91, 2.38 Hz), 7.28 - 7.36 (5 H, m), 7.20 - 7.28 (1 H, m), 7.02 - 7.09 (2 H, m), 4.42 (2 H, s), 3.28 - 3.44 (2 H, m), 2.93 - 3.12 (2 H, m), 1.37 (6 H, s)

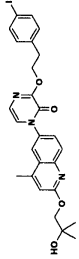
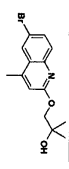
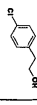
[0448]

[0449]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	알콜 성분	방법	수율 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR 데이타 (CDCl3)
184	1-(2-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-메틸퀴놀린-6-일)-3-(메틸티오)피리진-2(1H)-온			6			462	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.88 - 7.98 (2 H, m), 7.62 (1 H, dd, *J*=8.91, 2.38 Hz), 7.20 - 7.37 (6 H, m), 7.07 (1 H, d, *J*=4.27 Hz), 6.90 (1 H, s), 4.40 (2 H, s), 3.30 - 3.39 (2 H, m), 2.98 - 3.12 (2 H, m), 2.63 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)
185	3-(4-플루오로페네틸티오)-1-(2-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)퀴놀린-6-일)피리진-2(1H)-온			6			466	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.04 (1 H, d, *J*=8.80 Hz), 7.92 (1 H, d, *J*=9.07 Hz), 7.83 (1 H, d, *J*=2.20 Hz), 7.65 (1 H, dd, *J*=8.94, 2.34 Hz), 7.32 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 7.23 - 7.30 (2 H, m), 6.92 - 7.12 (4 H, m), 4.42 (2 H, s), 3.43 - 3.57 (2 H, m), 3.25 - 3.33 (2 H, m), 2.91 - 3.08 (2 H, m), 1.37 (6 H, s)
186	3-(4-플루오로페네틸티오)-1-(2-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-메틸퀴놀린-6-일)피리진-2(1H)-온			6			480	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.88 - 7.97 (2 H, m), 7.62 (1 H, dd, *J*=8.80, 2.47 Hz), 7.33 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 7.23 - 7.29 (2 H, m), 7.07 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 7.01 (2 H, t, *J*=8.66 Hz), 6.90 (1 H, s), 4.40 (2 H, s), 3.27 - 3.38 (2 H, m), 2.95 - 3.08 (2 H, m), 2.63 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)
187	3-(3-플루오로페네틸티오)-1-(2-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)퀴놀린-6-일)피리진-2(1H)-온						466	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.04 (1 H, d, *J*=8.80 Hz), 7.92 (1 H, d, *J*=9.07 Hz), 7.83 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 7.65 (1 H, dd, *J*=8.80, 2.47 Hz), 7.34 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 7.27 - 7.31 (1 H, m), 6.99 - 7.10 (4 H, m), 6.89 - 6.97 (1 H, m), 4.42 (2 H, s), 3.30 - 3.38 (2 H, m), 2.98 - 3.08 (2 H, m), 1.37 (6 H, s)

[0450]

실시예 번호	구조	아닐린/브로마이드 성분	알콜 성분	방법	수율 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR 데이타 ($CDCl_3$)
188	 3-(3-플루오로페네틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-메틸퀴놀린-2(1H)-온			6			480	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.95 (1 H, d, *J*=2.20 Hz), 7.91 (1 H, d, *J*=8.80 Hz), 7.62 (1 H, dd, *J*=8.94, 2.34 Hz), 7.34 (1 H, d, *J*=4.67 Hz), 7.28 (1 H, dd, *J*=7.97, 1.92 Hz), 7.00 - 7.10 (3 H, m), 6.89 - 6.97 (2 H, m), 4.40 (2 H, s), 3.28 - 3.41 (2 H, m), 2.97 - 3.10 (2 H, m), 2.63 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)
189	 1-(1-(2-(트리플루오로메톡시)-4-(2-메틸프로폭시)페닐)-5-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)퀴놀린-2(1H)-온			6			477	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.28 (1 H, s), 7.70 - 7.80 (2 H, m), 7.55 - 7.61 (2 H, m), 7.25 - 7.32 (4 H, m), 7.11 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 4.19 (2 H, s), 1.14 (6 H, s)
190	 1-(3-(2-히드록시-2-메틸프로필)-2-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)티오)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올			6			477	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.30 (1 H, s), 7.76 - 7.85 (2 H, m), 7.65 - 7.71 (2 H, m), 7.34 - 7.42 (3 H, m), 7.20 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 4.29 (2 H, s), 1.24 (6 H, s)
191	 3-(4-클로로페네틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)퀴놀린-6-일)피라진-2(1H)-온			7			466	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.04 (1 H, d, *J*=8.80 Hz), 7.92 (1 H, d, *J*=8.80 Hz), 7.80 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 7.64 (1 H, dd, *J*=8.94, 2.34 Hz), 7.23 - 7.30 (4 H, m), 7.04 (1 H, d, *J*=8.80 Hz), 6.95 (1 H, d, *J*=4.67 Hz), 6.90 (1 H, d, *J*=4.67 Hz), 4.54 (2 H, t, *J*=7.15 Hz), 4.42 (2 H, s), 3.15 (2 H, t, *J*=7.29 Hz), 1.37 (6 H, s)

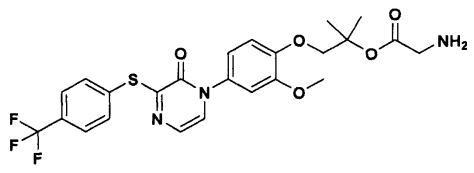
실시예 번호	구조	아릴할라이드 성분	알콜 성분	방법	수율 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR 데이타 (CDCl3)
192	 3-(4-클로로페녹시)-1-(2-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-메틸퀴놀린-6-일)피리진-2(1H)-온			7			480	1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.88 - 7.95 (2 H, m), 7.61 (1 H, dd, J=8.80, 2.47 Hz), 7.27 - 7.30 (4 H, m), 6.96 (1 H, d, J=4.67 Hz), 6.90 (2 H, d, J=4.67 Hz), 4.54 (2 H, t, J=7.15 Hz), 4.40 (2 H, s), 3.15 (2 H, t, J=7.15 Hz), 2.62 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)

[0451]

[0452] 전구약물은 용해도 및 노출을 개선시키기 위해 선별된 2급 및 3급 알콜로 제조하였다. 3급 알콜의 글리신 에스테르를 제외한 모든 아미노산 에스테르를 제조하는데 사용되는 표준 조건을 실시예 193에 예시하였다. 3급 알콜의 글리신 에스테르의 제조는 실시예 202에 예시하였다. 포스페이트 에스테르 전구약물의 제조는 실시예 204에 예시하였다.

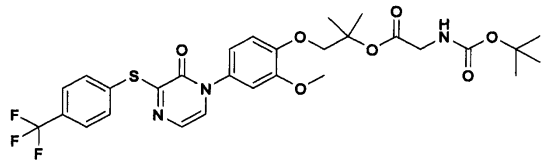
[0453] 실시예 193

[0454] 1-(2-메톡시-4-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐티오)피라진-1(2H)-일)페녹시)-2-메틸프로판-2-일 2-아미노아세테이트



[0455]

[0456] 부분 A. 1-(2-메톡시-4-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐티오)피라진-1(2H)-일)페녹시)-2-메틸프로판-2-일 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)아세테이트



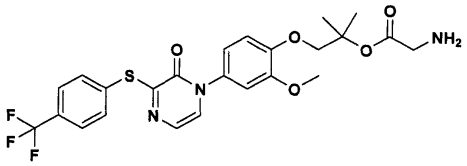
[0457]

[0458] 42℃의 CH_2Cl_2 (60 mL) 중 실시예 36에서 제조된 알콜 (3.0 g, 6.4 mmol), 4-피롤리디노피리딘 (0.95 g, 6.4 mmol) 및 BOC-글리신 (3.4 g, 19 mmol)의 교반 현탁액에 N,N'-디이소프로필카르보디이미드 (3.0 mL, 19 mmol)를 3.5시간에 걸쳐 첨가하였다. 2.5시간 동안 환류하에 교반한 후, HPLC 분석은 알콜이 여전히 25% 남아있음을 나타내었다. 추가량의 BOC-글리신 (3.4 g, 19 mmol)을 첨가한 다음 추가량의 N,N'-디이소프로필카르보디이미드 (3.0 mL, 19 mmol)를 3.5시간에 걸쳐 천천히 첨가한 후, HPLC 분석은 알콜이 < 5% 남아있음을 나타내었다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 히드라진 일수화물 (18 mL, 370 mmol)을 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 여과하였다. 여과물을 냉각된 1 M HCl (3 x 20 mL) 및 냉각된 2% $NaHCO_3$ (3 x 20 mL)으로 순차적으로 세척한 후 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 조 생성물을 5.6 g 수득하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카 겔 230-400 메쉬, 구배 용리: 47분에 걸쳐 0 → 60% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적하는 에스테르를 수득하였다 (3.9 g, 88% 수율).

HPLC 4.42 분 LC MS (M+1 = 624), H-NMR ($CDCl_3$) 7.72 (m, 4H), 7.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.5 및 8.3 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.45 (s, 9H).

[0459]

[0460] 부분 B. 1-(2-메톡시-4-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐티오)피라진-1(2H)-일)페녹시)-2-메틸프로판-2-일 2-아미노아세테이트



[0461]

[0462] 부분 A에 기재된 BOC된 글리시네이트 에스테르 (3.9 g, 6.2 mmol)를 1:2의 TFA/CH_2Cl_2 (145 mL)로 실온에서 25분 동안 처리하였다. 진공하에 휘발성 물질을 제거한 후, 잔류 TFA를 CH_2Cl_2 (3 x 8 mL)와 함께 공-증발시켜 제거하고 진공하에 20분 동안 건조시켰다. CH_2Cl_2 (70 mL) 중에 용해시킨 다음, 상기 용액을 냉각된 5% $NaHCO_3$ (3 x 30 mL)으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축시켜 조 생성물을 3.3 g 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (120 g 실리카 겔, 24분에 걸쳐 0 → 5% MeOH/CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 목적하는 유리 아민을 수득하였다 (2.5 g, 77% 수율).

HPLC 3.72 분 . LC MS 2.18 분 (M+1 = 524), H-NMR ($CDCl_3$) 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.4 및 8.5 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.54 (넓은 s, 2H).

[0463]

[0464] 실시예 194 내지 201

[0465] 실시예 194 내지 201은 실시예 193과 유사한 방식으로 적절한 알콜 및 BOC 글리신을 사용한 다음 TFA에 의해 BOC 기를 제거하여 제조하였다.

[0466] [표 4]

글리신 전구약물 에스테르

실시예 번호	실시예 번호_의 글리신 에스테르	HPLC (방법1)	LC MS	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)
194	38	3.86	540	7.55 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.2 및 8.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 1.50 (s, 6H).
195	32	3.59	470	7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.3 및 8.5 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.50 (s, 6H).
196	50	3.78	484	7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.2 및 8.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.63 (q, H = 7.7 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.19 (t, J = 7.7 Hz, 3H).
197	65		482	7.25-7.09 (m, 8H), 6.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.30 (2, 2H), 3.23 (dd, J = 7.2, 9.8 Hz, 2H), 2.94 (dd, J = 7.2 및 8.2 Hz, 2H), 2.58 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
198	87		524	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.40 (2 H, br. s.), 7.59 (2 H, d, *J*=8.78 Hz), 7.28 (2 H, d, *J*=8.03 Hz), 7.09 - 7.23 (3 H, m), 6.97 (2 H, d, *J*=4.27 Hz), 4.22 (2 H, br. s.), 3.79 (2 H, br. s.), 2.27 (3 H, s), 1.62 (6 H, s)
199	88		544	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_3) δ ppm 7.65 (2 H, d, *J*=9.07 Hz), 7.61 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 7.34 - 7.43 (3 H, m), 7.23 - 7.29 (2 H, m), 7.16 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 4.38 (2 H, s), 3.75 (2 H, s), 1.68 (6 H, s)
200	123		486	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_3) δ ppm 7.38 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 7.29 (2 H, dd, *J*=8.52, 5.50 Hz), 7.19 - 7.25 (3 H, m), 6.98 - 7.05 (3 H, m), 4.29 (2 H, s), 3.74 (2 H, s), 3.31 - 3.35 (2 H, m), 2.98 (2 H, t, *J*=7.56 Hz), 2.28 (3 H, s), 1.67 (6 H, s)
201	113		468	1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_3) δ ppm 7.39 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 7.25 - 7.31 (4 H, m), 7.17 - 7.25 (4 H, m), 7.03 (1 H, d, *J*=8.25 Hz), 4.28 (2 H, s), 3.74 (2 H, s), 3.24 - 3.39 (2 H, m), 2.91 - 3.04 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 1.67 (6 H, s)

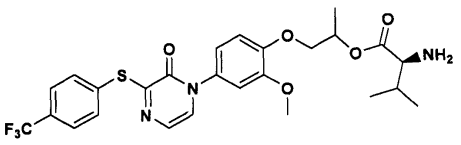
[0467]

[0468] 필요한 경우, 아미노산 전구약물 에스테르를 상응하는 HCl 염으로 전환시킬 수 있다. 예를 들어, CH_2Cl_2 (10 mL) 및 MeOH (1 mL) 중에 화합물 (0.655 mg, 1.36 mmol)을 용해시키고 -30℃로 냉각시켜 실시예 197의 HCl 염을 제조하였다. 에테르 중의 1 N HCl (2.3 mL, 1.7 당량)을 교반하면서 첨가하였다. 진공하에 증발시켜 목적하는 염 (0.71 g)을 수득하였다. LC MS는 유리 염기와 동일하였다.

[0469] H-NMR (CD_3OD) 7.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.13 (m, 4H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.23 (dd, J = 7.4, 15.4 Hz, 2H), 2.90 (dd, J = 8.0 및 15.4 Hz, 2H), 2.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0470] 실시예 202

[0471] 1-(2-메톡시-4-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐티오)피라진-1(2H)-일)페녹시)프로판-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트

[0472] 

[0473] 실온의 CH_2Cl_2 18 mL 중 실시예 71에 기재된 알콜 (0.882 g, 1.949 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (0.714 g, 5.85 mmol) 및 N-(t-부톡시카르보닐)-L-발린 (1.271 g, 5.85 mmol)의 교반 혼합물에 WSC (1.121 g, 5.85 mmol)를 첨가하였다. 주변 온도에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 분별 깔때기로 이동시키고 냉각된 5% H_2SO_4 (3x), 5% Na_2CO_3 (2x) 및 물로 세척한 다음 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 BOC 아민으로서의 조 생성물을 1.03 g 수득하였다. 상기 조 생성물을 1:2의 TFA/CH_2Cl_2 혼합물 (18 mL) 중에 용해시켰다. 15분 동안 교반한 후, 용매를 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2와 함께 분별 깔때기로 이동시키고, 냉각된 5% Na_2CO_3으로 세척하고 (2x), $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 용매를 증발시킨 후에 조 생성물을 790 mg 수득하였다. 상기 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (80 g 실리카 겔, 구배 용리: 24분에 걸쳐 1 → 8% MeOH/CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 목적하는 발린 에스테르를 유리 염기로 수득하였다 (0.69 g, 64% 수율).

[0474] HPLC (방법 1) 3.84 분. LC MS 2.26 분 (M+1 = 552), H-NMR ($CDCl_3$) 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.4 및 8.5 Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.86 (d, 3H), 3.30 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz), 0.98 (m, 3H), 0.92 (m, 3H).

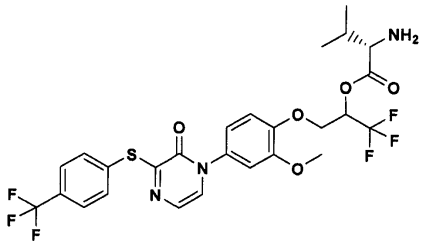
[0475] CH_2Cl_2 (9 mL) 중에 상기 화합물을 용해시켜 실시예 176의 HCl 염을 제조하였다. 상기 용액을 -30℃로 냉각시킨 후, 에테르 중의 1 N HCl (2.85 mL, 1.7 당량)을 교반하면서 첨가하였다. 황색 침전물을 수집한 다음 건조시켜 HCl 염 (0.74 g)을 수득하였다.

[0476] LC MS는 유리 염기와 동일하였다.

[0477] H-NMR ($CDCl_3$) 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (m, 4H), 7.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 2.4 및 8.5 Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.86 (d, 3H), 3.33 (s, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz), 1.12 (m, 6H).

[0478] 실시예 203

[0479] (2S)-1,1,1-트리플루오로-3-(2-메톡시-4-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐티오)피라진-1(2H)-일)페녹시)프로판-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트

[0480] 

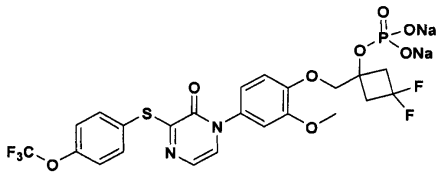
[0481] 실시예 202에 기재된 것과 유사한 방식으로, 실시예 74에 기재된 알콜의 발린 에스테르를 제조하였다.

[0482] t = 2.35분에서 LC MS (M+1 = 606). 페노메넥스 S5 C18 4.6 X 30 mm 컬럼/분 당 5 mL로 2분 동안 90:10:0.1 → 10:90:0.1의 물-MeOH-TFA 구배 및 최종 구배로 1분 동안 유지.

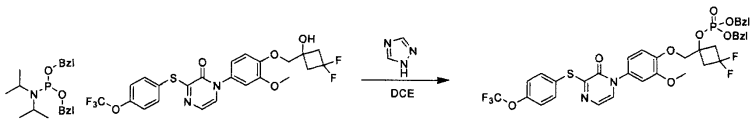
[0483] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.97 (dd, *J*=35.13, 6.92 Hz, 6 H), 1.97 - 2.20 (m, 1 H), 3.42 (d, *J*=4.78 Hz, 1 H), 3.86 (s, 4 H), 4.26 - 4.36 (m, 1 H), 4.44 (dd, *J*=11.08, 3.53 Hz, 1 H), 5.73 - 5.87 (m, 1 H), 6.91 (dd, *J*=8.56, 2.27 Hz, 1 H), 6.97 - 7.06 (m, 2 H), 7.13 (d, *J*=4.53 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.66 - 7.77 (m, 4 H).

[0484] 실시예 204

[0485] 나트륨 3,3-디플루오로-1-((2-메톡시-4-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐티오)피라진-1(2H)-일)페녹시)메틸)시클로부틸 포스페이트

[0486] 

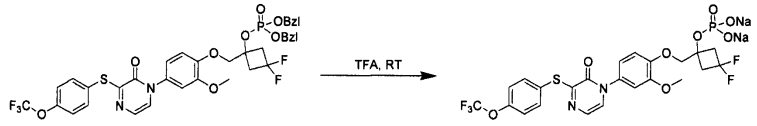
[0487] 부분 A. 디벤질 3,3-디플루오로-1-((2-메톡시-4-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐티오)피라진-1(2H)-일)페녹시)메틸)시클로부틸 포스페이트

[0488] 

[0489] DCE (20 mL) 중 디벤질 디이소프로필포스포르아미다이트 (135 mg, 0.390 mmol), 1-(4-((3,3-디플루오로-1-히드록시시클로부틸)메톡시)-3-메톡시페닐)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐티오)피라진-2(1H)-온 (실시예 75) (69 mg, 0.130 mmol) 및 1H-1,2,4-트리아졸 (27.0 mg, 0.390 mmol)의 혼합물을 6시간 동안 환류하에 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 물 중의 30% 과산화수소 (10 ml)를 천천히 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 10% 티오황산나트륨 수용액 (40 ml)으로 희석하고 DCM (50 ml)으로 추출하였다. DCM 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 ISCO 실리카 겔 컬럼 (40 g)에 의해 정제하고 생성물을 10분 동안 헥산 → 100% 에틸 아세테이트로 용리하였다. 디벤질 3,3-디플루오로-1-((2-메톡시-4-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐티오)피라진-1(2H)-일)페녹시)메틸)시클로부틸 포스페이트를 회백색 고체로 수득하였다 (79 mg, 0.100 mmol, 77% 수율).

[0490] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.57 - 7.66 (2 H, m), 7.27 - 7.39 (12 H, m), 7.13 (1 H, d, J=4.53 Hz), 6.81 - 7.00 (4 H, m), 4.97 - 5.14 (4 H, m), 4.29 (2 H, s), 3.75 (3 H, s), 2.93 - 3.20 (4 H, m).

[0491] 부분 B. 나트륨 3,3-디플루오로-1-((2-메톡시-4-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐티오)피라진-1(2H)-일)페녹시)메틸)시클로부틸 포스페이트

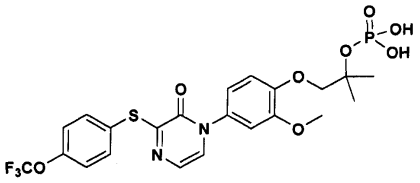
[0492] 

[0493] TFA (2 mL) 중 디벤질 3,3-디플루오로-1-((2-메톡시-4-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐티오)피라진-1(2H)-일)페녹시)메틸)시클로부틸 포스페이트 (79 mg, 0.100 mmol)의 용액을 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC (페노메넥스 루나, 5 마이크로미터 25 x 250 mm, 유속 = 30 ml/분, 구배 = 10분 동안 20% A → 100% B, A = 90% H_2O / 10% MeOH / 0.1% TFA, B = 10% H_2O / 90% MeOH / 0.1% TFA)에 의해 정제하였다. 황색 고무로서 수득하였다 (46 mg, 0.075 mmol). ACN (2 ml) 중 상기 황색 고무에 0.5 N 수성 중탄산나트륨 (302 μl, 0.151 mmol)을 첨가하고 상기 혼합물을 물 (5 ml)로 희석하였다. 이어서, 상기 용액을 동결건조시켰다. 나트륨 3,3-디플루오로-1-((2-메톡시-4-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐티오)피라진-1(2H)-일)페녹시)메틸)시클로부틸 포스페이트를 회백색 분말로 수득하였다 (51.08 mg, 0.078 mmol, 78% 수율).

[0494] MS (M+H=611). 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.54 - 7.63 (2 H, m), 7.19 - 7.33 (3 H, m), 7.02 - 7.17 (3 H, m), 6.91 (1 H, dd, J=8.44, 2.39 Hz), 4.28 (2 H, s), 3.80 (3 H, s), 3.13 - 3.32 (2 H, m), 2.75 - 2.90 (2 H, m).

[0495] 실시예 205

[0496] 나트륨 1-(2-메톡시-4-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐티오)피라진-1(2H)-일)페녹시)-2-메틸프로판-2-일 포스페이트

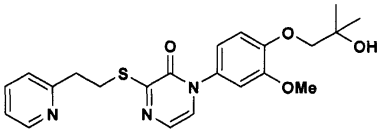
[0497] 

[0498] 실시예 204에 기재된 것과 유사한 방식으로, 실시예 38에 기재된 알콜의 포스페이트 전구약물을 제조하였다.

[0499] MS (M-H=561). 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.57 (2 H, d, J=8.56 Hz), 7.28 (2 H, d, J=8.31 Hz), 7.20 (1 H, d, J=4.28 Hz), 6.97 - 7.12 (3 H, m), 6.88 (1 H, dd, J=8.56, 2.27 Hz), 4.00 (2 H, s), 3.78 (3 H, s), 1.48 (6 H, s).

[0500] 하기 실험 사항은 실시예 27, 95, 110, 113 및 124에 기재된 특정 화합물의 제조를 예시한다.

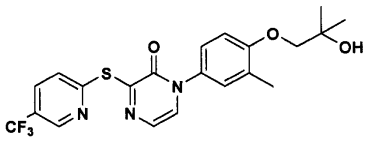
[0501] 실시예 27

[0502] 

[0503] 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)-3-(2-(피리딘-2-일)에틸티오)피라진-2(1H)-온

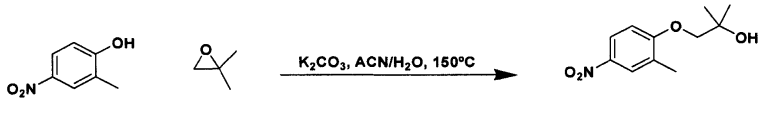
[0504] 실시예 134의 부분 A 내지 D에 기재된 절차에 따라, 2-메톡시-4-니트로페놀을 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)피라진-2,3(1H,4H)-디온으로 전환시켰다. DMF (35 mL) 중 부분 ?에서 제조된 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)피라진-2,3(1H,4H)-디온 (2.28 g, 7.44 mmol), $EtN(iPr)_2$ (3.9 mL, 22.3 mmol), PyBOP (6.78 g, 13.0 mmol)의 용액을 주변 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 2-피리딜에틸 메르캅탄 (1.24 g, 8.93 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 주변 온도에서 교반하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에 부분적으로 농축시키고, 수성 $NaHCO_3$을 첨가하여 켄칭시킨 다음 EtOAc로 추출하였다. EtOAc 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 다음 농축시켰다. 2.5-10% 메탄올/메틸렌 클로라이드로의 구배 용리를 사용한 실리카 크로마토그래피에 이어서 EtOAc로 용리하는 실리카 크로마토그래피에 의해 정제한 다음, EtOAc/헥산으로 연화처리하여 목적하는 생성물 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메톡시페닐)-3-(2-(피리딘-2-일)에틸티오)피라진-2(1H)-온을 수득하였다 (2.15 g, 68% 수율).

[0505] 실시예 95

[0506] 

[0507] 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메틸페닐)-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일티오)피라진-2(1H)-온

[0508] 부분 A. 2-메틸-1-(2-메틸-4-니트로페녹시)프로판-2-올

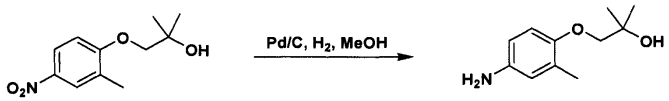
[0509] 

[0510] MeCN (50 mL) 및 H_2O (8.82 mL) 중 2-메틸-4-니트로페놀 (5.50 g, 35.9 mmol), 2,2-디메틸옥시란 (7.77 g, 108 mmol), K_2CO_3 (4.96 g, 35.9 mmol) 및 NaH_2PO_4 (4.31 g, 35.9 mmol)의 혼합물을 강철 용기 안에서 6시간 동안 140℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 포화된 수성 $NaHCO_3$ (80 ml)으로 희석한 다음 EtOAc (100 ml)로 추출하였다. EtOAc 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 용매 구배 (헥산 → 60% 에틸 아세테이트)를 사용한 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-메틸-1-(2-메틸-4-니트로페녹

시)프로판-2-올을 황색 오일로 용리하였다 (7.3 g, 32.4 mmol, 90% 수율).

[0511] MS (M+1 = 226). 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.00 - 8.15 (2 H, m), 6.86 (1 H, d, *J*=8.80 Hz), 3.90 (2 H, s), 2.33 (3 H, s), 1.40 (6 H, s).

[0512] 부분 B. 1-(4-아미노-2-메틸페녹시)-2-메틸프로판-2-올

[0513] 

[0514] MeOH (150 mL) 중 2-메틸-1-(2-메틸-4-니트로페녹시)프로판-2-올 (7.30 g, 32.4 mmol) 및 10% Pd/C (0.345 g, 3.24 mmol)의 혼합물을 1 atm의 H_2에서 18시간 동안 수소화시켰다. Pd/C를 여과에 의해 제거한 후, 용액을 농축시켜 1-(4-아미노-2-메틸페녹시)-2-메틸프로판-2-올을 투명한 고무로 수득하였고 (6.10 g, 29.7 mmol, 92% 수율), 이를 추가의 정제 없이 이후에 사용하였다.

[0515] 부분 C. N1-(2,2-디메톡시에틸)-N2-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메틸페닐)옥살아미드

[0516] 

[0517] THF (100 mL) 중 1-(4-아미노-2-메틸페녹시)-2-메틸프로판-2-올 (6.10 g, 31.2 mmol)의 용액에 THF (30 ml) 중 에틸 2-클로로-2-옥소아세테이트 (4.69 g, 34.4 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였더니 침전물이 형성되었고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 시점에서, EtOAc (100 mL) 중 Et_3N (13.06 mL, 94 mmol) 및 2,2-디메톡시에탄아민 (3.94 g, 37.5 mmol)의 용액을 첨가한 후 상기 혼합물을 25시간 동안 환류하에 가열하였다. 냉각시키고 진공하에 농축시킨 후, 잔류물을 CH_2Cl_2로 희석한 다음 수성 0.5 N HCl로 추출하였다 (2 x 150 ml). CH_2Cl_2 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 N1-(2,2-디메톡시에틸)-N2-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메틸페닐)옥살아미드를 백색 고체로 수득하였고 (11.40 g, 30.6 mmol, 98% 수율), 이를 추가의 정제 없이 이후에 사용하였다.

[0518] 부분 D. 3-히드록시-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메틸페닐)피라진-2(1H)-온

[0519] 

[0520] AcOH (120 mL) 중 N1-(2,2-디메톡시에틸)-N2-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메틸페닐)옥살아미드 (11.4 g, 32.2 mmol) 및 TFA (2.97 mL, 38.6 mmol)의 용액을 씰링된 튜브에서 60분 동안 135℃에서 교반하였다. 냉각시키고 진공하에 농축시킨 후 CH_2Cl_2 (300 ml)를 첨가하여 침전물을 생성하였고, 이를 여과에 의해 수집하고 CH_2Cl_2 (150 ml)로 세척하여 3-히드록시-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메틸페닐)피라진-2(1H)-온을 갈색 고체로 수득하였다 (7.19 g, 23.53 mmol, 73.1% 수율).

[0521] MS (M+1 = 226). 1H NMR (500 MHz, 메탄올 -d_3) δ ppm 7.13 - 7.26 (2 H, m), 6.98 (1 H, d, *J*=8.52 Hz), 6.50 (1 H, d, *J*=5.77 Hz), 6.41 (1 H, d, *J*=6.05 Hz), 3.82 (2 H, s), 2.29 (3 H, s), 1.35 (6 H, s).

[0522] 부분 E. 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메틸페닐)-3-(5-(트리플루오로메틸)-피리딘-2-일티오)피라진-2(1H)-온

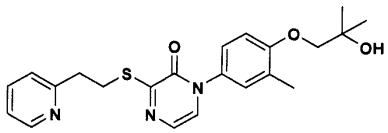
[0523] 

[0524] DMF (6 mL) 중 3-히드록시-1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메틸페닐)피라진-2(1H)-온 (100 mg, 0.344

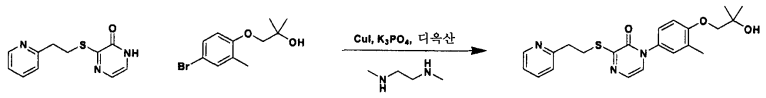
mmol), PyBOP (314 mg, 0.603 mmol) 및 EtN(iPr)$_2$ (0.180 mL, 1.033 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-티올 (74.1 mg, 0.413 mmol)을 첨가하였다. 3일 동안 교반한 후, 반응물을 포화된 수성 $NaHCO_3$ (15 ml)으로 희석한 다음 EtOAc (20 ml)로 추출하였다. EtOAc 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC (페노메넥스 루나, 5 마이크로미터 30 x 250 mm, 유속 = 30 ml/분, 구배 = 30분 동안 20% A → 100% B, A = 90% H_2O / 10% MeOH / 0.1% TFA, B = 10% H_2O / 90% MeOH / 0.1% TFA)에 의해 정제하였다. 농축시킨 후, EtOAc (30 ml) 중의 잔류물을 포화된 수성 $NaHCO_3$ (30 ml)으로 세척하여 유리 염기로 전환시켰다. EtOAc 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음 농축시켜 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메틸페닐)-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일티오)피라진-2(1H)-온을 회백색 고체로 수득하였다 (22.76 mg, 14%).

[0525] MS (M+1 = 452). 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.88 (1 H, s), 7.89 - 7.99 (2 H, m), 7.16 - 7.24 (3 H, m), 7.07 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 6.90 (1 H, d, *J*=8.52 Hz), 3.84 (2 H, s), 2.30 (3 H, s), 1.39 (6 H, s).

[0526] 실시예 110

[0527] 

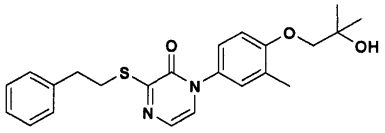
[0528] 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메틸페닐)-3-(2-(피리딘-2-일)에틸티오)피라진-2(1H)-온

[0529] 

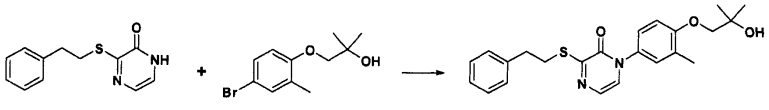
[0530] 디옥산 (1.0 mL) 중 2-(4-클로로펜에탄올)을 2-(2-피리딜에틸티올)로 대체한 것을 제외하고는, 방법 7에 기재된 절차에 의해 제조한 3-(2-(피리딘-2-일)에틸티오)피라진-2(1H)-온 (100 mg, 0.429 mmol), 1-(4-브로모-2-메틸페녹시)-2-메틸프로판-2-올 (133 mg, 0.514 mmol), N1,N2-디메틸에탄-1,2-디아민 (113 mg, 1.286 mmol), K_3PO_4 (0.106 mL, 1.286 mmol) 및 구리(I) 요오다이드 (82 mg, 0.429 mmol)의 혼합물을 115℃에서 90분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 용매 구배 (헥산 → 100% 에틸 아세테이트)를 사용한 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메틸페닐)-3-(2-(피리딘-2-일)에틸티오)피라진-2(1H)-온을 백색 고체로 수득하였다 (140 mg, 0.340 mmol, 79% 수율).

[0531] MS (M+H 412). 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.67 (1 H, d), 8.48 (1 H, td, *J*=7.91, 1.51 Hz), 8.02 (1 H, d, *J*=8.28 Hz), 7.81 - 7.95 (1 H, m), 7.07 - 7.29 (4 H, m), 6.93 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 3.76 (2 H, s), 3.35 - 3.57 (4 H, m), 2.22 (3 H, s), 1.27 (6 H, s).

[0532] 실시예 113

[0533] 

[0534] 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메틸페닐)-3-(페네틸티오)피라진-2(1H)-온

[0535] 

[0536] 디옥산 (1.0 ml) 중 2-(4-클로로펜에탄올)을 2-페네틸티올로 대체한 것을 제외하고는, 방법 7에 기재된 절차에

의해 제조한 3-(페네틸티오)피라진-2(1H)-온 (25 mg, 0.108 mmol), 1-(4-브로모-2-메틸페녹시)-2-메틸프로판-2-올 (33.5 mg, 0.129 mmol), 구리 요오다이드 (20.50 mg, 0.108 mmol), K_3PO_4 (70 mg, 0.323 mmol) 및 N,N'-디메틸에틸렌디아민 (28.5 mg, 0.323 mmol)의 혼합물을 115℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 용매 구배 (헥산 → 100% 에틸 아세테이트)를 사용한 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-메틸페닐)-3-(페네틸티오)-피라진-2(1H)-온을 회백색 고체로 수득하였다 (26.74 mg, 0.062 mmol, 57.5% 수율).

MS (M+1 = 411). 1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_3) δ ppm
7.38 (1 H, d, *J*=4.40 Hz), 7.25 - 7.32 (4 H, m), 7.16 - 7.24 (4 H, m), 7.00 (1 H, d, *J*=8.25 Hz), 3.83 (1 H, s), 3.24 - 3.39 (2 H, m), 2.90 - 3.05 (2 H, m), 2.29 (3 H, s), 1.35 (6 H, s).

[0537]

[0538] **MCHR1 활성의 평가를 위한 방사성리간드 결합 분석**

[0539] 분석 및 생물학적 평가

[0540] 화학식 I의 화합물을 먼저 시험관내 결합 분석으로 특성화하여 그의 Ki 또는 인간 멜라닌 농축 호르몬 수용체(MCHR1)에의 펩티드 효능제의 결합을 길항시키는 능력을 측정하였다.

[0541] MCHR1 활성의 평가를 위한 방사성리간드 결합 분석

[0542] 돌연변이된 (E4Q, A5T) hMCHR1 수용체를 발현하는 안정적으로 형질감염된 HEK-293 세포로부터의 막을 다운스(dounce) 균질화 및 분별 원심분리에 의해 제조하였다. 10 mM $MgCl_2$, 2 mM EGTA 및 0.1% BSA (결합 완충액)를 함유한 25 mM HEPES (pH 7.4) 총 0.2 ml에서 인큐베이션시킨 막 단백질 0.5 내지 1.0 ug로 결합 실험을 90분 동안 수행하였다. 경쟁 결합 분석에 대하여, 0.06 내지 0.1 nM [Phe^{13},[^{125}I]Tyr^{19}]-MCH 및 점점 증가하는 농도의 표지되지 않은 시험 분자의 존재하에 반응을 수행하였다. 1% BSA를 함유하는 결합 완충액 0.075 ml로 사전-코팅된 96 웰-GFC 유니필터(Unifilter) 플레이트 상에서 빠르게 진공 여과하여 반응을 종결시키고, 0.01% TX-100을 함유하는 인산염 완충 염수 (pH 7.4) 0.4 ml로 3회 세척하였다. 필터를 건조시키고, 마이크로신트(microscint) 20 0.05 ml를 각 웰에 첨가한 다음, 탑카운트(TopCount)™ 마이크로플레이트 섬광 계수기 (팩커드(Packard))에서 섬광 계수하여 방사성을 정량하였다. 4-파라미터 로지스틱 방정식을 사용하여 비선형 최소 제곱 분석에 의해 억제 상수를 측정하였다.

[0543] 생물학적 데이타

[0544] 하기 대표적인 시험관내 생물학적 데이타는 상기 실시예로부터의 화합물에 대한 결합 분석으로 측정하였다:

실시예	Ki (nM)
113	8
124	9
65	10
110	17
125	17
131	18
38	20
181	21
67	28
36	33
95	41
155	45
69	49
71	62
27	63
151	64
141	78
172	85
59	125
170	132
10	141
46	232
178	290
3	576
169	1294
39	1580
157	1730
49	3043
19	3127
28	3153
40	3218
50	4664

[0545]

[0546] **전구약물의 평가**

[0547] 노출을 증진시키는 전구약물의 상대적 능력 (생체이용률)은 캐뉼레이팅된(cannulated) 스프래그 돌리(Sprague Dawley) (CD, 찰스 리버(Charles River) 육종 연구소) 래트를 이용하여 8시간 PK 연구로 평가하였다. 화합물 (모 화합물 및 전구약물 에스테르) (10 mg/kg p.o.)을 물 중 0.5% 메틸 셀룰로스, 0.1% 트윈 80 중의 현탁액으로서 2.0 ml/kg으로 경구 투여하였다. 혈액 샘플을 1, 2, 4 및 8시간에 취하였다. 모 농도를 측정한 후, AUC를 8시간 연구에 대해 계산하였다.

[0548] 생체내 MCHR1 활성의 평가

[0549] 체중이 대략 240 g인 수컷 스프래그 돌리 (CD, 찰스 리버 육종 연구소) 래트를 알파드라이(AlphaDri) 잠자리를 갖춘 개별적 플라스틱 우리 안에 넣었다. 방을 72°F 및 50% 습도, 및 1600시간에 소등하는 12/12 주야 주기로 유지하였다. 연구 시작 전 5일 동안 래트의 컨디션을 조절하여 음식물을 선택하게 하였다. 정상적 사료 (하를란 테클라드(Harlan Teklad), 2018)는 단백질 18%, 지방 5% 및 탄수화물 73%를 함유하고, 고 지방 고 당분 식이 (리서치 다이어츠(Research Diets) (D2327))는 단백질 20%, 지방 40% 및 탄수화물 40%를 함유하며, 여기서, 탄수화물은 전부 수크로스이고, 지방은 대두유 및 코코넛유이다. 연구는 래트가 고 지방/고 수크로스 식이에 대해 높은 선호도를 나타내는 것으로 입증되었다 (80% 선호도). 체중, 및 모든 유형의 음식물 및 물의 소비량을 매일 측정하였다. 물은 연구 동안 무제한으로 이용할 수 있었다. 음식물 소비량을 {사료의 총 g x Kcal/g (3.5) + 고 지방 고 당분의 g x Kcal/g (4.59)}인 일일 칼로리 소비량으로 나타내었다.

[0550] 연구 0일째 약물 처리 전에 기초 체중을 측정하였다. 기초 음식물 섭취량은 최초 약물 처리 전 3일의 평균값이었다. 3.0, 10 및 30 mg/kg p.o.의 약물을 1500시간에 0일째 시작하여 4일째까지 매일 지속적으로, 물 중 0.5% 메틸 셀룰로스, 0.1% 트윈 80 중의 현탁액으로서 2.0 ml/kg으로 매일 경구 투여하였다. ANOVA 및 피셔 (Fisher) PLSD 통계자료를 사용하여 모든 데이타를 평가하였다.

[0551] 생물학적 데이타

실시예	용량 (mg/kg)	비히클에 대한 체중 감소율
193	3	0.7%
	10	2.1%
	30	3.4%
194	3	0.9%
	10	2.7%
	30	7.4%
202	30	2.2%
27	45	4.1%
113	45	4.2%

[0552]

[0553] 본 발명은 다수의 실시양태에 따라 기재되었지만, 본원에 기재된 것 이외에 이에 대한 다양한 변형이 상기 기재로부터 당업자에게 명백할 수 있다. 이러한 변형은 또한 첨부된 청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다.