(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0043409
(43) 공개일자 2020년04월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 211/58 (2006.01) *A61K 31/4468* (2006.01)
A61K 31/4525 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) *C07D 409/12* (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) *C07D 451/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 211/58 (2013.01)
A61K 31/4468 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7006599
(22) 출원일자(국제) 2018년08월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년03월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/000354
(87) 국제공개번호 WO 2019/040107
국제공개일자 2019년02월28일
(30) 우선권주장
62/548,301 2017년08월21일 미국(US)
1730225-8 2017년08월24일 스웨덴(SE)

(71) 출원인
아카디아 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 92130-3331 샌 디에고 밸리 센터 드라이브 3611 스위트 300
(72) 발명자
버스테인 에탄 에스.
미국 92130 캘리포니아주 산디에고 스터전 코트 4168
올손 로게르
스웨덴 에스-218 38 분케플로스트란드 클라그샴스바겐 99 에이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 **질병 치료를 위한 화합물, 이의 염 및 방법**

(57) 요 약

본 발명은 질병 치료에 유용한 화학식 (I)에 따른 화합물에 관한 것이다.

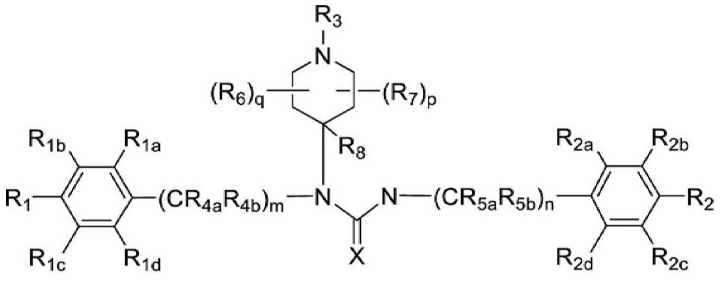
(52) CPC특허분류
A61K 31/4525 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)
C07D 405/12 (2013.01)
C07D 409/12 (2013.01)
C07D 417/12 (2013.01)
C07D 451/04 (2013.01)
(72) 발명자
보르그스트렘 비에른 구스타프
스웨덴 에스-224 71 룬드 엘지에이치 1101 우알다 베겐 52 비
얀손 칼 에릭
스웨덴 에스-247 55 달뷔 스판몰스베겐 11
스켈드 니클라스 페트릭
스웨덴 에스-227 32 룬드 그리스엘베겐 3
본 바첸펠드트 헨릭
스웨덴 에스-214 43 말뫼 헤스레홀름스가탄 2비
발스트렘 라리사 위디나
스웨덴 에스-241 31 에슬뢰브 베스테를롱가탄 50비

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)에 따른 화합물



(I),

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체, 여기서:

m, 및 n은 독립적으로 0, 1, 2, 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수;

p, 및 q는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수;

R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} 및 R_{1d}는 수소, 중수소, 하이드록실, -OD, 할로겐, 시아노, 아미노, $-SO_2R_{10}$, $-OC(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-NR_{10}C(=O)R_{11}$, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 아미노알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알콕시, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} 및 R_{1d} 중 적어도 하나는 수소가 아니고, 여기서 R_{10} 및 R_{11}은 수소, 아미노, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_2, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소, 중수소, 아미노, 하이드록실, -OD, 할로겐, 시아노, 니트로, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐옥시, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알키닐, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알키닐옥시, 비치환 또는 치환 C_{1-8} 알콕시, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R_2는 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시가 아니고; 또는 R_2 및 R_{2b} 또는 R_{2c}는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 고리 시스템을 형성하고; 또는 R_{2a} 및 R_{2b}, 또는 R_{2c} 및 R_{2d}는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 고리 시스템을 형성하고

R_3은 수소, 중수소, 하이드록실, -OD, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로부터 선택되고;

R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, 및 R_{5b}는 수소, 중수소, 및 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 m 및 n이 1인 경우 R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}는 수소이다.

R_6은 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록실, 옥소, -OD, 시아노, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 및 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알콕시, 치환 또는 비치환 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는 R_6 및 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 고리 시스템을 형성하고;

R_7은 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록실, 옥소, -OD, 시아노, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 및 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_8은 부재하거나, 수소, 중수소, 시아노, 하이드록실, -OD, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-4} 알케닐, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 및 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X는 O 또는 S이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_1은 중수소, 하이드록실, -OD, 할로겐, 시아노, 아미노, $-SO_2R_{10}$, $-OC(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 아미노알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알콕시, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{1d}는 수소, 중수소, 하이드록실, -OD, 할로겐, 시아노, 아미노, $-SO_2R_{10}$, $-OC(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 아미노알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알콕시, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_2는 수소, 중수소, 아미노, 하이드록실, -OD, 할로겐, 시아노, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알콕시, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{2d}는 수소, 중수소, 아미노, 하이드록실, -OD, 할로겐, 시아노, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알콕시, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{2a}, R_{2b}, 및 R_{2c}는 수소이고, R_{1d} 및 R_{2d} 중 적어도 하나는 수소가 아니고; 또는 R_{2a}, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소이고 R_2 및 R_{2b}는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 헤테로알리사이클릭 또는 헤테로아릴 고리 시스템을 형성하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 3

제1항에 있어서, R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} 및 R_{1d}는 수소, 할로겐, 하이드록실, 아미노, $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ 알킬, $-OC(=O)-C_{1-4}$ 알킬, $-S(C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-4} 사이클로알킬, C_{3-4} 사이클로알킬-C_{1-3} 알킬 및 이의 중수소화 유사체로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 4

제3항에 있어서, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} 및 R_{1d}는 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록실, 아미노, $-SO_2NH_2$, $-SO_2CH_3$, $-OC(=O)CH_3$, 메틸, $-CD_3$, 메톡시, $-OCD_3$, $-OCF_3$ 및 $-CF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물, 또

는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R_{1a}, R_{1b}, 및 R_{1c}는 수소이고, R_{1d}는 중수소, 할로겐, 하이드록실, 메틸, $-CD_3$, 메톡시, $-OCD_3$, $-OCF_3$ 및 $-CF_3$인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R_{1a}, R_{1b}, 및 R_{1c}는 수소이고, R_{1d}는 수소, 하이드록실 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R_1은 할로겐, 아미노, 메틸, $-CD_3$, 에틸, $-CD_2CD_3$, 임의로 중수소화된 n-프로필, 임의로 중수소화된 이소-프로필, 임의로 중수소화된 n-부틸, 임의로 중수소화된 이소-부틸, 임의로 중수소화된 n-펜틸, 임의로 중수소화된 2-메틸-부틸, 임의로 중수소화된 n-헥실, 임의로 중수소화된 2-메틸-펜틸, 메톡시, $-OCD_3$, 임의로 중수소화된 에톡시, 임의로 중수소화된 n-프로폭시, 임의로 중수소화된 이소프로폭시, 임의로 중수소화된 n-부톡시, 임의로 중수소화된 이소-부톡시, 임의로 중수소화된 펜틸-옥시, 임의로 중수소화된 4-메틸-부톡시, 임의로 중수소화된 헥실-옥시, 임의로 중수소화된 4-메틸펜톡시, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCDF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CHF_2$, CDF_2 $-CH_2CF_3$, $-CD_2CF_3$, $-CH_2F$, 1,1,2,2-테트라플루오로부틸 및 1,1,1,2,2-펜타플루오로부틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R_1은 플루오로, 클로로, 메톡시, 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 9

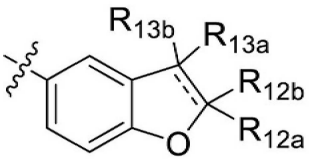
제8항에 있어서, R_1은 플루오로인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

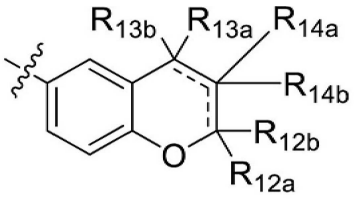
청구항 10

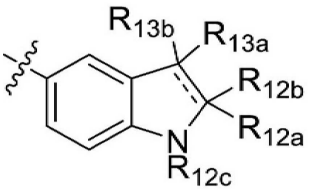
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 및 R_{1d}는 플루오로이고, R_{1a}, R_{1b} 및 R_{1c}는 수소인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

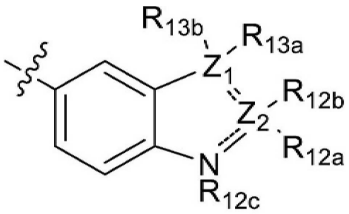
청구항 11

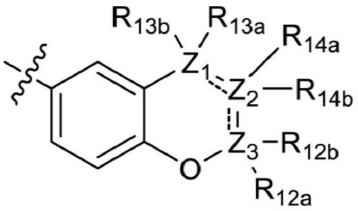
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R_2, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소, 할로겐, 하이드록실, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{1-6} 알키닐옥시 C_{1-6} 할로알콕시, C_{3-4} 사이클로알킬, C_{3-4} 사이클로알킬-C_{1-3} 알킬 및 이의 중수소화 유사체로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R_2 및 R_{2b}는 이들이 부착된 페닐 고리 및 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 다음 화학식을 갖는 이환 융합 고리 시스템을 형성하고:


(III),


(IV),


(V),


(VI) 또는


(VII),

여기서 R_{12a}, R_{12b}, R_{12c}, R_{13a}, R_{13b}, R_{14a}, 및 R_{14b}는 독립적으로 부재하거나 수소, 할로겐, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Z_1, Z_2 및 Z_3은 C, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 형성된 고리 시스템은 화학식 (III)의 고리 시스템이고, R_{12a} 및 R_{12b}는 모두 수소 또는 메틸이고, R_{13a} 및 R_{13b}는 모두 수소 또는 메틸인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R_{2a}, R_{2c}, R_{2d}, 및 R_{2b}는 R_{2b}가 R_2와 함께 고리 시스템을 형성하지 않는 한, 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록실, 메틸, $-CD_3$, 메톡시, $-OCD_3$, $-OCF_3$ 및 $-CF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R_{2a}, R_{2c} 및 R_{2b}는 수소이고, R_{2d}는 수소, 플루오로 또는 하이드록실인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 15

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R_{2a} 및 R_{2b} 중 하나는 플루오로이고 다른 하나는 수소이고, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 R_2가 R_{2b}와 고리 시스템을 형성하지 않는 한, 할로겐, 시아노,

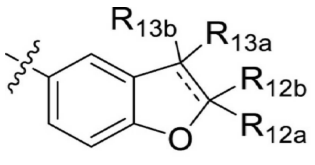
메틸, $-CD_3$, 에틸, $-CD_2CD_3$, 임의로 중수소화된 n-프로필, 임의로 중수소화된 이소-프로필, 임의로 중수소화된 n-부틸, 임의로 중수소화된 이소-부틸, 임의로 중수소화된 n-펜틸, 임의로 중수소화된 2-메틸-부틸, 임의로 중수소화된 n-헥실, 임의로 중수소화된 2-메틸-펜틸, 임의로 중수소화된 메톡시, 임의로 중수소화된 에톡시, 임의로 중수소화된 n-프로폭시, 임의로 중수소화된 이소프로폭시, 임의로 중수소화된 알릴옥시, 임의로 중수소화된 프로프-2-인-1-일옥시, 임의로 중수소화된 n-부톡시, 임의로 중수소화된 이소-부톡시, 임의로 중수소화된 tert-부톡시, 임의로 중수소화된 펜틸-옥시, 임의로 중수소화된 4-메틸-부톡시, 임의로 중수소화된 헥실-옥시, 임의로 중수소화된 4-메틸펜톡시, 임의로 중수소화된 사이클로프로필옥시, 임의로 중수소화된 사이클로프로필메톡시, 임의로 중수소화된 사이클로프로필에톡시, 임의로 중수소화된 사이클로부틸옥시, 임의로 중수소화된 사이클로부틸메톡시, 임의로 중수소화된 사이클로부틸에톡시, 임의로 중수소화된 C_{1-6} 할로알콕시, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCDF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CHF_2$, CDF_2 $-CH_2CF_3$, $-CD_2CF_3$, $-CH_2F$, $-CF_2CH_3$ 1,1,2,2-테트라플루오로부틸 및 1,1,1,2,2-펜타플루오로부틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 R_2가 R_{2b}와 고리 시스템을 형성하지 않는 한, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 알릴옥시, 프로프-2-인-1-일옥시, n-부톡시, 이소-부톡시, tert-부톡시, 펜틸-옥시, 4-메틸-부톡시, 헥실-옥시, 4-메틸펜톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로프로필메톡시, 사이클로프로필에톡시, 사이클로부틸옥시, 사이클로부틸메톡시, 사이클로부틸에톡시, 2-플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시, 4-플루오로부톡시, 2-플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시, 2,2-디플루오로에톡시, 4-메톡시부톡시, 2-하이드록시에톡시, 1,2-디하이드록시에틸, 2-하이드록시-2,3-디메틸부톡시, $-OCF_3$ 및 (1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 및 R_{1d}는 플루오로이고, R_{1a}, R_{1b} 및 R_{1c}는 수소이고; R_2는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 알릴옥시, 프로프-2-인-1-일옥시, n-부톡시, 이소-부톡시, tert-부톡시, 펜틸-옥시, 4-메틸-부톡시, 헥실-옥시, 4-메틸펜톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로프로필메톡시, 사이클로프로필에톡시, 사이클로부틸옥시, 사이클로부틸메톡시, 사이클로부틸에톡시, 2-플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시, 4-플루오로부톡시, 2-플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시, 2,2-디플루오로에톡시, 4-메톡시부톡시, 2-하이드록시에톡시, 1,2-디하이드록시에틸, 2-하이드록시-2,3-디메틸부톡시, $-OCF_3$ 및 (1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소이고; 또는 R_2 및 R_{2b}, 이들이 부착된 페닐 고리 및 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 다음 일반 화학식을 갖는 이환 융합 고리 시스템을 형성하고:

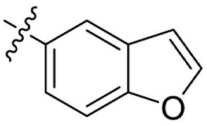
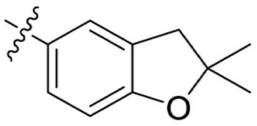
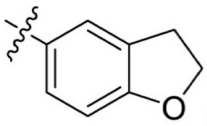


(III),

여기서 R_{12a} 및 R_{12b}는 수소 또는 메틸이고, R_{13a} 및 R_{13b}는 모두 수소 또는 메틸이고, R_{2a}, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 및 R_{1d}는 플루오로이고, R_{1a}, R_{1b} 및 R_{1c}는 수소이고; 및 R_2는 에톡시, 이소프로폭시, n-프로폭시, 알릴옥시, n-부톡시, 이소-부톡시, tert-부톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로프로필메톡시, 2-플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시 및 2,2-디플루오로에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소이고; 또는 R_2 및 R_{2b}는 이들이 부착된 페닐 고리 및 이들이 부착된 원자와 함께

합쳐져 다음 화학식  (IIIa),  (IIIb) 및  (IIIc)를 갖는 이환 융합 고리 시스템을 형성하고, R_{2a}, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 알릴옥시, 이소-부톡시, tert-부톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로프로필메톡시, 2-플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시, 2,2-디플루오로에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는 R_2 및 R_{2b}는 이들이 부착된 페닐 고리 및 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 비치환 2,3-디하이드로벤조퓨란-5-일, 비치환 벤조퓨란-5-일, 및 비치환 2,2-디메틸-2,3-디하이드로벤조퓨란-5-일을 형성하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 할로겐은 플루오로인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R_3은 수소, 중수소, 하이드록실, -OD, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알콕시, 치환 또는 비치환 $-(CH_2)_s-C_{3-6}$ 사이클로알킬, 치환 또는 비치환 $-(CH_2)_s-C_{2-5}$ 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 $-(CH_2)_s-C_{2-5}$ 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환 $-(CH_2)_s-C_{5-6}$ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각 s는 0, 1, 2 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R_3은 수소, 메틸, $-CD_3$. 에틸, $-CD_2CD_3$, n-프로필, $-CD_2CD_2CD_3$, 이소-프로필, 사이클로프로필, $-CDCD_3CD_3$, $-(CR_{9a}R_{9b})_tC(=O)OR_{9c}$ 및 $-(CH_2)_tC(=O)NR_{9a}R_{9b}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R_{9a}, R_{9b}, 및 R_{9c}는 독립적으로 수소 또는 C_{1-4}-알킬이고, 여기서 각 t는 0, 1, 2 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R_3은 수소 또는 메틸인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} 및 R_{5b}는 독립적으로 수소 또는 메틸인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R_{4a}, R_{4b} 및 R_{5a}는 수소이고 R_{5b}는 메틸 또는 수소인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R_{4a}, R_{5a} 및 R_{5b}는 수소이고 R_{4b}는 메틸 또는 수소인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} 및 R_{5b}는 수소인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, q는 0이고, 또는 R_6은 할로겐 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, q는 1인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 31

제30항에 있어서, R_6은 플루오로인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, p는 0인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R_8은 수소, 할로겐, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, C_{1-2-} 할로알킬, 및 C_{1-2-} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R_8은 수소, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CF_3$ $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$ 및 $-OCHF_2$로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R_8은 수소인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, X는 O인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, m, 및 n은 0 및 1로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, m은 1이고 n은 0 또는 1인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 39

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서:

R_{1d}는 F이고, R_1은 메틸, Cl, 또는 F이고; R_{1a}, R_{1b} 및 R_{1c}는 각각 수소이고;

R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_7, R_8은 각각 수소이고;

m 및 n은 각각 1이고;

p 및 q는 0 또는 1이고;

X는 O이고;

R_3은 수소, 메틸, $-CD_3$. 에틸, $-CD_2CD_3$, n-프로필, $-CD_2CD_2CD_3$, 이소-프로필, 사이클로프로필, $-CDCD_3CD_3$, $-(CR_{9a}R_{9b})_tC(=O)OR_{9c}$ 및 $-(CH_2)_tC(=O)NR_{9a}R_{9b}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R_{9a}, R_{9b}, 및 R_{9c}는 독립적으로 수소 또는 C_{1-4}-알킬이고,

여기서 각 t는 0, 1, 2 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 40

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서:

R_{1d} 및 R_1은 각각 F이고; R_{1a}, R_{1b} 및 R_{1c}는 각각 수소이고;

R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_7, R_8은 각각 수소이고;

m 및 n은 각각 1이고;

p 및 q는 0이고;

X는 O이고;

R_3은 수소, 메틸, $-CD_3$. 에틸, $-CD_2CD_3$, n-프로필, $-CD_2CD_2CD_3$, 이소-프로필, 사이클로프로필, $-CDCD_3CD_3$, $-(CR_{9a}R_{9b})_tC(=O)OR_{9c}$ 및 $-(CH_2)_tC(=O)NR_{9a}R_{9b}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R_{9a}, R_{9b}, 및 R_{9c}는 독립적으로 수소 또는 C_{1-4}-알킬이고, 여기서 각 t는 0, 1, 2 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, R_3은 메틸 또는 수소인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 42

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 알릴옥시, 이소-부톡시, tert-부톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로프로필메톡시, 2-플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시, 및 2,2-디플루오로에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는 R_2 및 R_{2b}는 이들이 부착된 페닐 고리 및 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 비치환 2,3-디하이드로벤조퓨란-5-일, 비치환 벤조퓨란-5-일, 및 비치환 2,2-디메틸-2,3-디하이드로벤조퓨란-5-일을 형성하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 65 % 미만, 예컨대 50 % 미만, 예컨대 40 % 미만, 예컨대 30% 미만의 hERG % 억제를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 44

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 65 % 미만, 예컨대 50 % 미만, 예컨대 40 % 미만, 예컨대 30% 미만의 hERG % 억제, 및 8.4 이상의 5-HT2A pKi를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체.

청구항 45

제1항에 있어서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체:

1-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-3-[(3R,4S)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일]-3-[(4-플루오로페닐)메틸]우레아;

1-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-3-[(3S,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일]-3-[(4-플루오로페닐)메틸]우레아;

3-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-(피페리딘-4-일)우레아; 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

3-{[3-플루오로-4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-{[2-플루오로-4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(4-플루오로-2-하이드록시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아;

1-[(4-플루오로페닐)메틸]-3-{[2-하이드록시-4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-플루오로에톡시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(4-에톡시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-{[4-(tert-부톡시)페닐]메틸}-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-(4-(알릴옥시)벤질)-1-(2,4-디플루오로벤질)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(3-메틸-1H-인돌-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2-메틸-1,3-벤족사졸-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(3-메틸-1,2-벤족사졸-6-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(1,2-디메틸-1H-인돌-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)에틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1-[(퀴놀린-6-일)메틸]우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(3-메틸-1,2-벤족사졸-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(1,3-벤족사졸-6-일)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(1,3-벤족사졸-5-일)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(1-메틸-1H-인돌-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(4-메틸-3,4-디하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-일)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(4-하이드록시-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-7-일)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(2,2-디메틸-2H-크로멘-7-일)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(1-메틸-1H-인다졸-6-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2-메틸-1H-인돌-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(1,1-디옥소-2,3-디하이드로-1λ^6-벤조티오펜-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(1,3-벤조티아졸-6-일)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(1,3-디메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-1,3-벤조디아졸-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2H-인다졸-6-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(3-메틸-2H-인다졸-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(4-시아노-2-플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2-플루오로-4-니트로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(4-{[2-($^2H_3$)메틸(1,1,1,3,3,3-$^2H_6$)프로판-2-일]옥시}페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]-1-[(1R)-1-(2,4-디플루오로페닐)에틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(3-시아노-4-메톡시페닐)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(2-클로로-4-메톡시페닐)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(2-플루오로-4-니트로페닐)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

N-(5-플루오로-2-{[1-(1-메틸피페리딘-4-일)({[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}카르바모일)아미노]메틸}페닐)아세트아미드

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(1-메틸-1H-인다졸-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디클로로페닐)메틸]-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-(피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-4-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-6-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(4-클로로-2-플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2-클로로-4-플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}-1-[(2,3,6-트리플루오로페닐)메틸]우레아;

3-[(4-클로로-2-메톡시페닐)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아;

3-{[4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아;

1-{[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아;

1-{[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아;

1-{[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2-클로로-4-플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아;

1-[(4-클로로-2,6-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,4-디클로로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,6-디플루오로-3-메틸페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-($^{2}H_{3}$)메톡시페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[2-메톡시-4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-{1-[(1,1,1,3,3,3-$^{2}H_{6}$)프로판-2-일]피페리딘-4-일}-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-[(4-프로폭시페닐)메틸]우레아;

3-[(1H-1,3-벤조디아졸-5-일)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(7R,8aS)-옥타하이드로인돌리진-7-일]-3-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]우레아;

1-[(7R,8aS)-옥타하이드로인돌리진-7-일]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-[(퀴녹살린-6-일)메틸]우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-[(퀴녹살린-6-일)메틸]우레아

3-[(4,5-디플루오로-2-메톡시페닐)메틸]-3-(피페리딘-4-일)-1-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(1R,3R,5S)-8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]-1-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(3R,4S)-1,3-디메틸피페리딘-4-일]-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(3S,4R)-1,3-디메틸피페리딘-4-일]-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1,4-디메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-하이드록시-2,3-디메틸부톡시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-({3-플루오로-4-[(2-하이드록시에톡시)메틸]페닐}메틸)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

N-(5-플루오로-2-{[1-(1-메틸피페리딘-4-일)({[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}카르바모일)아미노]메틸}페닐)아세트아미드;

1-{[2-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아;

1-[(4-플루오로-2-메톡시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아;

5-플루오로-2-{[1-(1-메틸피페리딘-4-일)({[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}카르바모일)아미노]메틸}페닐 아세테이트;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(1H-인다졸-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-({4-[(1R)-1,2-디하이드록시에틸]페닐}메틸)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-({4-[(1S)-1,2-디하이드록시에틸]페닐}메틸)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(1,3-디하이드로-2-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(3-메톡시프로폭시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2-플루오로-4-니트로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(4-클로로-3-메톡시페닐)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-{[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아;

1-{[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아;

1-{[4-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아;

1-[(4-플루오로-2-메틸페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2-클로로-4-메톡시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,4-디클로로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,4-디클로로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,4-디클로로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2-클로로-4-플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-(피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2-클로로-4-플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,4-디클로로페닐)메틸]-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-(피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로-3-메틸페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2-플루오로-4-메틸페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[2-메틸-4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]-3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(3S,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일]우레아;

1-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]-3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(3R,4S)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일]우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(3-플루오로-4-메톡시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2-플루오로-4-하이드록시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1-[(4-페녹시페닐)메틸]우레아;

3-{[4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2-플루오로-4-메톡시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

3-[(4-부톡시페닐)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)우레아;

3-[(4-부톡시페닐)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)우레아;

3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(4-에톡시페닐)메틸]-3-(피페리딘-4-일)우레아;

3-[(2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[1-($^{2}H_{3}$)메틸피페리딘-4-일]-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-(피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}-1-[(2,3,4-트리플루오로페닐)메틸]우레아;

3-[(4-클로로-2-플루오로페닐)메틸]-3-(피페리딘-4-일)-1-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

3-[(4-클로로-2-플루오로페닐)메틸]-1-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-3-(피페리딘-4-일)우레아;

1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}-1-[(2,3,4-트리플루오로페닐)메틸]우레아;

1-[(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(4-클로로-2-플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(4,5-디플루오로-2-메톡시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(4-클로로-2-플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-[(4-프로폭시페닐)메틸]우레아;

3-{[4-(사이클로프로필메톡시)페닐]메틸}-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[3-플루오로-4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[2-플루오로-4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[3-메틸-4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(4-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-({4-[(2-에틸헥실)옥시]페닐}메틸)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로프-2-인-1-일옥시)페닐]메틸}우레아;

3-{[4-(tert-부톡시)페닐]메틸}-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)메틸]-3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-{[4-(3-플루오로프로폭시)페닐]메틸}-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-{[4-(1,1-디플루오로에틸)페닐]메틸}-3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-({4-[(1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시]페닐}메틸)-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-{[4-(2,2-디플루오로에톡시)페닐]메틸}-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,2-디메틸-2H-크로멘-6-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]-3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(피페리딘-4-일)우레아; 및

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[2,3-디하이드로(2,2,3,3-$^{2}H_{4}$)-1-벤조퓨란-5-일]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아.

청구항 46

제1항에 있어서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체:

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-[(4-프로폭시페닐)메틸]우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-[(4-프로폭시페닐)메틸]우레아;

3-{[4-(사이클로프로필메톡시)페닐]메틸}-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]-3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(피페리딘-4-일)우레아;

3-{[4-(2,2-디플루오로에톡시)페닐]메틸}-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-{[4-(tert-부톡시)페닐]메틸}-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)우레아;

3-(4-(알릴옥시)벤질)-1-(2,4-디플루오로벤질)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-플루오로에톡시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-{[4-(3-플루오로프로폭시)페닐]메틸}-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

3-{[4-(tert-부톡시)페닐]메틸}-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(4-에톡시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 및

1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아.

청구항 47

유효량의 제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체, 또는 유효량의 제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 다형체 또는 입체이성질체를 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 환자의 질병 치료 방법,

여기서 질병은 비정상 호르몬 활성, 알츠하이머병, 알츠하이머병 치매, 알츠하이머병 정신병, 중독 (알코올, 코카인, 메트암페타민, 니코틴 및 오피오이드), 애디슨병, ADHD, 알츠하이머병 정신병, 정동 장애, 공격성, 초조, 정좌불능, 알코올 중독, 알코올 금단, 무월경, 근위축성 측삭 경화증, 무쾌감증, 식욕부진, 항-NMDAR 뇌염, 불안, 식욕 장애, 천식, 자폐증, 행동 장애, 치매 관련 행동 장애, 충동 조절 장애 (ICD) 관련 폭식 장애, 양극성 장애, 실명, 경계선 장애, 경계선 인격 장애, 운동완만, 폭식증, ICD 관련 구매, 심장 부정맥, 뇌혈관 사고, 찰스보넷병, 화학요법-유발 구토, 소아 자폐증, 만성 통증, 만성 불면증, 코카인 중독, 인지 장애, 두개안면 통증, 측두하악 관절 (TMJ) / 측두하악 장애 (TMD), 쿠싱병, 망상, 치매, 루이소체를 갖는 치매 또는 루이소체 치매, 크로이츠펠트-야곱병 (CJD) 관련 치매 및 정신병, 게르스트만-슈트로이슬러-샤인커병 (GSSD) 및 치명적 가족성 불면증 (FFI), 우울증, 당뇨병 (인슐린 비의존성), 당뇨병성 말초 신경병증, 약물 중독, 복시, 다운증후군, 운동이상증, 기분저하증, 근긴장이상증, 사정 문제, 폐기종, 간질, 추체외로 장애, 섬유근육통, 허약, 프리드리히 운동실조, 전측두엽 치매, ICD 관련 도박, 유루증, 범불안 장애, 녹내장, 모발 손실 또는 가늘어짐, 환각, 두통, 치핵, 헌팅턴병, 고프로락틴혈증, 고혈압, ICD 관련 성욕과다, 저혈압, 저글루탐산성 장애, 충동 조절 장애, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 발기부전, 실금, 안압 상승, 불임, 염증성 통증, 불면증, 허혈, 허혈성 뇌졸중, 루이소체 질병 (LBD), 학습 장애, 성욕 (감소), 성욕 상실, 저 남성 가임성, 저 정자 운동성, 루푸스, 마카도-조셉병, 주요 우울증, 조급증, 폐경기 증상, 대사 증후군, 메트암페타민 중독, 편두통, 경도 인지 장애 (MCI), 운동 틱, 다발-경색 치매, 다발성 경화증, 다중 발달 장애, 심근 경색, 근간대경련, 신경병성 통증, 신경퇴행성 장애, 신경정신병, 니코틴 중독, 치매, 우울증, 무감동, 환각, 침흘림 (타액과다), 변비, 통증, 비뇨생식기 문제 및 수면 장애로부터 선택되는 파킨슨병의 비운동성 증상, 강박 장애, 점멸 현상, 오피오이드 중독, 골다공증, 췌장염, 공황발작, 파킨슨병, 파킨슨병 치매, 파킨슨병 정신병, 수면 중 주기적 사지 운동 (PLMS), 말초 혈관 질병, 뇌하수체 종양, 대상포진후 신경통, 진행성 핵상 마비, 크로이츠펠트-야곱병 (CJD), 게르스트만-슈트로이슬러-샤인커병 (GSSD) 및 치명적 가족성 불면증 (FFI)을 포함하는 프리온 질병, 프로락틴종, 가성감정표현 (PBA), 정신운동 둔화, 정신병, 신경퇴행성 장애에 속발성인 정신병, 정신신체 장애, 정신병적 우울증, 외상 후 스트레스 장애 (PTSD), 레이노병, 반사 교감신경 이상증, 하지불안 증후군, 망막 질병, 조현정동 장애, 조현병, 조현병의 음성 증상, 조현병 관련 인지 장애, 패혈증, 세로토닌 증후군, 성기능장애, 항우울제 사용 관련 성기능장애, 수면 무호흡, 수면 장애, 수면 유지 불면증, 사회 불안 장애, 척추 손상, 척수소뇌 위축증, 자살 성향, 혈전증, 혈전성 뇌졸중, 혈전성 혈소판 감소성 자반증, 이명, 피로, 투렛 증후군, 일시적 불면증, 외상성 뇌손상, 치료 저항성 우울증, 치료 저항성 조현병, 진전, 질 건조, 혈관연축 각성, 혈관 치매, 파킨슨병 관련 환각, 파킨슨병 관련 망상; 암, 뇌암, 신경아교종, 췌장암, 저활동성 성욕장애, 파킨슨병 또는 치매 동반성인 제2형 당뇨병 및 간 섬유증으로부터 선택됨.

청구항 48

비정상 호르몬 활성, 알츠하이머병, 알츠하이머병 치매, 알츠하이머병 정신병, 중독 (알코올, 코카인, 메트암페타민, 니코틴 및 오피오이드), 애디슨병, ADHD, 알츠하이머병 정신병, 정동 장애, 공격성, 초조, 정좌불능, 알코올 중독, 알코올 금단, 무월경, 근위축성 측삭 경화증, 무쾌감증, 식욕부진, 항-NMDAR 뇌염, 불안, 식욕 장애, 천식, 자폐증, 행동 장애, 치매 관련 행동 장애, 충동 조절 장애 (ICD) 관련 폭식 장애, 양극성 장애, 실명, 경계선 장애, 경계선 인격 장애, 운동완만, 폭식증, ICD 관련 구매, 심장 부정맥, 뇌혈관 사고, 찰스보넷병, 화학요법-유발 구토, 소아 자폐증, 만성 통증, 만성 불면증, 코카인 중독, 인지 장애, 두개안면 통증, 측두하악 관절 (TMJ) / 측두하악 장애 (TMD), 쿠싱병, 망상, 치매, 루이소체를 갖는 치매 또는 루이소체 치매, 크로이츠펠트-야곱병 (CJD) 관련 치매 및 정신병, 게르스트만-슈트로이슬러-샤인커병 (GSSD) 및 치명적 가족성 불면증 (FFI), 우울증, 당뇨병 (인슐린 비의존성), 당뇨병성 말초 신경병증, 약물 중독, 복시, 다운증후군, 운동이상증, 기분저하증, 근긴장이상증, 사정 문제, 폐기종, 간질, 추체외로 장애, 섬유근육통, 허약, 프리드리히 운동실조, 전측두엽 치매, ICD 관련 도박, 유루증, 범불안 장애, 녹내장, 모발 손실 또는 가늘

어짐, 환각, 두통, 치핵, 헌팅턴병, 고프로락틴혈증, 고혈압, ICD 관련 성욕과다, 저혈압, 저글루탐산성 장애, 충동 조절 장애, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 발기부전, 실금, 안압 상승, 불임, 염증성 통증, 불면증, 허혈, 허혈성 뇌졸중, 루이소체 질병 (LBD), 학습 장애, 성욕 (감소), 성욕 상실, 저 남성 가임성, 저 정자 운동성, 루푸스, 마카도-조셉병, 주요 우울증, 조급증, 폐경기 증상, 대사 증후군, 메트암페타민 중독, 편두통, 경도 인지 장애 (MCI), 운동 틱, 다발-경색 치매, 다발성 경화증, 다중 발달 장애, 심근 경색, 근간대경련, 신경병성 통증, 신경퇴행성 장애, 신경정신병, 니코틴 중독, 치매, 우울증, 무감동, 환각, 침흘림 (타액과다), 변비, 통증, 비뇨생식기 문제 및 수면 장애로부터 선택되는 파킨슨병의 비운동성 증상, 강박 장애, 점멸 현상, 오피오이드 중독, 골다공증, 췌장염, 공황발작, 파킨슨병, 파킨슨병 치매, 파킨슨병 정신병, 수면 중 주기적 사지 운동 (PLMS), 말초 혈관 질병, 뇌하수체 종양, 대상포진후 신경통, 진행성 핵상 마비, 크로이츠펠트-야곱병 (CJD), 게르스트만-슈트로이슬러-샤인커병 (GSSD) 및 치명적 가족성 불면증 (FFI)을 포함하는 프리온 질병, 프로락틴종, 가성감정표현 (PBA), 정신운동 둔화, 정신병, 신경퇴행성 장애에 속발성인 정신병, 정신신체 장애, 정신병적 우울증, 외상 후 스트레스 장애 (PTSD), 레이노병, 반사 교감신경 이상증, 하지불안 증후군, 망막 질병, 조현정동 장애, 조현병, 조현병의 음성 증상, 조현병 관련 인지 장애, 패혈증, 세로토닌 증후군, 성기능장애, 항우울제 사용 관련 성기능장애, 수면 무호흡, 수면 장애, 수면 유지 불면증, 사회 불안 장애, 척추 손상, 척수소뇌 위축증, 자살 성향, 혈전증, 혈전성 뇌졸중, 혈전성 혈소판 감소성 자반증, 이명, 피로, 투렛 증후군, 일시적 불면증, 외상성 뇌손상, 치료 저항성 우울증, 치료 저항성 조현병, 진전, 질 건조, 혈관연축 각성, 혈관 치매, 파킨슨병 관련 환각, 파킨슨병 관련 망상; 암, 뇌암, 신경아교종, 췌장암, 저활동성 성욕장애, 파킨슨병 또는 치매 동반 성인 제2형 당뇨병 및 간 섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체, 또는 유효량의 1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 화합물, 약제학적으로 허용되는 염, 다형체 또는 입체이성질체를 포함하는 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **상호 참조**

[0002] 본 출원은 2017년 8월 21일자로 출원된 미국 가출원 제62/548,301호 및 2017년 8월 24일자로 출원된 스웨덴 출원 제1730225-8호의 우선권의 이익을 주장하며, 상기 출원 각각의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **분야**

[0004] 세로토닌 수용체 5-HT와 관련된 질병 및 병태의 치료를 위한 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다.

배 경 기 술

[0005] **배경**

[0006] 세로토닌 또는 5-하이드록시트립타민(5-HT)은 포유동물 신체의 기능에 중요한 역할을 한다. 중추 신경계에서, 5-HT는 수면, 식사, 운동, 통증 인식, 학습 및 기억, 성적 행동, 체온 및 혈압 조절과 같은 다양한 행동 및 반응과 관련된 중요한 신경전달물질 및 신경조절물질이다. 척주에서, 세로토닌은 구심성 말초 통각수용기의 제어 시스템에서 중요한 역할을 한다 (Moulignier, *Rev. Neurol.* 150:3-15, (1994)). 심혈관, 혈액 및 위장관 시스템에서의 말초 기능이 또한 5-HT에 기인한다. 5-HT는 혈관 및 비혈관 평활근 수축, 및 혈소판 응집을 포함한 다양한 수축, 분비 및 전기생리학적 효과를 매개하는 것으로 밝혀졌다. (Fuller, *Biology of Serotonergic Transmission*, 1982; Boullin, *Serotonin In Mental Abnormalities* 1:316 (1978); Barchas, et al., *Serotonin and Behavior*, (1973)). 5-HT2A 수용체 서브타입(서브클래스로도 지칭됨)은 더 높은 인지 및 정서 기능의 조절에 관여하는 것으로 추정되는, 많은 피질, 변연 및 전뇌 영역을 포함하는 인간의 뇌에서 광범위하게 별개로 발현된다. 이 수용체 서브타입은 혈관 혈전증 과정의 초기 단계 중 하나인 혈소판 응집을 부분적으로 매개하는 성숙한 혈소판에서도 발현된다.

[0007] 신체 내 세로토닌의 광범한 분포를 고려하면, 세로토닌 시스템에 영향을 미치는 약물에 대한 지대한 관심이 존재함을 이해할 수 있다 (Gershon, et al., *The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine*, 246 (1989); Saxena, et al., *J. Cardiovascular Pharmacol.* 15: Supp. 7 (1990)). 세로토닌 수용체는 세포간 신호전달의 변환기로서 기능하는 막 통과 단백질의 큰 인간 유전자 패밀리의 구성원이다. 이들은 뉴런 및 혈소판을 포함하

는 다양한 세포 유형의 표면에 존재하고, 여기서 내인성 리간드 세로토닌 또는 외인적으로 투여된 약물에 의해 활성화되면, 그 입체 구조를 변화시키고 이어서 세포 신호전달의 다운스트림 매개체와 상호작용한다. 5-HT2A 서브클래스를 포함하는 이들 수용체 중 다수는, 고리형 AMP, 이노시톨 포스페이트 및 디아실글리세롤과 같은 이차 전령 분자의 생성 또는 억제를 야기하는 구아닌 뉴클레오타이드 결합 단백질(G-단백질) 활성화로써 신호를 보내는 G-단백질 연결 수용체(G-protein coupled receptor, GPCR)이다. 이후 이들 이차 전령은 키나아제를 포함하는 다양한 세포 내 효소 및 이온 채널의 기능을 조절하고, 이는 궁극적으로 세포 흥분성 및 기능에 영향을 미친다.

[0008] 적어도 14 가지의 유전적으로 별개인 5-HT 수용체 서브타입이 확인되었고 일곱 가지 패밀리 중 하나(5-HT1-7)에 할당되었다. 각 서브타입은 고유한 분포, 다양한 리간드에 대한 선호 및 기능적 연관성(들)을 나타낸다.

[0009] 세로토닌은 다양한 유형의 병리학적 상태, 예컨대 특정 정신 장애(우울증, 공격성, 공황발작, 강박 장애, 정신병, 조현병, 자살 성향), 특정 신경퇴행성 장애(알츠하이머형 치매, 파킨슨증, 헌팅턴 무도병), 식욕부진, 폭식증, 알코올 중독 관련 장애, 뇌혈관 사고, 및 편두통에서 중요한 요소일 수 있다 (Meltzer, *Neuropsychopharmacology*, 21:106S-115S (1999); Barnes & Sharp, *Neuropharmacology,* 38:1083-1152 (1999); Glennon, *Neurosci. Biobehavioral Rev.*, 14:35 (1990)).

[0010] 신체 내 세로토닌의 광범한 분포 및 광범위한 생리학적 및 병리학적 과정에서의 역할을 고려하면, 세로토닌 시스템에 영향을 미치는 약물에 대한 지대한 관심이 존재함을 이해할 수 있다 (Gershon, et al., *The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine*, 246 (1989); Saxena, et al., *J. Cardiovascular Pharmacol.* 15: Supp. 7 (1990)).

[0011] 세로토닌의 효과는 확인되고 일곱 가지 패밀리 중 하나(5-HT1-7)에 할당된 적어도 14 가지의 유전적으로 별개인 5-HT 수용체 서브타입에 의해 매개된다. 각 서브타입은 고유한 분포, 다양한 리간드에 대한 선호 및 기능적 연관성(들)을 나타낸다. 세로토닌 수용체는 세포간 신호전달의 변환기로서 기능하는 막 통과 단백질의 큰 인간 유전자 패밀리의 구성원이다. 이들은 뉴런 및 혈소판을 포함하는 다양한 세포 유형의 표면에 존재하고, 여기서 내인성 리간드 세로토닌 또는 외인적으로 투여된 약물에 의해 활성화되면, 그 입체 구조를 변화시키고 이어서 세포 신호전달의 다운스트림 매개체와 상호작용한다. 5-HT2A 서브클래스를 포함하는 이들 수용체 중 다수는, 고리형 AMP, 이노시톨 포스페이트 및 디아실글리세롤과 같은 이차 전령 분자의 생성 또는 억제를 야기하는 구아닌 뉴클레오타이드 결합 단백질(G-단백질) 활성화로써 신호를 보내는 G-단백질 연결 수용체(G-protein coupled receptor, GPCR)이다. 이후 이들 이차 전령은 키나아제를 포함하는 다양한 세포 내 효소 및 이온 채널의 기능을 조절하고, 이는 궁극적으로 세포 흥분성 및 기능에 영향을 미친다.

[0012] 5-HT2A 수용체 서브타입(서브클래스로도 지칭됨)은 더 높은 인지 및 정서 기능의 조절에 관여하는 것으로 추정되는, 많은 피질, 변연 및 전뇌 영역을 포함하는 인간의 뇌에서 광범위하게 별개로 발현된다. 이 수용체 서브타입은 혈관 혈전증 과정의 초기 단계 중 하나인 혈소판 응집을 부분적으로 매개하는 성숙한 혈소판에서도 발현된다.

[0013] 항정신병 약물은 도파민성, 세로토닌성, 아드레날린성, 무스카린성 및 히스타민성 수용체를 포함하는 다수의 중추 모노아민성 신경전달물질 수용체와 상호작용하는 것으로 밝혀졌다. 이들 약물의 치료 효과 및 유해 효과는 별개의 수용체 서브타입에 의해 매개되는 듯 하다. 이들 수용체 서브타입 사이의 높은 정도의 유전적 및 약리학적 상동성은 서브타입-선택성 화합물의 개발뿐만 아니라, 임의의 특정 수용체 서브타입의 정상적인 생리학적 또는 병리생리학적 역할의 결정을 방해했다. 따라서 모노아민성 신경전달물질 수용체 중에서 개별 수용체 클래스 및 서브클래스에 선택적인 약물을 개발할 필요가 있다.

[0014] 항정신병 약물의 작용 메커니즘에 대한 일반적인 이론은 도파민 D2 수용체의 길항작용을 포함한다. 유감스럽게도, 도파민 D2 수용체의 길항작용은 추체외로 부작용뿐만 아니라 항정신병 요법의 추가적인 바람직하지 않은 효과, 예컨대 우울증 증상 악화, 무쾌감증 및 인지 과정의 장애를 또한 매개하는 듯하다. 5-HT2A 수용체의 길항작용은 항정신병 효능을 갖는 약물에 대한 대안적인 분자 메커니즘이며, 아마도 세로토닌 시스템을 통한 고조된 또는 과장된 신호 전달의 길항작용을 통한 것이다. 따라서 5-HT2A 길항제는 도파민 D_2 수용체의 차단과 관련한 추체외로 부작용 또는 다른 바람직하지 않은 효과가 없이 정신병을 치료하기 위한 우수한 후보이다.

[0015] 전통적으로, 5-HT2A 수용체와 같은 GPCR은 작용제(수용체를 활성화시키는 약물)의 결합에 의해 활성화되지 않으면 정지된 상태로 존재하는 것으로 가정되었다. 세로토닌 수용체를 포함하는 GPCR 모노아민 수용체의 대부분은 아닐지라도 다수가 이들의 내인성 작용제의 부재에서 부분적으로 활성화된 상태로 존재할 수 있음이 현재 인식

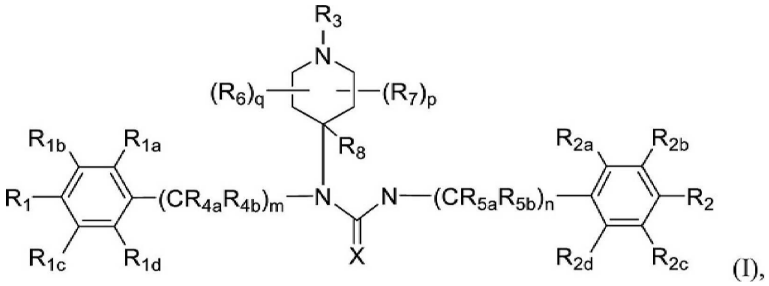
된다. 이러한 증가된 기저 활성(구성적 활성)은 역작용제로 지칭되는 화합물에 의해 억제될 수 있다. 작용제 및 역작용제는 단독으로 이들 분자를 각각 활성화 또는 불활성화시킬 수 있다는 점에서 수용체에서 고유 활성을 보유한다. 대조적으로, 고전적 또는 중성 길항제는 수용체로의 접근에 대해 작용제 및 역작용제와 경쟁하지만, 상승된 기저 또는 구성적 수용체 반응을 억제하는 고유 능력을 보유하지는 않는다.

[0016] 따라서 세로토닌 수용체를 표적으로 하는 항정신병 약물 제조를 위한 신규한 화합물의 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0017] **요약**

[0018] 화학식 (I)에 따른 화합물,

[0019] 
(I),

[0020] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체 및 중수소화 유사체가 제공되고, 여기서:

[0021] m, 및 n은 독립적으로 0, 1, 2, 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수;

[0022] p, 및 q는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수;

[0023] R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} 및 R_{1d}는 수소, 중수소, 하이드록실, -OD, 할로겐, 시아노, 아미노, $-SO_2R_{10}$, $-OC(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-NR_{10}C(=O)R_{11}$, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 아미노알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알콕시, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} 및 R_{1d} 중 적어도 하나는 수소가 아니고, 여기서 R_{10} 및 R_{11}은 수소, 아미노, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0024] R_2, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소, 중수소, 아미노, 하이드록실, -OD, 할로겐, 시아노, 니트로, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐옥시, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알키닐, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알키닐옥시, 비치환 또는 치환 C_{1-8} 알콕시, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R_2는 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시가 아니고; 또는 R_2 및 R_{2b} 또는 R_{2c}는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 고리 시스템을 형성하고;

[0025] R_3은 수소, 중수소, 하이드록실, -OD, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0026] R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, 및 R_{5b}는 수소, 중수소, 및 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 m 및 n이 1인 경우 R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}는 수소이다.

[0027] R_6은 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록실, 옥소, -OD, 시아노, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 및 치환 또는 비치환

C_{1-4} 알콕시, 치환 또는 비치환 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0028] R_7은 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록실, 옥소, -OD, 시아노, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 및 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0029] R_8은 부재하거나, 수소, 중수소, 시아노, 하이드록실, -OD, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-4} 알케닐, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 및 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0030] X는 O 또는 S로부터 선택된다;

[0031] 본원에 개시된 일부 구체예는 유효량의 화학식 (I)에 따른 화합물의 화합물, 약제학적으로 허용되는 염, 다형체 또는 입체이성질체를 환자에게 투여하는 것을 포함하는 환자의 질병 치료 방법에 관한 것으로, 여기서 질병은 비정상 호르몬 활성, 알츠하이머병, 알츠하이머병 치매, 알츠하이머병 정신병, 중독 (알코올, 코카인, 메트암페타민, 니코틴 및 오피오이드), 애디슨병, ADHD, 알츠하이머병 정신병, 정동 장애, 공격성, 초조, 정좌불능, 알코올 중독, 알코올 금단, 무월경, 근위축성 측삭 경화증, 무쾌감증, 식욕부진, 항-NMDAR 뇌염, 불안, 식욕 장애, 천식, 자폐증, 행동 장애, 치매 관련 행동 장애, 충동 조절 장애 (ICD) 관련 폭식 장애, 양극성 장애, 실명, 경계선 장애, 경계선 인격 장애, 운동완만, 폭식증, ICD 관련 구매, 심장 부정맥, 뇌혈관 사고, 찰스보넷병, 화학요법-유발 구토, 소아 자폐증, 만성 통증, 만성 불면증, 코카인 중독, 인지 장애, 두개안면 통증, 측두하악 관절 (TMJ) / 측두하악 장애 (TMD), 쿠싱병, 망상, 치매, 루이소체를 갖는 치매 또는 루이소체 치매, 크로이츠펠트-야곱병 (CJD) 관련 치매 및 정신병, 게르스트만-슈트로이슬러-샤인커병 (GSSD) 및 치명적 가족성 불면증 (FFI), 우울증, 당뇨병 (인슐린 비의존성), 당뇨병성 말초 신경병증, 약물 중독, 복시, 다운증후군, 운동이상증, 기분저하증, 근긴장이상증, 사정 문제, 폐기종, 간질, 추체외로 장애, 섬유근육통, 허약, 프리드리히 운동실조, 전측두엽 치매, ICD 관련 도박, 유루증, 범불안 장애, 녹내장, 모발 손실 또는 가늘어짐, 환각, 두통, 치핵, 헌팅턴병, 고프로락틴혈증, 고혈압, ICD 관련 성욕과다, 저혈압, 저글루탐산성 장애, 충동 조절 장애, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 발기부전, 실금, 안압 상승, 불임, 염증성 통증, 불면증, 허혈, 허혈성 뇌졸중, 루이소체 질병 (LBD), 학습 장애, 성욕 (감소), 성욕 상실, 저 남성 가임성, 저 정자 운동성, 루푸스, 마카도-조셉병, 주요 우울증, 조급증, 폐경기 증상, 대사 증후군, 메트암페타민 중독, 편두통, 경도 인지 장애 (MCI), 운동 틱, 다발-경색 치매, 다발성 경화증, 다중 발달 장애, 심근 경색, 근간대경련, 신경병성 통증, 신경퇴행성 장애, 신경정신병, 니코틴 중독, 치매, 우울증, 무감동, 환각, 침흘림 (타액과다), 변비, 통증, 비뇨생식기 문제 및 수면 장애로부터 선택되는 파킨슨병의 비운동성 증상, 강박 장애, 점멸 현상, 오피오이드 중독, 골다공증, 췌장염, 공황발작, 파킨슨병, 파킨슨병 치매, 파킨슨병 정신병, 수면 중 주기적 사지 운동 (PLMS), 말초 혈관 질병, 뇌하수체 종양, 대상포진후 신경통, 진행성 핵상 마비, 크로이츠펠트-야곱병 (CJD), 게르스트만-슈트로이슬러-샤인커병 (GSSD) 및 치명적 가족성 불면증 (FFI)을 포함하는 프리온 질병, 프로락틴종, 가성감정표현 (PBA), 정신운동 둔화, 정신병, 신경퇴행성 장애에 속발성인 정신병, 정신신체 장애, 정신병적 우울증, 외상 후 스트레스 장애 (PTSD), 레이노병, 반사 교감신경 이상증, 하지불안 증후군, 망막 질병, 조현정동 장애, 조현병, 조현병의 음성 증상, 조현병 관련 인지 장애, 패혈증, 세로토닌 증후군, 성기능장애, 항우울제 사용 관련 성기능장애, 수면 무호흡, 수면 장애, 수면 유지 불면증, 사회 불안 장애, 척추 손상, 척수소뇌 위축증, 자살 성향, 혈전증, 혈전성 뇌졸중, 혈전성 혈소판 감소성 자반증, 이명, 피로, 투렛 증후군, 일시적 불면증, 외상성 뇌손상, 치료 저항성 우울증, 치료 저항성 조현병, 진전, 질 건조, 혈관연축 각성, 혈관 치매, 파킨슨병 관련 환각, 파킨슨병 관련 망상; 암, 뇌암, 신경아교종, 췌장암, 저활동성 성욕장애, 파킨슨병 또는 치매 동반 성인 제2형 당뇨병 및 간 섬유증 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

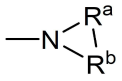
[0032] **상세한 설명**

[0033] *정의*

[0034] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에서 참조된 모든 특허, 출원, 공개된 출원 및 기타 간행물은 그 전문이 참조로 포함된다. 본원에서 용어에 대한 복수의 정의가 있는 경우, 달리 언급되지 않는 한 본 섹션의 정의가 우선한다.

[0035] 본원에서 사용된 임의의 "R" 기(들), 예컨대 제한 없이, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10}은 지시된 원

자에 부착될 수 있는 치환기를 나타낸다. R 기의 비제한적 목록은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로알리사이클릴을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 두 "R" 기가 동일 원자 또는 인접 원자에 공유적으로 결합되는 경우, 이들은 본원에 정의된 바와 같이 "함께 합쳐져" 또는 "결합되어" 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로알리사이클릴 기를 형성할 수 있다. 예를 들어, 제한 없이, NR_aR_b 기의 R_a 및 R_b가 "함께 합쳐진" 또는 "결합된" 것으로 지시되는 경우, 이는 이들이 말단 원자에서 서로 공유적으로 결합되어 질소를 포함하는 고리를 형성함을 의미한다:

[0036] 

[0037] 당업자가 쉽게 인식하는 바와 같이, 본원의 본문, 화학식, 도식, 실시예 및 도면에 개시된 미충족 원자가를 갖는 임의의 주어진 원자는 원자가를 충족시키기에 충분한 수의 수소 원자를 갖는 것으로 가정된다.

[0038] 기가 "비치환 또는 치환"된 것으로 기재될 때마다, 치환된 경우, (한 번 이상, 예컨대 1, 2, 3 또는 4 회 존재할 수 있는) 치환기(들)는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아랄킬, 헤테로아랄킬, (헤테로알리사이클릴)알킬, 하이드록시, 옥소, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, O-카르복시, 메르캅토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로겐, 카르보닐, 티오카르보닐, C-아미도, N-아미도, S-설폰아미도, N-설폰아미도, 니트로, 실릴, 설페닐, 설피닐, 설포닐, 할로알킬, 할로알콕시, 트리할로메탄설포닐, 트리할로메탄설폰아미도, 일- 및 이-치환된 아미노 기를 포함하는 아미노, 및 이의 보호된 유도체로부터 독립적으로 선택된다.

[0039] 기, 예컨대 "비치환 또는 치환" 알킬 기가 "비치환 또는 치환"의 사용 없이 기재될 때마다, 예를 들어 "알킬"은 기가 치환기를 가질 수 있도록 본원에서 별도로 정의되지 않는 한 "비치환 알킬"로 이해된다. 예를 들어 C_{1-6} 알킬은 1 내지 6 탄소 원자를 포함하는 비치환 알킬을 의미한다.

[0040] 기의 치환기가 "치환된" 것으로 간주될 때, 치환기 자체가 하나 이상의 지시된 치환기로 치환된다. 언급된 치환기가 치환되는 경우, 이는 언급된 치환기의 하나 이상의 수소 원자가 중수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아랄킬, 헤테로아랄킬, (헤테로알리사이클릴)알킬, 하이드록시, 옥소, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, O-카르복시, 메르캅토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로겐, 카르보닐, 티오카르보닐, C-아미도, N-아미도, S-설폰아미도, N-설폰아미도, 니트로, 실릴, 설페닐, 설피닐, 설포닐, 할로알킬, 할로알콕시, 트리할로메탄설포닐, 트리할로메탄설폰아미도, 및 일- 및 이-치환된 아미노 기를 포함하는 아미노, 및 이의 보호된 유도체로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택된 기(들)로 대체될 수 있음을 의미한다. 상기 치환기의 보호 유도체를 형성할 수 있는 보호기는 당업자에게 공지되어 있으며 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 문헌 Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999에서 찾을 수 있다.

[0041] 본원에서 사용된 "C_m 내지 C_n," "C_m-C_n" 또는 "C_{m-n}"은 (여기서 "m" 및 "n"은 정수) 관련 기 중의 탄소 원자의 수를 지칭한다. 즉, 기는 "m" 내지 "n" 탄소 원자를 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, "C_1 내지 C_6 알킬" 기는 1 내지 6 탄소를 갖는 모든 알킬 기, 즉 CH_3-, CH_3CH_2-, $CH_3CH_2CH_2$-, $(CH_3)_2CH$-, $CH_3CH_2CH_2CH_2$-, $CH_3CH_2CH(CH_3)$-, $CH_3CH(CH)_3CH_2$-, $CH_3CH(CH)_3CH_2$- 및 $(CH_3)_3C$-를 지칭한다. "m" 및 "n"가 기와 관련하여 지정되지 않은 경우, 이들 정의에서 설명된 가장 넓은 범위가 가정되어야 한다.

[0042] 본원에서 사용된 "알킬"은 완전히 포화된 (이중 또는 삼중 결합 없음) 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬 기를 지칭한다. 알킬 기는 1 내지 20 탄소 원자를 가질 수 있다 (비록 본 정의가 수치 범위가 지정되지 않은 경우 용어 "알킬"의 출현을 또한 포함하기는 하지만, 본원에 나타날 때마다, "1 내지 20"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각 정수를 지칭한다; *예를 들어* "1 내지 20 탄소 원자"는 알킬 기가 최대 20 탄소 원자를 포함하여 1 탄소 원자, 2 탄소 원자, 3 탄소 원자 등으로 이루어질 수 있음을 의미한다). 알킬 기는 또한 1 내지 10 탄소 원자를 갖는 중간 크기 알킬, 예컨대 "C_{1-6}"일 수 있다. 알킬 기는 또한 1 내지 4 탄소 원자를 갖는 저급 알킬일 수 있다. 화합물의 알킬 기는 "C_1-C_4 알킬," "C_{1-4} 알킬" 또는 유사한 명칭으로 표기될 수 있다. 단지 예로서, "C_1-C_4 알킬" 또는 "C_{1-4} 알킬"은 알킬 사슬에 하나 내지 넷의 탄소 원자가 있음을 나타내며, 즉, 알킬 사슬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, 및 t-부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 전형적인

알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 삼차 부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 치환된 경우, 치환기 기(들)은 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아랄킬, 헤테로아랄킬, (헤테로알리사이클릴)알킬, 하이드록시, 옥소, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, O-카르복시, 메르캅토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로겐, 카르보닐, 티오카르보닐, C-아미도, N-아미도, S-설폰아미도, N-설폰아미도, 니트로, 실릴, 설페닐, 설피닐, 설포닐, 할로알킬, 할로알콕시, 트리할로메탄설포닐, 트리할로메탄설폰아미도, 및 일- 및 이-치환된 아미노 기를 포함하는 아미노, 및 이의 보호된 유도체로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택된 하나 이상의 기(들)이다.

[0043] 본원에서 사용된 용어 "임의로", 예를 들어 "임의로 중수소화된"은 기가 하나 이상의 지시된 치환기로 비치환 또는 치환될 수 있음, 예를 들어 하나 이상의 수소(들)가 하나 이상의 중수소(들)로 대체될 수 있음을 의미한다.

[0044] 본원에서 사용된 "알케닐"은 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬에 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 알킬 기를 지칭한다. 하나 초과의 이중 결합이 존재하는 경우, 이중 결합은 공액되거나 공액되지 않을 수 있다. 알케닐 기는 2 내지 20 탄소 원자를 가질 수 있다 (비록 본 정의가 수치 범위가 지정되지 않은 경우 용어 "알케닐"의 출현을 또한 포함하기는 하지만, 본원에 나타날 때마다, "2 내지 20"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각 정수를 지칭한다; *예를 들어*, "2 내지 20 탄소 원자"는 알케닐 기가 최대 20 탄소 원자를 포함하여 2 탄소 원자, 3 탄소 원자, 4 탄소 원자 등으로 이루어질 수 있음을 의미한다). 치환된 경우, 치환기 기(들)은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아랄킬, 헤테로아랄킬, (헤테로알리사이클릴)알킬, 하이드록시, 옥소, 알콕시, 메르캅토, 알킬티오, 시아노, 할로겐, 니트로, 할로알킬, 할로알콕시, 및 일- 및 이-치환된 아미노 기를 포함하는 아미노, 및 이의 보호된 유도체로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택된 하나 이상의 기(들)이다.

[0045] 본원에서 사용된 "알키닐"은 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬에 하나 이상의 삼중 결합을 포함하는 알킬 기를 지칭한다. 알키닐 기는 2 내지 20 탄소 원자를 가질 수 있다 (비록 본 정의가 수치 범위가 지정되지 않은 경우 용어 "알키닐"의 출현을 또한 포함하기는 하지만, 본원에 나타날 때마다, "2 내지 20"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각 정수를 지칭한다; *예를 들어*, "2 내지 20 탄소 원자"는 알키닐 기가 최대 20 탄소 원자를 포함하여 2 탄소 원자, 3 탄소 원자, 4 탄소 원자 등으로 이루어질 수 있음을 의미한다). 알키닐 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 치환될 경우, 치환기(들)는 알케닐 기 치환과 관련하여 상기 개시된 것과 동일한 기로부터 선택될 수 있다.

[0046] 본원에서 사용된 "헤테로"는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택된 헤테로원자를 지칭한다.

[0047] 본원에서 사용된 "헤테로알킬"은 그 자체로 또는 다른 용어와 조합하여, 하나 이상의 탄소 원자(들), 예컨대 1, 2, 3 또는 4 탄소 원자(들), 및 관련된 수소 원자(들)가 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 동일하거나 상이한 헤테로원자로 독립적으로 대체된 경우, 언급된 수의 탄소 원자로 이루어지는 선형 또는 분지형 알킬 기를 지칭한다. 대체되는 탄소 원자(들)는 알킬 기의 중간 또는 말단에 있을 수 있다. 헤테로알킬의 예는 -S-알킬, -O-알킬, -NH-알킬, -알킬렌-O-알킬 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0048] 본원에서 사용된 "아릴"은 완전히 비편재화된 파이-전자계를 갖는 탄소환 (모두 탄소) 고리 또는 둘 이상의 융합된 고리(두 인접한 원자를 공유하는 고리)를 지칭한다. 아릴 기의 예는 벤젠, 나프탈렌 및 아줄렌을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 아릴 기는 치환될 수 있다. 치환될 경우, 수소 원자는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아랄킬, 헤테로아랄킬, (헤테로알리사이클릴)알킬, 하이드록시, 옥소, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, O-카르복시, 메르캅토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로겐, 카르보닐, 티오카르보닐, C-아미도, N-아미도, S-설폰아미도, N-설폰아미도, 니트로, 실릴, 설페닐, 설피닐, 설포닐, 할로알킬, 할로알콕시, 트리할로메탄설포닐, 트리할로메탄설폰아미도, 및 일- 및 이-치환된 아미노 기를 포함하는 아미노, 및 이의 보호된 유도체로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기(들)인 치환기 기(들)로 대체된다. 치환될 경우, 아릴 기상의 치환기는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 및 헤테로사이클릴을 포함하는 아릴 기에 융합된 비방향족 고리를 형성할 수 있다.

[0049] 본원에서 사용된 "헤테로아릴"은 고리 시스템의 원자 중 적어도 하나가 헤테로원자, 즉 질소, 산소 및 황을 포함하지만 이에 제한되지 않는 탄소 이외의 원소인 단환 또는 다환 방향족 고리 시스템(완전히 비편재화된 파이-전자계를 갖는 고리 시스템)을 지칭한다. 단환 "헤테로아릴"의 예는 퓨란, 티오펜, 프탈라진, 피롤, 옥사졸, 티아졸, 이미다졸, 피라졸, 이속사졸, 이소티아졸, 트리아졸, 티아디아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진,

테트라졸, 옥사디아졸, 및 트리아진을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다환 "헤테로아릴"의 예는 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 인돌, 퓨린, 벤조퓨란, 벤조티오펜, 벤조피라논(예를 들어 쿠마린, 크로몬, 및 이소쿠마린)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 헤테로아릴은 치환될 수 있다. 치환될 경우, 수소 원자는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아랄킬, 헤테로아랄킬, (헤테로알리사이클릴)알킬, 하이드록시, 옥소, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, O-카르복시, 메르캅토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로겐, 카르보닐, 티오카르보닐, C-아미도, N-아미도, S-설폰아미도, N-설폰아미도, 니트로, 실릴, 설페닐, 설피닐, 설포닐, 할로알킬, 할로알콕시, 트리할로메탄설포닐, 트리할로메탄설폰아미도, 및 일- 및 이-치환된 아미노 기를 포함하는 아미노, 및 이의 보호된 유도체로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기(들)인 치환기 기(들)로 대체된다. 치환될 경우, 헤테로아릴 기상의 치환기는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 및 헤테로사이클릴을 포함하는 아릴 기에 융합된 비방향족 고리를 형성할 수 있다.

[0050] "아랄킬" 또는 "아릴알킬"은 치환기로서 알킬렌 기를 통해 연결된 아릴 기이다. 아랄킬의 알킬렌 및 아릴 기는 치환될 수 있다. 예는 벤질, 치환된 벤질, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 및 나프틸알킬을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 알킬렌 기는 저급 알킬렌 기이다.

[0051] "헤테로아랄킬" 또는 "헤테로아릴알킬"은 치환기로서 알킬렌 기를 통해 연결된 헤테로아릴 기이다. 헤테로아랄킬의 알킬렌 및 헤테로아릴 기는 치환될 수 있다. 예는 2-티에닐메틸, 3-티에닐메틸, 퓨릴메틸, 티에닐에틸, 피롤릴알킬, 피리딜알킬, 이속사졸릴알킬, 피라졸릴알킬 및 이미다졸릴알킬, 및 이들의 치환된 유사체 및 벤조-융합 유사체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 알킬렌 기는 저급 알킬렌 기이다.

[0052] "알킬렌"은 직쇄 테더링 기이며, 말단 탄소 원자를 통해 분자 단편을 연결하기 위한 결합을 형성한다. 알킬렌은 1 내지 20 탄소 원자를 가질 수 있다. 알킬렌은 또한 1 내지 10 탄소 원자를 갖는 중간 크기 알킬렌, 예컨대 "C_{1-6}"일 수 있다. 알킬렌은 또한 1 내지 4 탄소 원자를 갖는 저급 알킬렌일 수 있다. 알킬렌은 "C_1-C_4 알킬렌", "C_{1-4} 알킬렌" 또는 유사한 명칭으로 표기될 수 있다. 비제한적 예는 메틸렌 ($-CH_2-$), 에틸렌 ($-CH_2CH_2-$), 프로필렌 ($-CH_2CH_2CH_2-$), 및 부틸렌 ($-(CH_2)_4-$) 기를 포함한다. 메틸렌의 경우에, 두 개의 연결된 단편이 동일한 탄소 원자에 연결된다. 저급 알킬렌 기는 치환될 수 있다.

[0053] 본원에서 사용된 "헤테로알킬렌"은 그 자체로 또는 다른 용어와 조합하여, 하나 이상의 탄소 원자, 예컨대 1, 2, 3 또는 4 탄소 원자(들)가 산소, 황 및 질소로부터 선택된 동일하거나 상이한 헤테로원자로 독립적으로 대체된 경우, 언급된 수의 탄소 원자로 이루어지는 알킬렌 기를 지칭한다. 헤테로알킬렌의 예는 $-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-NH-$, $-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH_2-CH_2-$ $NH-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0054] 본원에서 사용된 "알킬리덴"은 다른 기의 한 탄소에 부착되어 이중 결합을 형성하는 이가 기, 예컨대 =CR'R''를 지칭한다. 알킬리덴 기는 메틸리덴 ($=CH_2$) 및 에틸리덴 ($=CHCH_3$)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에서 사용된 "아릴알킬리덴"은 R' 또는 R''이 아릴 기인 알킬리덴 기를 지칭한다. 알킬리덴 기는 치환될 수 있다.

[0055] 본원에서 사용된 "알콕시"는 R이 알킬, 예를 들어 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 사이클로프로폭시, 1-메틸에톡시 (이소프로폭시), n-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 아목시, tert-아목시 등인 기 -OR을 지칭한다. 알콕시는 치환될 수 있다.

[0056] 본원에서 사용된 "알킬티오"는 R이 위에 정의된 알킬, 예를 들어 메틸메르캅토, 에틸메르캅토, n-프로필메르캅토, 1-메틸에틸메르캅토 (이소프로필메르캅토), n-부틸메르캅토, 이소-부틸메르캅토, sec-부틸메르캅토, tert-부틸메르캅토 등인 화학식 -SR을 지칭한다. 알킬티오는 치환될 수 있다.

[0057] 본원에서 사용된 "아릴옥시" 및 "아릴티오"는 R이 위에 정의된 아릴, 예를 들어, 페녹시, 나프탈레닐옥시, 아줄레닐옥시, 안트라세닐옥시, 나프탈레닐티오, 페닐티오 등인 RO- 및 RS-를 지칭한다. 아릴옥시 및 아릴티오는 모두 치환될 수 있다.

[0058] 본원에서 사용된 "알케닐옥시"는 R이 위에 정의된 알케닐, 예를 들어, 비닐옥시, 프로페닐옥시, n-부테닐옥시, 이소-부테닐옥시, sec-펜테닐옥시, tert-펜테닐옥시 등인 화학식 -OR을 지칭한다. 알케닐옥시는 치환될 수 있다.

[0059] 본원에서 사용된 "아실"은 치환기로서 카르보닐 기를 통해 연결된 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 아릴을 지

칭한다. 예는 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 벤조일, 및 아크릴을 포함한다. 아실은 치환될 수 있다.

[0060] 본원에서 사용된 "사이클로알킬"은 완전히 포화된 (이중 결합 없음) 단환 또는 다환 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 둘 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합, 가교 또는 스피로-연결 방식으로 함께 결합될 수 있다. 사이클로알킬 기는 C_3 내지 C_{10}, 예컨대 C_3 내지 C_6 범위일 수 있다. 사이클로알킬 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 전형적인 사이클로알킬 기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 치환될 경우, 달리 지시되지 않는 한 치환기(들)는 알킬이거나 알킬 기의 치환과 관련하여 위에 지시된 것으로부터 선택될 수 있다. 치환될 경우, 사이클로알킬 기상의 치환기는 아릴 및 헤테로아릴을 포함하는 사이클로알킬 기에 융합된 방향족 고리를 형성할 수 있다.

[0061] 본원에서 사용된 "사이클로알케닐"은 고리 내에 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 사이클로알킬 기를 지칭하지만, 하나 초과 존재하는 경우, 이들은 고리 내에 완전히 비편재화된 파이-전자계를 형성할 수 없다 (그렇지 않으면 기는 본원에 정의된 "아릴"일 것이다). 둘 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합, 가교 또는 스피로-연결 방식으로 함께 연결될 수 있다. 사이클로알케닐 기는 C_3 내지 C_{10}, 예컨대 C_3 내지 C_8 또는 C_5 내지 C_{10} 범위일 수 있다. 예를 들어, C_{3-8} 사이클로알케닐은 C_{4-8} 사이클로알케닐, C_{5-8} 사이클로알케닐 또는 C_{6-8} 사이클로알케닐을 포함한다. 사이클로알케닐 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 치환될 경우, 달리 지시되지 않는 한 치환기(들)는 알킬이거나 알킬 기 치환과 관련하여 위에 개시된 기로부터 선택될 수 있다. 치환될 경우, 사이클로알케닐 기상의 치환기는 아릴 및 헤테로아릴을 포함하는 사이클로알케닐 기에 융합된 방향족 고리를 형성할 수 있다.

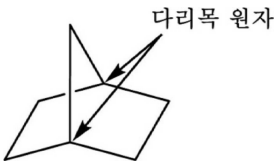
[0062] 본원에서 사용된 "사이클로알키닐"은 고리 내에 하나 이상의 삼중 결합을 포함하는 사이클로알킬 기를 지칭한다. 둘 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합, 가교 또는 스피로-연결 방식으로 함께 결합될 수 있다. 사이클로알키닐 기는 C_8 내지 C_{12} 범위일 수 있다. 사이클로알키닐 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 치환될 경우, 달리 지시되지 않는 한 치환기(들)는 알킬이거나 알킬 기 치환과 관련하여 위에 개시된 기로부터 선택될 수 있다. 치환될 경우, 사이클로알키닐 기상의 치환기는 아릴 및 헤테로아릴을 포함하는 사이클로알키닐 기에 융합된 방향족 고리를 형성할 수 있다.

[0063] 본원에서 사용된 "헤테로알리사이클릭" 또는 "헤테로알리사이클릴"은 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 내지 다섯 개의 헤테로원자로 이루어지는 3- 내지 18 원 고리를 지칭한다. 헤테로알리사이클릭 또는 헤테로알리사이클릴 기는 C_2 내지 C_{10} 범위일 수 있고, 일부 구체예에서 C_2 내지 C_9 범위일 수 있고 다른 구체예에서 C_2 내지 C_8 범위일 수 있다. "헤테로알리사이클릭" 또는 "헤테로알리사이클릴"은 융합, 가교 또는 스피로-연결 방식으로 함께 결합될 수 있는 단환, 이환, 삼환, 또는 사환 고리 시스템일 수 있고; "헤테로알리사이클릭" 또는 "헤테로알리사이클릴"의 질소, 탄소 및 황 원자는 산화될 수 있고; 질소는 사차화될 수 있고; 고리는 또한 모든 고리에 걸쳐 완전히 비편재화된 파이-전자계를 형성하지 않는 한 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있고, 예는 2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온, 3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린, 3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진, 2,3-디하이드로벤조[d]옥사졸, 2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸, 인돌린, 및 1,3-디하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온, 및 벤조[d]옥사졸-2(3H)-온이다. 헤테로알리사이클릴 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 치환될 경우, 치환기(들)는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아랄킬, 헤테로아랄킬, (헤테로알리사이클릴)알킬, 하이드록시, 옥소, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, O-카르복시, 메르캅토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로겐, C-아미도, N-아미도, S-설폰아미도, N-설폰아미도, 이소시아네이토, 티오시아네이토, 이소티오시아네이토, 니트로, 실릴, 할로알킬, 할로알콕시, 트리할로메탄설포닐, 트리할로메탄설폰아미도, 및 일- 및 이-치환된 아미노 기를 포함하는 아미노, 및 이의 보호된 유도체로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기일 수 있다. 그러한 "헤테로알리사이클릭" 또는 "헤테로알리사이클릴"의 예는 아제피닐, 디옥솔라닐, 이미다졸리닐, 모르폴리닐, 옥세타닐, 퓨라닐, 옥시라닐, 피페리디닐 *N*-옥사이드, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 피라닐, 4-피페리도닐, 피라졸리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로피라닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 설폭사이드, 및 티아모르폴리닐 설폰을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 치환될 경우, 헤테로알리사이클릴 기상의 치환기는 아릴 및 헤테로아릴을 포함하는 헤테로알리사이클릴 기에 융합된 방향족 고리를 형성할 수 있다.

[0064] "융합된 이환 고리"는 두 고리가 두 인접 원자를 공유하는 고리 시스템을 지칭한다. 두 고리는 하나의 공유 결합을 공유한다. 융합된 이환 고리의 예는 데칼린이다.

[0065] "스피로 이환 고리"는 두 고리가 하나의 원자를 공유하는 이환 고리를 지칭한다.

[0066] "가교된 고리 시스템"은 두 고리가 셋 이상의 원자를 공유하는 고리 시스템을 지칭한다. 두 다리목 원자는 적어도 하나의 원자를 포함하는 가교에 의해 분리되고, 구체적인 예는 바이사이클로[2.2.1]헵탄으로도 알려진 노르보르난이다. 바이사이클로[2.2.1]헵탄의 구조는 아래에 나타나며, 또한 다리목 원자를 나타낸다

[0067] 

.

[0068] "(사이클로알킬)알킬"은 치환기로서 알킬렌 기를 통해 연결된 사이클로알킬 기이다. (사이클로알킬)알킬의 알킬렌 및 사이클로알킬은 치환될 수 있다. 예는 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로프로필에틸, 사이클로프로필부틸, 사이클로부틸에틸, 사이클로프로필이소프로필, 사이클로펜틸메틸, 사이클로펜틸에틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실에틸, 사이클로헵틸메틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 알킬렌 기는 저급 알킬렌 기이다.

[0069] "(사이클로알케닐)알킬"은 치환기로서 알킬렌 기를 통해 연결된 사이클로알케닐 기이다. (사이클로알케닐)알킬의 알킬렌 및 사이클로알케닐은 치환될 수 있다. 일부 경우에, 알킬렌 기는 저급 알킬렌 기이다.

[0070] "(사이클로알키닐)알킬"은 치환기로서 알킬렌 기를 통해 연결된 사이클로알키닐 기이다. (사이클로알키닐)알킬의 알킬렌 및 사이클로알키닐은 치환될 수 있다. 일부 경우에, 알킬렌 기는 저급 알킬렌 기이다.

[0071] 본원에서 사용된 "할로" 또는 "할로겐"은 F (플루오로), Cl (클로로), Br (브로모) 또는 I (아이오도)를 지칭한다.

[0072] 본원에서 사용된 "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로겐으로 대체된 알킬 기를 지칭한다. 그러한 기는 클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸 및 1-클로로-2-플루오로메틸, 2-플루오로이소부틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 할로알킬은 치환될 수 있다.

[0073] 본원에서 사용된 "할로알콕시"는 R이 할로알킬 기인 RO-기를 지칭한다. 그러한 기는 클로로메톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 및 1-클로로-1-플루오로메톡시, 2-플루오로이소부티옥시를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 할로알콕시는 치환될 수 있다.

[0074] "O-카르복시" 기는 R이 본원에 정의된 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아랄킬, 또는 (헤테로알리사이클릴)알킬일 수 있는 "RC(=O)O-" 기를 지칭한다. O-카르복시는 치환될 수 있다.

[0075] "C-카르복시" 기는 R이 O-카르복시에 대해 정의된 것과 동일할 수 있는 "-C(=O)OR" 기를 지칭한다. C-카르복시는 치환될 수 있다.

[0076] "트리할로메탄설포닐" 기는 X가 할로겐인 "X_3CSO_2-" 기"를 지칭한다.

[0077] 점선 결합, 은, 결합을 형성하는 원자들 사이의 선택적 불포화를 나타낸다. 이 결합은 불포화(예를 들어 C=C, C=N, C=O) 또는 포화(예를 들어 C-C, C-N, C-O)될 수 있다. 점선 결합이 고리 시스템에 존재할 경우 이는 방향족 고리 시스템의 일부를 형성할 수 있다.

[0078] "니트로" 기는 "$-NO_2$" 기를 지칭한다.

[0079] "시아노" 기는 "-CN" 기를 지칭한다.

[0080] "시아네이토" 기는 "-OCN" 기를 지칭한다.

[0081] "이소시아네이토" 기는 "-NCO" 기를 지칭한다.

[0082] "티오시아네이토" 기는 "-SCN" 기를 지칭한다.

[0083] "카르보닐" 기는 "-C(=O)-" 기를 지칭한다.

[0084] "티오카르보닐" 기는 "-C(=S)-" 기를 지칭한다.

[0085] "옥소" 기는 " =O " 기를 지칭한다.

[0086] "하이드록시" 기 또는 "하이드록실" 기는 "-OH" 기를 지칭한다.

[0087] "이소티오시아네이토" 기는 " -NCS" 기를 지칭한다.

[0088] "설피닐" 기는 R이 O-카르복시에 대해 정의된 것과 동일할 수 있는 "-S(=O)-R" 기를 지칭한다. 설피닐은 치환될 수 있다.

[0089] "설포닐" 기는 R이 O-카르복시에 대해 정의된 것과 동일할 수 있는 "SO_2R" 기를 지칭한다. 설포닐은 치환될 수 있다.

[0090] "S-설폰아미도" 기는 R_A 및 R_B가 서로 독립적으로 O-카르복시에 대해 정의된 R 기에 대해 정의된 것과 동일할 수 있거나, 조합되어 치환 또는 비치환 C_{3-8} 사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-8} 사이클로알케닐, 치환 또는 비치환 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 고리 시스템을 형성할 수 있는 "$-SO_2NR_AR_B$" 기를 지칭한다. S-설폰아미도는 치환될 수 있다.

[0091] "N-설폰아미도" 기는 R 및 R_A가 서로 독립적으로 O-카르복시에 대해 정의된 R 기에 대해 정의된 것과 동일할 수 있는 "$RSO_2N(R_A)-$" 기를 지칭한다. N-설폰아미도는 치환될 수 있다.

[0092] "트리할로메탄설폰아미도" 기는 할로겐으로서 X를 갖고 R이 O-카르복시에 대해 정의된 것과 동일할 수 있는 "$X_3CSO_2N(R)-$" 기를 지칭한다. 트리할로메탄설폰아미도는 치환될 수 있다.

[0093] "C-아미도" 기는 R_A 및 R_B가 서로 독립적으로 O-카르복시에 대해 정의된 R 기에 대해 정의된 것과 동일할 수 있거나, 조합되어 치환 또는 비치환 C_{3-8} 사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-8} 사이클로알케닐, 치환 또는 비치환 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 고리 시스템을 형성할 수 있는 "$-C(=O)NR_AR_B$" 기를 지칭한다. C-아미도는 치환될 수 있다.

[0094] "N-아미도" 기는 R 및 R_A가 서로 독립적으로 O-카르복시에 대해 정의된 R 기에 대해 정의된 것과 동일할 수 있는 "$RC(=O)NR_A-$" 기를 지칭한다. N-아미도는 치환될 수 있다.

[0095] "에스테르"는 R이 O-카르복시에 대해 정의된 것과 동일할 수 있는 "-C(=O)OR" 기를 지칭한다. 에스테르는 치환될 수 있다.

[0096] 저급 알콕시알킬은 저급 알킬렌 기를 통해 연결된 알콕시 기를 지칭한다. 저급 알콕시알킬은 치환될 수 있다.

[0097] "아민" 또는 "아미노"는 "RNH_2" (일차 아민), "R_2NH" (이차 아민), "R_3N" (삼차 아민)을 지칭한다. 아미노 기는 치환될 수 있다.

[0098] 아미노알킬은 저급 알킬렌 기를 통해 연결된 아미노 기를 지칭한다. 아미노알킬은 치환될 수 있다.

[0099] 예를 들어 아래 첨자와 관련하여 본원에서 사용된 "0" (영)은 그것이 없음을 의미한다. 예를 들어 S가 "0"일 수 있는 $-(CH_2)_s-C_{2-6}$ 알킬은 $-(CH_2)-$가 없고 나머지 기가 $-C_{2-6}$ 알킬임을 의미한다.

[0100] 당업자에게 공지인 기술을 사용하여 본원의 화합물상의 임의의 비치환 또는 일치환 아민 기는 아미드로 전환될 수 있고, 임의의 하이드록실 기는 에스테르로 전환될 수 있고 임의의 카르복실 기는 아미드 또는 에스테르로 전환될 수 있다 (예를 들어, Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999 참조).

[0101] 임의의 보호기, 아미노 산 및 다른 화합물에 대한 본원에서 사용된 약어는, 달리 지시되지 않는 한, 일반적인 사용법, 인식된 약어, 또는 생화학적 명명법에 대한 IUPAC-IUB 위원회에 따른 것이다 (Biochem. 11:942-944 (1972) 참조).

[0102] 본원에 사용된 다음 용어는 화학 문헌에서 허용되는 의미를 갖는다.

[0103] EtOAc 에틸아세테이트

[0104] DIEA N,N-디이소프로필에틸아민

[0105] HCl 염산

[0106] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0107] THF 테트라하이드로퓨란

[0108] $CDCl_3$ 클로로포름-d

[0109] DMSO-D6 디메틸설폭사이드-d6

[0110] $MgSO_4$ 마그네슘 설페이트

[0111] $POCl_3$ 포스포러스 (V) 옥시클로라이드

[0112] KOH 포타슘 하이드록사이드

[0113] NaOH 소듐 하이드록사이드

[0114] Na_2SO_4 소듐 설페이트

[0115] K_2CO_3 포타슘 카르보네이트

[0116] Na_2CO_3 소듐 카르보네이트

[0117] TFA 트리플루오로아세트산

[0118] Boc t-부톡시카르보닐

[0119] FMOC 플루오레닐메틸옥시카르보닐

[0120] FMOC-Cl 9-플루오레닐메톡시카르보닐 클로라이드

[0121] TEOC 2-(트리메틸실릴)에톡시카르보닐

[0122] equiv. 당량

[0123] min 분

[0124] cat 촉매적

[0125] HCl 염산

[0126] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0127] 하나 이상의 입체중심 또는 카이랄 중심을 갖는 본원에 개시된 임의의 화합물에서, 절대 입체화학이 명시적으로 지시되지 않는 경우, 각 중심은 독립적으로 R-배열 또는 S-배열 또는 이들의 혼합일 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 본원에 제공된 화합물은 광학이성질성으로 순수하거나 입체이성질성 혼합물일 수 있다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 스칼레미 혼합물(scalemic mixture)일 수 있다. 또한, E 또는 Z로 정의될 수 있는 기하 이성질체를 생성하는 하나 이상의 이중 결합(들)을 갖는 임의의 화합물에서 각 이중 결합은 독립적으로 E 또는 Z 또는 이들의 혼합일 수 있는 것으로 이해된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질성 형태 또한 포함되도록 의도된다.

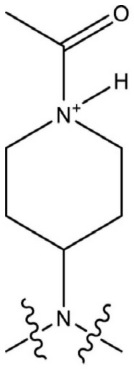
[0128] 본원에서 사용된 "호변이성질체" 및 "호변이성질성"은 양성자의 위치가 상이한, 본원에 개시된 화합물의 대안 형태를 지칭한다. 비제한적 예는 엔올-케토 및 이민-엔아민 호변이성질체, 또는 고리 -NH- 모이어티 및 고리 =N- 모이어티에 부착된 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴 기, 예컨대 피라졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 트리아졸, 및 테트라졸의 호변이성질성 형태를 포함한다.

[0129] 동위원소가 본원에 기재된 화합물에 존재할 수 있는 것으로 이해된다. 화합물 구조에 나타나는 각 화학 원소는 상기 원소의 임의의 동위원소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물에서 수소 원자는 수소-1 (경수소) 및 수소-2 (중수소)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 수소의 임의의 동위원소일 수 있다. 따라서, 본원에서 화합물에 대한 언급은 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한 모든 잠재적 동위원소 형태를 포함한다. 예를 들어 용어 "메틸"은 $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2D$ 등을 포함한다.

[0130] 본원에서 사용된 "약제학적으로 허용되는 염"은 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 손상시키지 않는 화합물의 염을 지칭한다. 약제학적 염은 본원에 개시된 화합물과 산 또는 염기의 반응에 의해 수득될 수 있다. 염기-형성 염은 암모늄 염 (NH_4^+); 알칼리 금속, 예컨대 제한 없이, 소듐 또는 포타슘 염; 알칼리 토금속, 예컨대 제한 없이, 칼슘 또는 마그네슘 염; 유기 염기의 염, 예컨대 제한 없이, 디사이클로헥실아민, 피페리딘, 피페라진, 메틸피페라진, N-메틸-D-글루카민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민; 및 아미노 산, 예컨대 제한 없이, 아르기닌 및 리신의 아미노 기와의 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 유용한 산-기초 염은 아세테이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 부티레이트, 카프레이트, 카프로에이트, 카프릴레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 데카노에이트, 포르메이트, 퓨마레이트, 글루코네이트, 글루타레이트, 글리콜레이트, 헥사노에이트, 라우레이트, 락테이트, 말레레이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 옥타노에이트, 프로파노에이트, 팔미테이트, 포스페이트, 세바케이트, 석시네이트, 스테아레이트, 설페이트, 설포네이트, 예컨대 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 살리실레이트, 타르트레이트, 및 토실레이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0131] 약제학적으로 허용되는 용매화물 및 수화물은 화합물과 하나 이상의 용매 또는 물 분자, 또는 1 내지 약 100, 또는 1 내지 약 10, 또는 하나 내지 약 2, 3 또는 4, 용매 또는 물 분자의 복합체이다.

[0132] 본원에서 사용된 "전구약물"은 약제학적으로 활성이 아니지만 *생체 내* 투여 시 활성 약물로 전환되는 화합물을 지칭한다. 전구약물은 약물의 대사 안정성 또는 수송 특징을 변경하거나, 부작용 또는 독성을 차단하거나, 약물의 풍미를 개선하거나, 약물의 다른 특징 또는 특성을 변경하도록 설계될 수 있다. 전구약물은 모약물보다 투여하기가 더 용이할 수 있기 때문에 흔히 유용하다. 예를 들어 이들은 경구 투여에 의해 생물학적으로 이용 가능한 반면 모약물은 그렇지 않을 수 있다. 전구약물은 또한 약제학적 조성물에서 활성 모약물보다 우수한 용해도를 가질 수 있다. 제한 없이 전구약물의 예는 수용성이 이동성에 해로운 세포막을 통한 흡수를 용이하게 하기 위해 에스테르("전구약물")로서 투여되고 이후 수용성이 유리한 세포 내부에서 카르복실산(활성 물질)으로 대사적으로 가수분해되는 본원에 개시된 화합물일 수 있다. 전구약물의 추가의 예는 산 기에 결합된 짧은 펩타이드(폴리아미노산)일 수 있고 여기서 펩타이드는 *생체 내* 대사되어 활성 모 화합물을 방출한다. *생체 내* 약력학적 과정 및 약물 대사에 대한 지식으로 인해, 당업자는 약제학적으로 활성인 화합물이 일단 알려지면, 화합물의 전구약물을 설계할 수 있다 (*예를 들어* Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, pages 388-392 참조). 전구약물의 구체적 예는 화학식 (I)의 피페리딜 기를 포함하는 염기성 질소의 형성에 관한 것이고, 여기서 염기성 질소는 피페리딜 기의 질소에 부착된 기의 대사적 절단에 의해 형성되어, 예를 들어 화학식 A에 나타나는 것과 같은 염기성 질소를 형성할 수 있다. 특정 예는 질소에 부착된 아실 및 토실 기이다.

[0133] 

(A)

[0134] "항-약물"은 불법 약물 또는 이의 사용에 대항하여 작용하거나 반대하는 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 본 출원의 화합물은 항-약물로서 작용할 수 있다.

[0135] 본원에서 사용된 수용체의 활성을 "조절하는" 것은 수용체를 활성화시킴, 즉 수용체가 발견되는 특정 환경에서 측정되는 기저 수준 위로 이의 세포 기능을 증가시킴, 또는 수용체를 비활성화시킴, 즉, 그것이 발견되는 특정 환경에서 측정되는 기저 수준 아래로 이의 세포 기능을 감소시킴 및/또는 심지어 자연 결합 파트너의 존재에서도 세포 기능을 전혀 수행할 수 없게 함을 의미한다. 자연 결합 파트너는 수용체의 작용제인 내인성 분자이다.

[0136] "작용제"는 수용체의 기본 활성(즉 수용체에 의해 매개되는 신호 전달)을 증가시키는 화합물로서 정의된다.

[0137] 본원에서 사용된 "부분 작용제"는 수용체에 대한 친화력을 갖지만 작용제와 달리, 수용체에 결합될 때 다수의

수용체가 화합물에 의해 점유되었더라도 수용체에 일반적으로 관련된 약리학적 반응의 아주 적은 정도만을 이끌어내는 화합물을 지칭한다.

[0138] "역작용제"는 화합물이 엄밀히는 길항제가 아니라, 오히려 음성의 내재적 활성을 갖는 작용제이도록 수용체의 기저 활성을 감소시키거나 억제하는 화합물로서 정의된다.

[0139] 본원에서 사용된 "길항제"는 수용체가 비점유된 것과 같이 어떠한 반응도 일으키지 않는 복합체를 형성하도록 수용체에 결합하는 화합물을 지칭한다. 길항제는 수용체에 대한 작용제의 작용을 약화시킨다. 길항제는 가역적으로 또는 비가역적으로 결합하여, 수용체의 활성을 영구적으로 또는 적어도 길항제가 대사되거나 해리될 때까지, 그렇지 않으면 물리적 또는 생물학적 과정에 의해 제거될 때까지 효과적으로 제거할 수 있다.

[0140] 본원에서 사용된 "대상"은 치료, 관찰 또는 실험의 대상인 동물을 지칭한다. "동물"은 냉혈 및 온혈 척추동물 및 무척추동물, 예컨대 조류, 어류, 조개류, 파충류 및 특히 포유류를 포함한다. "포유류"는 제한 없이, 마우스; 래트; 토끼; 기니 피그; 개; 고양이; 양; 염소; 소; 말; 영장류, 예컨대 원숭이, 침팬지, 및 유인원, 및 특히 인간을 포함한다.

[0141] 본원에서 사용된 "환자"는 특정 질병 또는 장애의 치유를 시도하거나, 적어도 이의 영향을 개선하거나, 질병 또는 장애가 맨 처음에 발생하는 것을 방지하기 위해 M.D. 또는 D.V.M.과 같은 의료 전문가에 의해 치료되는 대상을 지칭한다.

[0142] 본원에서 사용된 "담체"는 세포 또는 조직으로 화합물의 혼입을 용이하게 하는 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 제한 없이, 디메틸 설폭사이드 (DMSO)는 다수의 유기 화합물이 대상의 세포 또는 조직으로 흡수되는 것을 용이하게 하는 일반적으로 이용되는 담체이다.

[0143] 본원에서 사용된 "희석제"는 약리학적 활성이 없지만 약제학적으로 필요하거나 바람직할 수 있는 약제학적 조성물 중의 성분을 지칭한다. 예를 들어, 희석제는 제조 또는 투여하기에 질량이 너무 작은 강력한 약물의 양을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이는 또한 주사, 섭취 또는 흡입에 의해 투여될 약물의 용해를 위한 액체일 수 있다. 당해 분야에서 희석제의 일반적인 형태는 완충 수용액, 예컨대 제한 없이, 인간 혈액의 조성을 모방하는 인산염 완충 식염수이다.

[0144] 본원에서 사용된 "부형제"는 제한 없이, 벌크, 점조도, 안정성, 결합 능력, 윤활, 붕해 능력 등을 조성물에 제공하기 위해 약제학적 조성물에 첨가되는 불활성 물질을 지칭한다. "희석제"는 부형제의 한 유형이다.

[0145] "수용체"는 리간드에 의해 억제되거나 자극될 때 세포 생리학에 영향을 미칠 수 있는 세포의 표면 또는 내부에 존재하는 임의의 분자를 포함하는 것으로 의도된다. 전형적으로, 수용체는 리간드-결합 특성을 갖는 세포외 도메인, 세포막에 수용체를 고정시키는 막통과 도메인, 및 리간드 결합에 반응하여 세포 신호를 발생시키는 ("신호 전달") 세포질 도메인을 포함한다. 수용체는 또한 결찰에 대한 반응으로 신호를 발생시키는 임의의 세포내 분자를 포함한다. 수용체는 또한 수용체의 특징적인 구조를 갖지만, 식별 가능한 리간드가 없는 임의의 분자를 포함한다. 또한, 수용체는 절단, 변형, 돌연변이 수용체, 또는 수용체 서열의 일부 또는 전부를 포함하는 임의의 분자를 포함한다.

[0146] "리간드"는 수용체와 상호작용하는 임의의 물질을 포함하도록 의도된다.

[0147] "선택적" 또는 "선택성"은 특정 수용체 타입, 서브타입, 클래스 또는 서브클래스로부터 원하는 반응을 발생시키는 반면 다른 수용체 타입으로부터는 반응을 더 적게 발생시키거나 거의 발생시키지 않는 화합물의 능력으로 정의된다. 화합물의 하나 이상의 특정 서브타입의 "선택적" 또는 "선택성"은 다른 서브타입의 활성 증가는 더 적거나, 거의 없거나, 없으면서 서브타입의 활성을 증가시키는 화합물의 능력을 의미한다. 수용체 표적 사이의 화합물의 선택성은 예를 들어 이들 표적에 대한 효능 또는 친화도의 비율에 의해 정의될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 상기 화합물이 표적 1에 대해 10 nM 및 표적 2에 대해 100 nM의 pKi를 가질 경우, 표적 2에 비해 표적 1에 대해 10-배 선택성인 것으로 언급된다. 그러므로 상기 화합물은 표적 1에서 10-배 더 효능이 있고, 즉 이는 표적 1에 대해 10-배 선택적이다.

[0148] 본원에서 사용된 "IC50"은 최대 반응의 50% 억제를 달성하는 특정 테스트 화합물의 양, 농도 또는 투여량을 지칭한다. IC50 은 검사를 사용하여 결정될 수 있다. 검사는 본원에 기재된 R-SAT®검사일 수 있지만 RSAT 검사에 제한되지 않는다.

[0149] 본원에서 사용된 "EC50"은 반응을 측정하는 검사, 예컨대 제한되지는 않지만 본원에 기재된 R-SAT®검사에서 특정 테스트 화합물에 의해 유도, 유발 또는 강화되는 특정 반응의 최대 발현의 50%에서 용량-의존성 반응을 이끌

어내는 특정 테스트 화합물의 양, 농도 또는 투여량을 지칭한다.

[0150] 본원에서 사용된 "pKi"는 기능성 길항제 또는 방사리간드 결합 검사, 예를 들어 본원에 기재된 R-SAT®검사에서 측정된 길항제-수용체 복합체의 평형 해리 상수인 Ki의 음의 로그를 지칭한다.

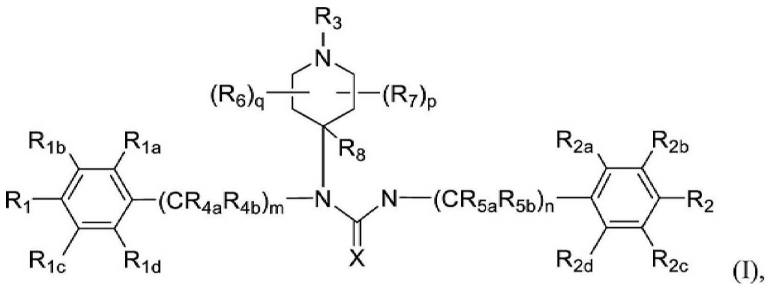
[0151] 본원에서 사용된 약리학적으로 활성인 화합물의 "병용투여"는 시험관내 또는 생체내에서 둘 이상의 별개의 화학 물질의 전달을 지칭한다. 병용투여는 개별 물질의 동시 전달; 물질의 혼합물의 동시 전달; 및 한 물질의 전달에 이어진 두 번째 물질 또는 추가 물질의 전달을 의미한다. 병용투여되는 물질은 일반적으로 서로 함께 작용하도록 의도된다.

[0152] 본원에서 사용된 용어 "유효량"은 치료되는 질병의 증상의 완화 또는 경감을 포함하여 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상가가 추구하는 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서의 생물학적 또는 의약 반응을 이끌어내는 활성 화합물 또는 약제학적 물질의 양을 의미한다.

[0153] 본원에서 사용되는 경우 "예방하다/예방하는"은 예방을 달성하기 위해 본원에 개시된 구체예에 따른 화합물 또는 약제학적 조성물의 사용 후 병태 및/또는 질병이 절대로 발생하지 않을 것임을 의미하는 것으로 해석되어서는 안된다. 또한, 상기 용어는 병태를 예방하기 위한 사용 후 적어도 어느 정도까지 병태가 발생하지 않을 것임을 의미하는 것으로 해석되어서도 안된다. 그보다는, "예방하다/예방하는"은 예방될 병태가 그러한 사용에도 불구하고 발생하는 경우 그러한 사용이 없는 것보다는 덜 심각할 것임을 의미하도록 의도된다.

[0154] *화합물*

[0155] 화학식 (I)에 따른 화합물

[0156] 
(I),

[0157] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체가 본원에 제공되고, 여기서:

[0158] m, 및 n은 독립적으로 0, 1, 2, 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수;

[0159] p, 및 q는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수;

[0160] R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} 및 R_{1d}는 수소, 중수소, 하이드록실, -OD, 할로겐, 시아노, 비치환 또는 치환 아미노, $-SO_2R_{10}$, $-OC(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-NR_{10}C(=O)R_{11}$, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 아미노알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알콕시, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} 및 R_{1d} 중 적어도 하나는 수소가 아니고, 여기서 R_{10} 및 R_{11}은 수소, 아미노, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0161] R_2, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소, 중수소, 아미노, 하이드록실, -OD, 할로겐, 시아노, 니트로, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐옥시, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알키닐, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알키닐옥시, 비치환 또는 치환 C_{1-8} 알콕시, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R_2는 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시가 아니고; 또는 R_2 및 R_{2b}, 또는 R_2 및 R_{2c}는 이들이 부착된 원자와 함께 합

쳐져 고리 시스템을 형성하고; 또는 R_2 및 R_{2b} 또는 R_{2c}는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 고리 시스템을 형성하고; 또는 R_{2a} 및 R_{2b}, 또는 R_{2c} 및 R_{2d}는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 고리 시스템을 형성하고;

[0162] R_3은 수소, 중수소, 하이드록실, -OD, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0163] R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, 및 R_{5b}는 수소, 중수소, 및 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 m 및 n이 1인 경우 R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}는 수소이다;

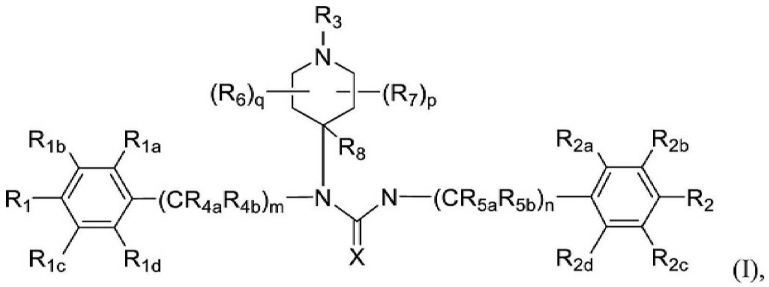
[0164] R_6은 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록실, 옥소, -OD, 시아노, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 및 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알콕시, 치환 또는 비치환 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는 R_6 및 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 고리 시스템을 형성하고; 또는 R_6 및 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 고리 시스템을 형성하고;

[0165] R_7은 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록실, 옥소, -OD, 시아노, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 및 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0166] R_8은 부재하거나, 수소, 중수소, 시아노, 하이드록실, -OD, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-4} 알케닐, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 및 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0167] X는 O 또는 S이다.

[0168] 화학식 (I)에 따른 화합물.

[0169] 
(I),

[0170] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체 및 중수소화 유사체가 또한 제공되고, 여기서:

[0171] m, 및 n은 독립적으로 0, 1, 2, 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수;

[0172] p, 및 q는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수;

[0173] R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} 및 R_{1d}는 수소, 중수소, 하이드록실, -OD, 할로겐, 시아노, 아미노, $-SO_2R_{10}$, $-OC(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 아미노알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알콕시, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} 및 R_{1d} 중 적어도 하나는 수소가 아니고, 여기서 R_{10} 및 R_{11}은 수소, 아미노, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0174] R_2, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소, 중수소, 아미노, 하이드록실, -OD, 할로겐, 시아노, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐,

비치환 또는 치환 C_{1-6} 알콕시, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R_2, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} 및 R_{2d} 중 적어도 하나는 수소로부터 선택되지 않고; 또는 R_2 및 R_{2b} 또는 R_{2c}는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 고리 시스템을 형성하고;

[0175] R_3은 수소, 중수소, 하이드록실, -OD, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0176] R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, 및 R_{5b}는 수소, 중수소, 및 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 m 및 n이 1인 경우 R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}는 수소이다.

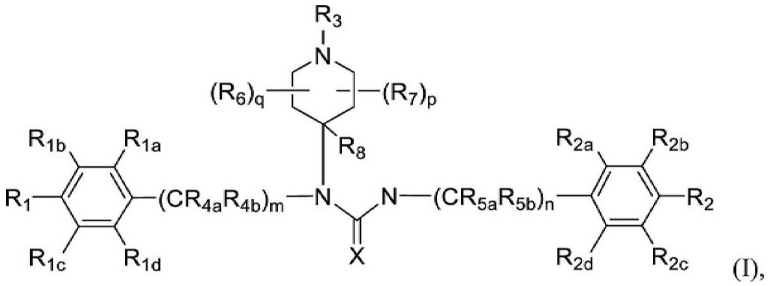
[0177] R_6은 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록실, 옥소, -OD, 시아노, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 및 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알콕시, 치환 또는 비치환 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0178] R_7은 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록실, 옥소, -OD, 시아노, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 및 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0179] R_8은 부재하거나, 수소, 중수소, 시아노, 하이드록실, -OD, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-4} 알케닐, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 및 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0180] X는 O 또는 S이다.

[0181] 화학식 (I)에 따른 화합물

[0182] 
(I),

[0183] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물 및 입체이성질체가 또한 본원에 제공되고, 여기서:

[0184] m, 및 n은 독립적으로 0, 1, 2, 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수;

[0185] p, 및 q는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수;

[0186] R_1은 중수소, 하이드록실, -OD, 할로겐, 시아노, 아미노, $-S(=O)_2R_{10}$, $-OC(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-NR_{10}C(=O)R_{11}$, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 아미노알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알콕시, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0187] R_{1d}는 수소, 중수소, 하이드록실, -OD, 할로겐, 시아노, 아미노, $-S(=O)_2R_{10}$, $-OC(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 아미노알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알콕시, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R_{10} 및 R_{11}은 수소, 아미노, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으

로부터 독립적으로 선택되고;

[0188] R_2는 중수소, 아미노, -OD, 할로겐, 시아노, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐옥시, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알콕시, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 R_2는 벤질옥시가 아니고;

[0189] R_{2d}는 수소, 중수소, 아미노, 하이드록실, -OD, 할로겐, 시아노, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알콕시, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는

[0190] R_{2a}, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소이고 R_2 및 R_{2b} 또는 R_{2c}는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 헤테로알리사이클릭 또는 헤테로아릴 고리 시스템을 형성하고;

[0191] 또는 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{2a}, R_{2b}, 및 R_{2c}는 수소이고, R_{1d} 및 R_{2d} 중 적어도 하나는 수소가 아니고;

[0192] R_3은 수소, 중수소, 하이드록실, -OD, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0193] R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, 및 R_{5b}는 수소, 중수소, 및 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 m 및 n이 1인 경우 R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}는 수소이고;

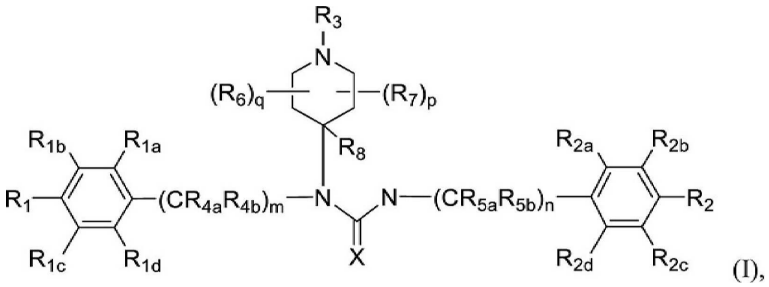
[0194] R_6은 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록실, 옥소, -OD, 시아노, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 및 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알콕시, 치환 또는 비치환 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는 R_6 및 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 고리 시스템을 형성하고;

[0195] R_7은 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록실, 옥소, -OD, 시아노, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 및 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0196] R_8은 부재하거나, 수소, 중수소, 시아노, 하이드록실, -OD, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-4} 알케닐, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 및 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0197] X는 O 또는 S이다.

[0198] 화학식 (I)에 따른 화합물

[0199] 

(I),

[0200] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물 및 입체이성질체가 또한 본원에 제공되고, 여기서:

[0201] m, 및 n은 독립적으로 0, 1, 2, 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수;

[0202] p, 및 q는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수;

[0203] R_1은 중수소, 하이드록실, -OD, 할로겐, 시아노, 아미노, $-S(=O)_2R_{10}$, $-OC(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 아미노알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알콕시, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0204] R_{1d}는 수소, 중수소, 하이드록실, -OD, 할로겐, 시아노, 아미노, $-S(=O)_2R_{10}$, $-OC(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 아미노알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알콕시, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R_{10} 및 R_{11}은 수소, 아미노, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0205] R_2는 중수소, 아미노, -OD, 할로겐, 시아노, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐옥시, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알콕시, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 R_2는 벤질옥시가 아니고;

[0206] R_{2d}는 수소, 중수소, 아미노, 하이드록실, -OD, 할로겐, 시아노, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알콕시, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0207] 및 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{2a}, R_{2b}, 및 R_{2c}는 수소이고, R_{1d} 및 R_{2d} 중 적어도 하나는 수소가 아니고;

[0208] 또는 R_{2a}, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소이고 R_2 및 R_{2b} 또는 R_{2c}는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 헤테로알리사이클릭 또는 헤테로아릴 고리 시스템을 형성하고;

[0209] R_3은 수소, 중수소, 하이드록실, -OD, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 하이드록시알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0210] R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, 및 R_{5b}는 수소, 중수소, 및 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 m 및 n이 1인 경우 R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}는 수소이다.

[0211] R_6은 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록실, 옥소, -OD, 시아노, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 및 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알콕시, 치환 또는 비치환 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0212] R_7은 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록실, 옥소, -OD, 시아노, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 및 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0213] R_8은 부재하거나, 수소, 중수소, 시아노, 하이드록실, -OD, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-4} 알케닐, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 사이클로알킬, 및 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0214] X는 O 또는 S이다.

[0215] 일부 구체예에서 R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} 및 R_{1d}는 수소, 중수소, 할로겐, 아미노, $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ 알킬, $-OC(=O)-C_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-4} 사이클로알킬, C_{3-4} 사이클로알킬-C_{1-3} 알킬 및 이의 중수소화 유사체로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 예를 들어 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} 및 R_{1d}는 수소, 중수소, 할로겐, 아미노, SO_2NH_2, $-SO_2CH_3$, $-OC(=O)CH_3$, 메틸, $-CD_3$, 메톡시, $-OCD_3$, $-OCF_3$ 및 $-CF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; R_1은 할로겐, 아미노, SO_2NH_2, $-SO_2CH_3$, $-OC(=O)CH_3$, 메틸, $-CD_3$, 에틸, $-CD_2CD_3$, 임의로 중수소화된 n-프로필, 임의로 중수소화된 이소-프로필, 임의로 중수소화된 n-부틸, 임의로 중수소화된 이소-부틸, 임의로 중수소화된 n-펜틸, 임의로 중수소화된 2-메틸-부틸, 임의로 중수소화된 n-헥실, 임의로 중수소화된 2-메틸-펜틸, 메톡시, $-OCD_3$, 임의로 중수소화된 에톡시, 임의로 중수소화된 n-프로폭시, 임의로 중수소화된 이소프로폭시, 임의로 중수소화된 n-부톡시, 임의로 중수소화된 이소-부톡시, 임의로 중수소화된 펜틸-옥시, 임의로 중수소화된 4-메틸-부톡시, 임의로 중수소화된 헥실-옥시, 임의로 중수소화된 4-메틸펜톡시, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCDF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CHF_2$, CDF_2 $-CH_2CF_3$, $-CD_2CF_3$, $-CH_2F$, 1,1,2,2-테트라플루오로부틸 및 1,1,1,2,2-펜타플루오로부틸로부터 선택된다.

[0216] 일부 구체예에서 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} 및 R_{1d}는 수소, 중수소, 하이드록실, 할로겐, 아미노, $-SO_2NH_2$, $-SO_2CH_3$, $-OC(=O)CH_3$, $-NHC(=O)CH_3$, 메틸, $-CD_3$, 메톡시, 벤질옥시, 디메틸아미노, $-OCD_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ 및 $-CF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구체예에서 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} 및 R_{1d}는 수소, 중수소, 하이드록실, 할로겐, 메틸, $-CD_3$, 메톡시, $-OCD_3$, OCF_3 및 $-CF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구체예에서 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} 및 R_{1d}는 수소, 중수소, 하이드록실, 할로겐, OCF_3 및 $-CF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구체예에서 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} 및 R_{1d}는 수소, 중수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구체예에서 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} 및 R_{1d}는 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구체예에서 R_{1a}, R_{1b}, 및 R_{1c}는 수소이고, R_{1d}는 할로겐이다.

[0217] 일부 구체예에서 R_1은 할로겐, 하이드록실, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, C_{1-6} 알킬, $-OCD_3$, C_{1-6} 알콕시, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCDF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CHF_2$, $-CDF_2$ $-CH_2CF_3$, $-CD_2CF_3$, 및 $-CH_2F$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 R_1은 할로겐, 하이드록실, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, 메틸, 에틸, $-OCD_3$, 메톡시, 에톡시, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCDF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CHF_2$, $-CDF_2$ $-CH_2CF_3$, $-CD_2CF_3$, 및 $-CH_2F$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 R_1은 할로겐, 하이드록실, 메틸, 메톡시, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$ 및 $-CH_2F$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 R_1은 할로겐, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$ 및 $-CH_2F$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 R_1은 할로겐이다. 일부 구체예에서 R_1은 F 또는 Cl이다. 일부 구체예에서 R_1은 F이다.

[0218] 일부 구체예에서 R_{1a}, R_{1b}, 및 R_{1c}는 수소이고, R_{1d}는 중수소, 할로겐, 아미노, SO_2NH_2, $-SO_2CH_3$, $-OC(=O)CH_3$, 메틸, $-CD_3$, 메톡시, $-OCD_3$, $-OCF_3$ 및 $-CF_3$이고; R_1은 할로겐, 메틸, 메톡시, $-OCF_3$ 및 $-CF_3$, 예컨대 플루오로, 클로로 및 $-CF_3$로부터 선택된다.

[0219] 일부 구체예에서 R_{1a}, R_{1b}, 및 R_{1c}는 수소이고, R_{1d}는 수소 또는 플루오로이고; R_1은 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, $-OCF_3$ 및 $-CF_3$, 예컨대 플루오로, 및 $-CF_3$로부터 선택된다.

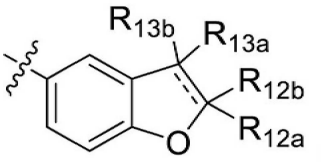
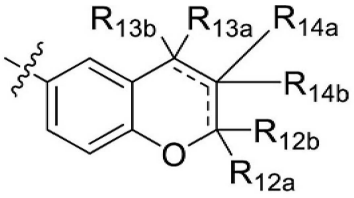
[0220] 일부 구체예에서 R_{1a}, R_{1b}, 및 R_{1c}는 수소이고, R_{1d}는 플루오로이고; R_1은 플루오로, 클로로, 메톡시, 및 메틸, 예컨대 플루오로로부터 선택된다.

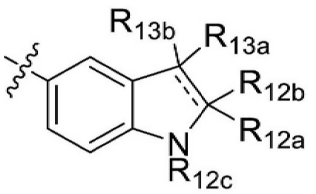
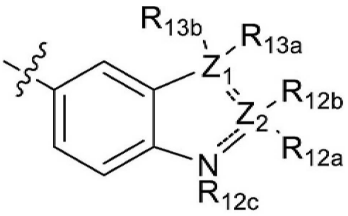
[0221] 일부 구체예에서 R_{1a}, R_{1b}, 및 R_{1c}는 수소이고, R_{1d}는 할로겐, 예컨대 플루오로이고, R_1은 할로겐, 예컨대 플루오로이고, 예를 들어 R_1 및 R_{1d}는 모두 플루오로이다.

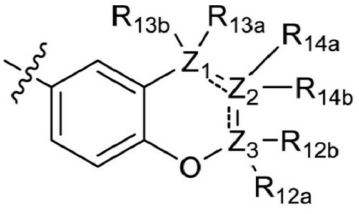
[0222] 일부 구체예에서 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} 및 R_{1d} 중 둘은 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, $-OCF_3$ 및 $-CF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 다른 것들은 수소이고; R_1은 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, $-OCF_3$ 및 $-CF_3$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 R_{1a} 및 R_{1b}는 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, $-OCF_3$ 및 $-CF_3$로

이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R_{1c} 및 R_{1d}는 수소이고; R_1은 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, $-OCF_3$ 및 $-CF_3$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 R_{1a} 및 R_{1c}는 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, $-OCF_3$ 및 $-CF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R_{1b} 및 R_{1d}는 수소이고; R_1은 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, $-OCF_3$ 및 $-CF_3$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 R_{1a} 및 R_{1d}는 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, $-OCF_3$ 및 $-CF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R_{1b} 및 R_{1c}는 수소이고; R_1은 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, $-OCF_3$ 및 $-CF_3$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0223] 일부 구체예에서 R_2, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소, 하이드록실, 할로겐, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{3-4} 사이클로알킬, C_{3-4} 사이클로알킬-C_{1-3} 알킬 및 이의 중수소화 유사체로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고 또는 R_{2a}, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소이고 R_2 및 R_{2b}는 이들이 부착된 페닐 고리 및 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 다음 화학식을 갖는 이환 융합 고리 시스템을 형성하고:

[0224] 
(III),

(IV),

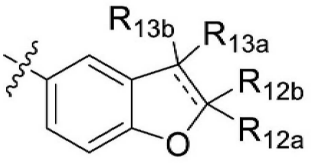
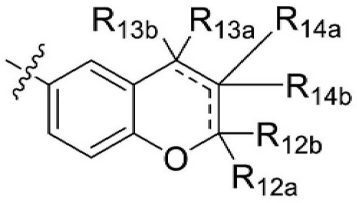
[0225] 
(V),

(VI) 또는

[0226] 
(VII),

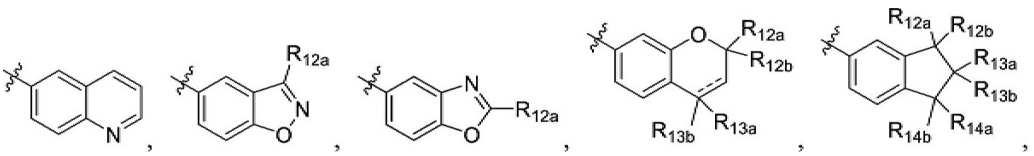
[0227] 여기서 R_{12a}, R_{12b}, R_{12c}, R_{13a}, R_{13b}, R_{14a}, 및 R_{14b}는 독립적으로 부재하거나 수소, 할로겐, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Z_1, Z_2 및 Z_3은 C, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 예를 들어 R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소, 중수소, 하이드록실, 할로겐, 메틸, $-CD_3$, 메톡시, $-OCD_3$,$-OCF_3$ 및 $-CF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; R_2는 할로겐, 아미노, 메틸, $-CD_3$, 에틸, $-CD_2CD_3$, 임의로 중수소화된 n-프로필, 임의로 중수소화된 이소-프로필, 임의로 중수소화된 n-부틸, 임의로 중수소화된 이소-부틸, 임의로 중수소화된 n-펜틸, 임의로 중수소화된 2-메틸-부틸, 임의로 중수소화된 n-헥실, 임의로 중수소화된 2-메틸-펜틸, 임의로 중수소화된 메톡시, 임의로 중수소화된 에톡시, 임의로 중수소화된 n-프로폭시, 임의로 중수소화된 이소프로폭시, 임의로 중수소화된 알릴옥시, 임의로 중수소화된 프로프-2-인-1-일옥시, 임의로 중수소화된 n-부톡시, 임의로 중수소화된 이소-부톡시, 임의로 중수소화된 tert-부톡시, 임의로 중수소화된 펜틸-옥시, 임의로 중수소화된 4-메틸-부톡시, 임의로 중수소화된 헥실-옥시, 임의로 중수소화된 4-메틸펜톡시, 임의로 중수소화된 사이클로프로필옥시, 임의로 중수소화된 사이클로프로필메톡시, 임의로 중수소화된 사이클로프로필에톡시, 임의로 중수소화된 사이클로부틸옥시, 임의로 중수소화된 사이클로부틸옥시, 임의로 중수소화된 사이클로부틸메톡시, 임의로 중수소화된 사이클로부틸에톡시, 임의로 중수소화된 C_{1-6} 할로알콕시, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCDF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2F$, $-CF_2CH_3$, $-CDF_2$ $-CH_2CF_3$, $-CD_2CF_3$, $-CF_2$, 1,1,2,2-테트라플루오로부틸 및 1,1,1,2,2-펜타플루오로부틸로부터 선택된다.

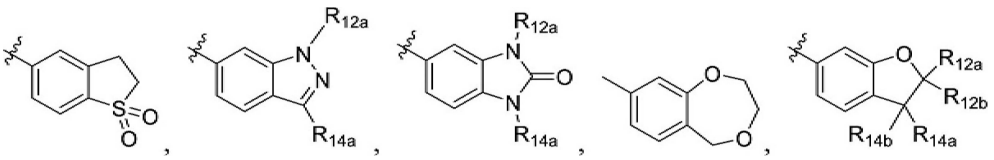
[0228] 일부 구체예에서 R_2는 니트로 기가 아니다.

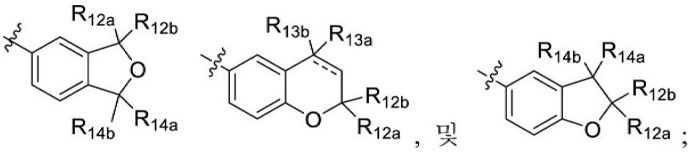
[0229] 일부 구체예에서 R_2, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소, 하이드록실, 할로겐, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{3-4} 사이클로알킬, C_{3-4} 사이클로알킬-C_{1-3} 알킬 및 이의 중수소화 유사체로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고 또는 R_{2a}, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소이고 R_2 및 R_{2b}는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 헤테로알리사이클릭 고리 시스템을 형성하고 여기서 융합된 페닐 기와 함께 합쳐진 형성된 고리 시스템은 다음 일반 화학식을 갖고

[0230]  (III) 또는  (IV), 여기서 R_{12a}, R_{12b}, R_{13a}, R_{13b}, R_{14a}, 및 R_{14b}는 독립적으로 부재하거나 할로겐, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 예를 들어 R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} 및 R_{2d}는 독립적으로 수소, 중수소, 하이드록실, 할로겐, 메틸, $-CD_3$, 메톡시, $-OCD_3$,$-OCF_3$ 및 $-CF_3$로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_2는 할로겐, 메틸, $-CD_3$, 에틸, $-CD_2CD_3$, 임의로 중수소화된 n-프로필, 임의로 중수소화된 이소-프로필, 임의로 중수소화된 n-부틸, 임의로 중수소화된 이소-부틸, 임의로 중수소화된 n-펜틸, 임의로 중수소화된 2-메틸-부틸, 임의로 중수소화된 n-헥실, 임의로 중수소화된 2-메틸-펜틸, 임의로 중수소화된 메톡시, 임의로 중수소화된 에톡시, 임의로 중수소화된 n-프로폭시, 임의로 중수소화된 이소프로폭시, 임의로 중수소화된 알릴옥시, 임의로 중수소화된 프로프-2-인-1-일옥시, 임의로 중수소화된 n-부톡시, 임의로 중수소화된 이소-부톡시, 임의로 중수소화된 tert-부톡시, 임의로 중수소화된 펜틸-옥시, 임의로 중수소화된 4-메틸-부톡시, 임의로 중수소화된 헥실-옥시, 임의로 중수소화된 4-메틸펜톡시, 임의로 중수소화된 사이클로프로필옥시, 임의로 중수소화된 사이클로프로필메톡시, 임의로 중수소화된 사이클로프로필에톡시, 임의로 중수소화된 사이클로부틸옥시, 임의로 중수소화된 사이클로부틸옥시, 임의로 중수소화된 사이클로부틸메톡시, 임의로 중수소화된 사이클로부틸에톡시, 임의로 중수소화된 C_{1-6} 할로알콕시, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCDF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CDF_2$ $-CH_2CF_3$, $-CD_2CF_3$, $-CF_2$, 1,1,2,2-테트라플루오로부틸 및 1,1,1,2,2-펜타플루오로부틸로부터 선택된다. R_2는 니트로 기가 아니다.

[0231] 일부 구체예에서 R_2 및 R_{2b}는 이들이 부착된 페닐 고리 및 이들의 부착된 원자와 함께 합쳐져 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 이환 융합 고리 시스템을 형성하고:

[0232] 

[0233] 

[0234] 

[0235] 여기서 R_{12a}, R_{12b}, R_{12c}, R_{13a}, R_{13b}, R_{14a}, 및 R_{14b}는 독립적으로 부재하거나 수소, 할로겐, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0236] 일부 구체예에서 R_2 및 R_{2b} 사이에 형성된 고리 시스템은 화학식 (III)의 고리이고, R_{12a} 및 R_{12b}는 모두 수소 또

는 메틸이고, R_{13a} 및 R_{13b}는 모두 수소 또는 메틸이다.

[0237] 일부 구체예에서 R_{2a}, R_{2b}, R_{2c}는 수소이고, R_{2d}는 수소, 플루오로 또는 하이드록실이고, R_2는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소-부톡시, 펜틸-옥시, 4-메틸-부톡시, 헥실-옥시 및 4-메틸펜톡시로부터 선택된다.

[0238] 일부 구체예에서 R_2는, R_2가 R_{2b}와 함께 고리 시스템을 형성하지 않는 한, $-OCD_3$, $-OC(CD_3)_3$, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 알릴옥시, 프로프-2-인-1-일옥시 n-부톡시, 이소-부톡시, tert-부톡시, 펜틸-옥시, 4-메틸-부톡시, 헥실-옥시, 4-메틸펜톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로프로필메톡시, 사이클로프로필에톡시, 사이클로부틸옥시, 사이클로부틸메톡시, 사이클로부틸에톡시, 2-플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시, 4-플루오로부톡시, 2-플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시, 2,2-디플루오로에톡시, 4-메톡시부톡시, 2-하이드록실에톡시, 1,2-디하이드록시에틸, 2-하이드록시-2,3-디메틸부톡시, 페녹시, $-OCF_3$ 및 (1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

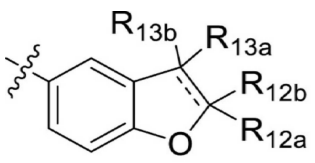
[0239] 일부 구체예에서 R_2는, R_2가 R_{2b}와 고리 시스템을 형성하지 않는 한, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 알릴옥시, 프로프-2-인-1-일옥시 n-부톡시, 이소-부톡시, tert-부톡시, 펜틸-옥시, 4-메틸-부톡시, 헥실-옥시, 4-메틸펜톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로프로필메톡시, 사이클로프로필에톡시, 사이클로부틸옥시, 사이클로부틸메톡시, 사이클로부틸에톡시, 2-플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시, 4-플루오로부톡시, $-OCF_3$ 및 (1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0240] R_2는 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 알릴옥시, 이소-부톡시, tert-부톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로프로필메톡시, 2-플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시, 2,2-디플루오로에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는 R_2 및 R_{2b}는 이들이 부착된 페닐 고리 및 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 비치환 2,3-디하이드로벤조퓨란-5-일, 비치환 벤조퓨란-5-일, 및 비치환 2,2-디메틸-2,3-디하이드로벤조퓨란-5-일을 형성한다.

[0241] 일부 구체예에서 R_1 및 R_{1d}는 중수소, 할로겐, 메틸, $-CD_3$, 메톡시, $-OCD_3$, $-OCF_3$ 및 $-CF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R_2 및 R_{2d}는 중수소, 할로겐, 메틸, $-CD_3$, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소-부톡시, 펜틸-옥시, 4-메틸-부톡시, 헥실-옥시, 4-메틸펜톡시, $-OCD_3$, $-OCF_3$, 사이클로프로필옥시, 2-플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시, 2,2-디플루오로에톡시, 및 $-CF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

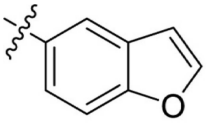
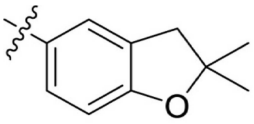
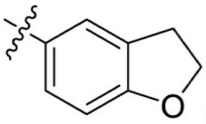
[0242] 일부 구체예에서 R_1 및 R_{1d}는 플루오로이고, R_2는 C_{1-6} 알콕시, 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소-부톡시, 펜틸-옥시, 4-메틸-부톡시, 헥실-옥시 및 4-메틸펜톡시이다. 일부 구체예에서 R_1 및 R_{1d}는 플루오로이고, R_2는 n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소-부톡시, tert-부톡시, 사이클로프로필메톡시, 또는 사이클로프로필옥시이다.

[0243] 일부 구체예에서 R_1 및 R_{1d}는 플루오로이고, R_{1a}, R_{1b} 및 R_{1c}는 수소이고; R_2는 R_2 가 R_{2b}와 함께 고리 시스템을 형성하지 않는 한, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 알릴옥시, 프로프-2-인-1-일옥시, n-부톡시, 이소-부톡시, tert-부톡시, 펜틸-옥시, 4-메틸-부톡시, 헥실-옥시, 4-메틸펜톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로프로필메톡시, 사이클로프로필에톡시, 사이클로부틸옥시, 사이클로부틸메톡시, 사이클로부틸에톡시, 2-플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시, 4-플루오로부톡시, 2-플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시, 2,2-디플루오로에톡시, 4-메톡시부톡시, 2-하이드록시에톡시, 1,2-디하이드록시에틸, $-OCF_3$ 및 (1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소이고; 또는 R_2 및 R_{2b}는 이들이 부착된 페닐 고리 및 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 이환 융합 고리 시스템을 형성하고, 이는 다음 일반 화학식을 갖고:

[0244] 

(III),

[0245] 여기서 R_{12a} 및 R_{12b}는 수소 또는 메틸이고, R_{13a} 및 R_{13b}는 모두 수소 또는 메틸이고, R_{2a}, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소이다.

[0246] 일부 구체예에서 R_1 및 R_{1d}는 플루오로이고, R_{1a}, R_{1b} 및 R_{1c}는 수소이고; R_2는 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 알릴옥시, tert-부톡시, n-부톡시, 이소-부톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로프로필메톡시, 2-플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시 및 2,2-디플루오로에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소이고; 또는 R_2 및 R_{2b}는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 헤테로알리사이클릭 고리 시스템을 형성하고 여기서 융합된 페닐 기와 함께 합쳐진 형성된 고리 시스템은 다음 화학식  (IIIa),  (IIIb), 및  (IIIc) 를 갖고, R_{2a}, R_{2c} 및 R_{2d}는 수소이다.

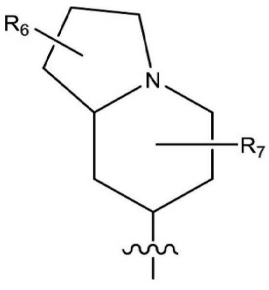
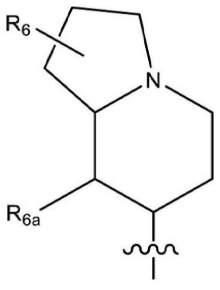
[0247] 일부 구체예에서 R_1 및 R_{1d}는 플루오로이고, R_{1a}, R_{1b} 및 R_{1c}는 수소이고; R_2는 n-프로폭시, 이소프로폭시, 이소-부톡시, 및 사이클로프로필옥시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0248] 일부 구체예에서 R_3은 수소, 중수소, 하이드록실, -OD, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알콕시, 치환 또는 비치환 $-(CH_2)_s-C_{3-6}$ 사이클로알킬, 치환 또는 비치환 $-(CH_2)_s-C_{2-5}$ 헤테로알리사이클릴, 치환 또는 비치환 $-(CH_2)_s-C_{2-5}$ 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환 $-(CH_2)_s-C_{5-6}$ 아릴로부터 선택되고, 여기서 각 s는 0, 1, 2 및 3로부터 선택된다. R_3은 예를 들어 수소, 메틸, $-CD_3$, 에틸, $-CD_2CD_3$, n-프로필, $-CD_2CD_2CD_3$, 이소-프로필, $-CDCD_3CD_3$, 및 $-(CR_{9a}R_{9b})_tC(=O)OR_{9c}$ 및 $-(CH_2)_tC(=O)NR_{9a}R_{9b}$일 수 있고, 여기서 R_{9a}, R_{9b}, 및 R_{9c}는 독립적으로 수소 및 C_{1-4}-알킬로부터 선택되고, 여기서 각 t는 0, 1, 2, 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0249] 일부 구체예에서 R_3은 수소 또는 메틸이다.

[0250] 일부 구체예에서 R_1 및 R_{1d}는 플루오로이고, R_{1a}, R_{1b} 및 R_{1c}는 수소이고; R_2는 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 알릴옥시, 이소-부톡시, tert-부톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로프로필메톡시, 2-플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시, 2,2-디플루오로에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는 R_2 및 R_{2b}는 이들이 부착된 페닐 고리 및 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 비치환 2,3-디하이드로벤조퓨란-5-일, 비치환 벤조퓨란-5-일, 및 비치환 2,2-디메틸-2,3-디하이드로벤조퓨란-5-일을 형성하고, 및 R_3은 수소 또는 메틸이다.

[0251] 일부 구체예에서 R_3은 질소 원자에 인접한 탄소 원자에 부착된 하나의 R_6 또는 R_7과 함께 합쳐져 다음 화학식에 따른 헤테로알리사이클릭 고리 시스템을 형성한다:

[0252]  , 및  .

[0253] 임의로 형성된 헤테로알리사이클릭 고리 시스템은 위에 나타나는 추가적인 R_6 및/또는 R_7 치환기를 포함할 수 있다.

[0254] 일부 구체예에서 R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} 및 R_{5b}는 수소, 메틸 및 $-CF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 예를 들어 R_{4a}, R_{4b} 및 R_{5a}는 수소이고 R_{5b}는 메틸 또는 수소이고; 또는 R_{4a}, R_{5a} 및 R_{5b}는 수소이고 R_{4b}는 메틸 또는 수소이다.

[0255] 일부 구체예에서 R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} 및 R_{5b}는 수소, 메틸 및 $-CF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 예를 들어 R_{4a}, R_{4b} 및 R_{5a}는 수소이고 R_{5b}는 메틸, $-CF_3$ 또는 수소이고; 또는 R_{4a}, R_{5a} 및 R_{5b}는 수소이고 R_{4b}는 메틸, $-CF_3$ 또는 수소이다.

[0256] 일부 구체예에서 R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} 및 R_{5b}는 수소이다.

[0257] 일부 구체예에서 R_6은 부재하거나 (예를 들어 불포화가 존재하거나 q가 0인 경우) 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록실, -OD, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 및 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알콕시, 예를 들어 중수소, 할로겐, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0258] 일부 구체예에서 R_6은 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록실, -OD, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 및 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알콕시, 예를 들어 중수소, 할로겐, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0259] 일부 구체예에서 R_6은 플루오로이고 q는 1이다.

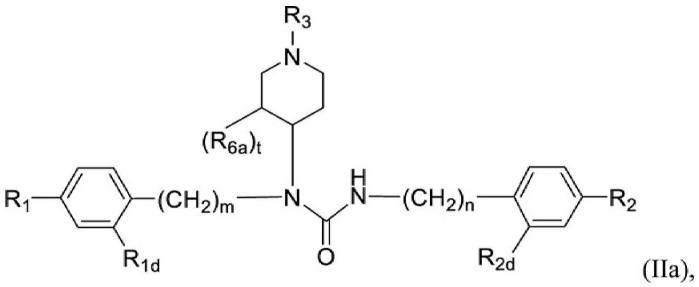
[0260] 일부 구체예에서 R_7은 부재하거나 (예를 들어 p가 0인 경우, 또는 불포화가 존재하는 경우) 수소, 중수소, 할로겐, 및 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 수소, 플루오로 및 메틸로부터 선택된다. 따라서 일부 구체예에서 p는 0이다.

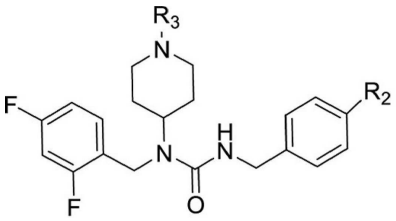
[0261] 일부 구체예에서 R_8은 수소, 할로겐, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, C_{1-2-} 할로알킬, 및 C_{1-2-} 할로알콕시, 예를 들어 수소, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$ 및 $-OCHF_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0262] 일부 구체예에서 X는 O이다.

[0263] 일부 구체예에서 m, 및 n은 독립적으로 0 및 1로 이루어진 군으로부터 선택되고, 예를 들어 m은 1이고 n은 0 또는 1이다.

[0264] 일부 구체예는 화학식 (IIa 또는 IIb) 에 따른 화합물

[0265] 
(IIa),

[0266] 
(IIb),

[0267] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물, 입체이성질체, 및 중수소화 유사체에 관한 것이고, 여기서

[0268] m은 1이고;

[0269] n은 0 또는 1이고;

[0270] R_1 및 R_{1d}는 모두 할로겐, 예컨대 플루오로이고;

[0271] R_2는 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알콕시, 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 알릴옥시, 프로프-2-인-1-일옥시 n-부톡시, 이소-부톡시, tert-부톡시, 펜틸-옥시, 4-메틸-부톡시, 헥실-옥시, 4-메틸펜톡시, 사이클

로프로필옥시, 사이클로프로필메톡시, 사이클로프로필에톡시, 사이클로부틸옥시, 사이클로부틸메톡시, 사이클로부틸에톡시, 2-플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시, 4-플루오로부톡시, $-OCF_3$ 및 (1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시이고;

[0272] R_{2d}는 수소이고;

[0273] R_3은 수소, 메틸 또는 에틸이고;

[0274] t는 0 또는 1이고; t가 1인 경우 R_{6a}는 할로겐, 예컨대 플루오로이다.

[0275] 일부 구체예는 화학식 (IIa) 또는 (IIb)에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물 및 입체이성질체에 관한 것이고, 여기서

[0276] m은 1이고;

[0277] n은 0 또는 1이고;

[0278] R_1 및 R_{1d}는 모두 할로겐, 예컨대 플루오로이고, 또는 R_1은 플루오로이고 R_{1d}는 수소 또는 하이드록실이고;

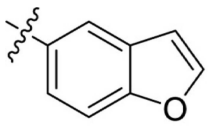
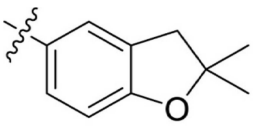
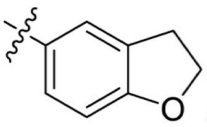
[0279] R_2는 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알콕시, 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 알릴옥시, 프로프-2-인-1-일옥시 n-부톡시, 이소-부톡시, tert-부톡시, 펜틸-옥시, 4-메틸-부톡시, 헥실-옥시, 4-메틸펜톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로프로필메톡시, 사이클로프로필에톡시, 사이클로부틸옥시, 사이클로부틸메톡시, 사이클로부틸에톡시, 2-플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시, 4-플루오로부톡시, $-OCF_3$ 및 (1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시이고; R_{2d}는 수소, 플루오로 또는 하이드록실이고; 여기서 R_{1d} 및 R_{2d} 중 적어도 하나는 수소가 아니고, 예를 들어 R_{2d}는 수소이고 R_{1d}는 할로겐이고;

[0280] R_3은 수소, 메틸 또는 에틸이고;

[0281] t는 0 또는 1이고; t가 1인 경우 R_{6a}는 할로겐, 예컨대 플루오로이다.

[0282] 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 일부 구체예에서, R_3은 메틸이다.

[0283] 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 일부 구체예에서, R_2는 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 알릴옥시, tert-부톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로프로필메톡시, 이소부톡시 및 2-플루오로에톡시이고, 또는 R_2는 이것이 부착된 페닐 고리 및 이것이 부착된 원자와 함께 합쳐져 고리에 포함되어 이환 융합 고리 시스템을 형성하고, 이는 다음 화학식을 갖는다:

[0284]  (IIIa),  (IIIb), 및  (IIIc).

[0285] 일부 구체예에서 화합물은 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아; 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-(피페리딘-4-일)우레아; 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 3-(4-(tert-부톡시)벤질)-1-(2,4-디플루오로벤질)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 1-(2,4-디플루오로벤질)-3-(4-에톡시벤질)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 3-(4-사이클로프로폭시벤질)-1-(2,4-디플루오로벤질)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 1-(2,4-디플루오로벤질)-3-(4-(2-플루오로에톡시)벤질)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 3-(4-(알릴옥시)벤질)-1-(2,4-디플루오로벤질)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 또는 3-(벤조퓨란-5-일메틸)-1-(2,4-디플루오로벤질)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아이다.

[0286] 일부 구체예에서 화합물은 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-[(4-프로폭시페닐)메틸]우레아; 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-[(4-프로폭시페닐)메틸]우레아; 3-{[4-(사이클로프로

필메톡시)페닐]메틸}-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 1-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]-3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(피페리딘-4-일)우레아; 3-{[4-(2,2-디플루오로에톡시)페닐]메틸}-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 3-{[4-(tert-부톡시)페닐]메틸}-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)우레아;
3-(4-(알릴옥시)벤질)-1-(2,4-디플루오로벤질)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 3-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-플루오로에톡시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 3-[(1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아;
3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-{[4-(3-플루오로프로폭시)페닐]메틸}-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 3-{[4-(tert-부톡시)페닐]메틸}-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(4-에톡시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 및 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아이다.

[0287] 일부 구체예에서 R_{1d}는 F이고, R_1은 메틸, Cl, 또는 F이고; R_{1a}, R_{1b} 및 R_{1c}는 각각 수소이고; R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_7, R_8은 각각 수소이고; m 및 n은 각각 1이고, p 및 q는 각각 0 또는 1이고; X는 O이고; R_3은 수소, 메틸, $-CD_3$. 에틸, $-CD_2CD_3$, n-프로필, $-CD_2CD_2CD_3$, 이소-프로필, 사이클로프로필, $-CDCD_3CD_3$, $-(CR_{9a}R_{9b})_tC(=O)OR_{9c}$ 및 $-(CH_2)_tC(=O)NR_{9a}R_{9b}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R_{9a}, R_{9b}, 및 R_{9c}는 독립적으로 수소 또는 C_{1-4}-알킬이고, 여기서 각 t는 0, 1, 2 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0288] 일부 구체예에서 R_{1d}는 F이고, R_1은 메틸, Cl, 또는 F이고; R_{1a}, R_{1b} 및 R_{1c}는 각각 수소이고; R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_7, R_8은 각각 수소이고; m 및 n은 각각 1이고, p 및 q는 각각 0이고; X는 O이고; R_3은 수소 또는 메틸이다.

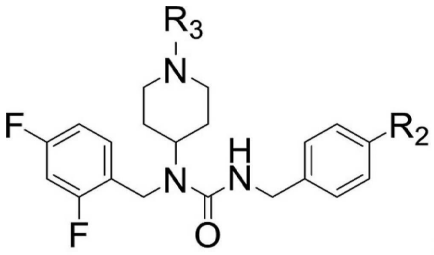
[0289] 일부 구체예에서 R_{1d} 및 R_1은 각각 F이고; R_{1a}, R_{1b} 및 R_{1c}는 각각 수소이고; R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_7, R_8은 존재할 경우 각각 수소이고; m 및 n은 각각 1이고, p 및 q는 각각 0이고; X는 O이고; R_3은 수소, 메틸, $-CD_3$. 에틸, $-CD_2CD_3$, n-프로필, $-CD_2CD_2CD_3$, 이소-프로필, 사이클로프로필, $-CDCD_3CD_3$, $-(CR_{9a}R_{9b})_tC(=O)OR_{9c}$ 및 $-(CH_2)_tC(=O)NR_{9a}R_{9b}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R_{9a}, R_{9b}, 및 R_{9c}는 독립적으로 수소 또는 C_{1-4}-알킬이고, 여기서 각 t는 0, 1, 2 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

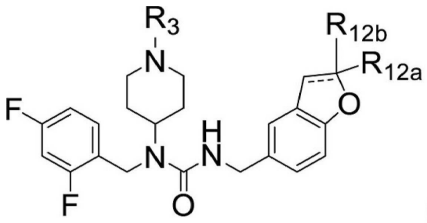
[0290] 일부 구체예에서 R_{1d} 및 R_1은 각각 F이고; R_{1a}, R_{1b} 및 R_{1c}는 각각 수소이고; R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_7, R_8은 존재할 경우 각각 수소이고; m 및 n은 각각 1이고, p 및 q는 각각 0이고; X는 O이고; R_3은 수소 또는 메틸이다.

[0291] 일부 구체예에서 R_{1d} 및 R_1은 각각 F이고; R_{1a}, R_{1b} 및 R_{1c}는 각각 수소이고; R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_7, R_8은 존재할 경우 각각 수소이고; m 및 n은 각각 1이고, p 및 q는 각각 0이고; X는 O이고; R_3은 수소 또는 메틸이고; R_2는 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 알릴옥시, 이소-부톡시, tert-부톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로프로필메톡시, 2-플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시 및 2,2-디플루오로에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는 R_2 및 R_{2b}는 이들이 부착된 페닐 고리 및 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 비치환 2,3-디하이드로벤조퓨란-5-일, 비치환 벤조퓨란-5-일, 및 비치환 2,2-디메틸-2,3-디하이드로벤조퓨란-5-일을 형성한다.

[0292] 일부 구체예에서 R_{1d} 및 R_1은 각각 F이고; R_{1a}, R_{1b} 및 R_{1c}는 각각 수소이고; R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_7, R_8은 존재할 경우 각각 수소이고; m 및 n은 각각 1이고, p 및 q는 각각 0이고; X는 O이고; R_3은 수소 또는 메틸이고; R_2는 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 알릴옥시, 이소-부톡시, tert-부톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로프로필메톡시, 2-플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시 및 2,2-디플루오로에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는 R_2 및 R_{2b}는 이들이 부착된 페닐 고리 및 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 비치환 2,3-디하이드로벤조퓨란-5-일, 비치환 벤조퓨란-5-일, 및 비치환 2,2-디메틸-2,3-디하이드로벤조퓨란-5-일을 형성한다.

[0293] 일부 구체예는 화학식 (Va) 또는 (Vb) 에 따른 화합물,

[0294]  (Va) 또는

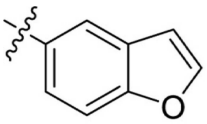
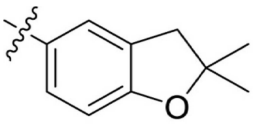
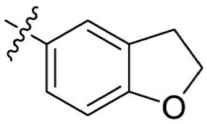
[0295]  (Vb)

[0296] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 전구약물 및 입체이성질체에 관한 것이고, 여기서 R_2는 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_3은 수소 또는 메틸이고, R_{12a} 및 R_{12b}는 동일하고 수소 또는 메틸로부터 선택된다.

[0297] 화학식 (Va)의 일부 구체예에서 R_2는 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 알릴옥시, 이소-부톡시, tert-부톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로프로필메톡시, 2-플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시, 및 2,2-디플루오로에톡시이다.

[0298] 화학식 (Va)의 일부 구체예에서 R_2는 n-프로폭시, 이소프로폭시, 이소-부톡시, 및 사이클로프로필옥시이다.

[0299] 화학식 (Vb)의 일부 구체예에서 이환 고리 시스템은 다음 화학식으로부터 선택된다:

[0300]  (IIIa),  (IIIb) 및  (IIIc).

[0301] 특정 구체예에서 본원에 제공된 화합물은 65 % 미만의 hERG % 억제를 갖는다. 일부 구체예에서 hERG % 억제는 50 % 미만이다. 특정 구체예에서 본원에 제공된 화합물은 40 % 미만, 예컨대 30% 미만의 hERG % 억제를 갖는다.

[0302] 특정 구체예에서 본원에 제공된 화합물은 65 % 미만의 hERG % 억제 및 8.4 이상의 5-HT2A pKi를 갖는다. 일부 구체예에서 hERG % 억제는 50 % 미만이다. 특정 구체예에서 본원에 제공된 화합물은 40 % 미만, 예컨대 30% 미만의hERG % 억제, 및 8.4 이상의 5-HT2A pKi를 갖는다.

[0303] 본원에 개시된 일부 구체예는 유효량의 화학식 (I) 및 (II)에 따른 화합물의 화합물, 약제학적으로 허용되는 염, 다형체 또는 입체이성질체를 환자에게 투여하는 것을 포함하는 환자의 질병 치료 방법에 관한 것으로, 여기서 질병은 비정상 호르몬 활성, 알츠하이머병, 알츠하이머병 치매, 알츠하이머병 정신병, 중독 (알코올, 코카인, 메트암페타민, 니코틴 및 오피오이드), 애디슨병, ADHD, 알츠하이머병 정신병, 정동 장애, 공격성, 초조, 정좌불능, 알코올 중독, 알코올 금단, 무월경, 근위축성 측삭 경화증, 무쾌감증, 식욕부진, 항-NMDAR 뇌염, 불안, 식욕 장애, 천식, 자폐증, 행동 장애, 치매 관련 행동 장애, 충동 조절 장애 (ICD) 관련 폭식 장애, 양극성 장애, 실명, 경계선 장애, 경계선 인격 장애, 운동완만, 폭식증, ICD 관련 구매, 심장 부정맥, 뇌혈관 사고, 찰스보넷병, 화학요법-유발 구토, 소아 자폐증, 만성 통증, 만성 불면증, 코카인 중독, 인지 장애, 두개안면 통증, 측두하악 관절 (TMJ) / 측두하악 장애 (TMD), 쿠싱병, 망상, 치매, 루이소체를 갖는 치매 또는 루이소체 치매, 크로이츠펠트-야곱병 (CJD) 관련 치매 및 정신병, 게르스트만-슈트로이슬러-샤인커병 (GSSD) 및 치명적 가족성 불면증 (FFI), 우울증, 당뇨병 (인슐린 비의존성), 당뇨병성 말초 신경병증, 약물 중독, 복시, 다운증후군, 운동이상증, 기분저하증, 근긴장이상증, 사정 문제, 폐기종, 간질, 추체외로 장애, 섬유근육통, 허약, 프리드리히 운동실조, 전측두엽 치매, ICD 관련 도박, 유루증, 범불안 장애, 녹내장, 모발 손실 또는 가늘어짐, 환각, 두통, 치핵, 헌팅턴병, 고프로락틴혈증, 고혈압, ICD 관련 성욕과다, 저혈압, 저글루탐산성 장애, 충동 조절 장애, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 발기부전, 실금, 안압 상승, 불임, 염증성 통증, 불면증, 허혈, 허혈성 뇌졸중, 루이소체 질병 (LBD), 학습 장애, 성욕 (감소), 성욕 상실, 저 남성 가임성, 저 정자 운동성,

루푸스, 마카도-조셉병, 주요 우울증, 조급증, 폐경기 증상, 대사 증후군, 메트암페타민 중독, 편두통, 경도 인지 장애 (MCI), 운동 틱, 다발-경색 치매, 다발성 경화증, 다중 발달 장애, 심근 경색, 근간대경련, 신경병성 통증, 신경퇴행성 장애, 신경정신병, 니코틴 중독, 치매, 우울증, 무감동, 환각, 침흘림 (타액과다), 변비, 통증, 비뇨생식기 문제 및 수면 장애로부터 선택되는 파킨슨병의 비운동성 증상, 강박 장애, 점멸 현상, 오피오이드 중독, 골다공증, 췌장염, 공황발작, 파킨슨병, 파킨슨병 치매, 파킨슨병 정신병, 수면 중 주기적 사지 운동 (PLMS), 말초 혈관 질병, 뇌하수체 종양, 대상포진후 신경통, 진행성 핵상 마비, 크로이츠펠트-야곱병 (CJD), 게르스트만-슈트로이슬러-샤인커병 (GSSD) 및 치명적 가족성 불면증 (FFI)을 포함하는 프리온 질병, 프로락틴종, 가성감정표현 (PBA), 정신운동 둔화, 정신병, 신경퇴행성 장애에 속발성인 정신병, 정신신체 장애, 정신병적 우울증, 외상 후 스트레스 장애 (PTSD), 레이노병, 반사 교감신경 이상증, 하지불안 증후군, 망막 질병, 조현정동 장애, 조현병, 조현병의 음성 증상, 조현병 관련 인지 장애, 패혈증, 세로토닌 증후군, 성기능장애, 항우울제 사용 관련 성기능장애, 수면 무호흡, 수면 장애, 수면 유지 불면증, 사회 불안 장애, 척추 손상, 척수소뇌 위축증, 자살 성향, 혈전증, 혈전성 뇌졸중, 혈전성 혈소판 감소성 자반증, 이명, 피로, 투렛 증후군, 일시적 불면증, 외상성 뇌손상, 치료 저항성 우울증, 치료 저항성 조현병, 진전, 질 건조, 혈관연축 각성, 혈관치매, 파킨슨병 관련 환각, 파킨슨병 관련 망상; 암, 뇌암, 신경아교종, 췌장암, 저활동성 성욕장애, 파킨슨병 또는 치매 동반 성인 제2형 당뇨병 및 간 섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0304] 화학식 (I)의 화합물의 적합한 투여 경로는, 예를 들어, 경구, 직장, 경점막, 국소, 또는 장 투여; 근육내, 피하, 정맥내, 골수내 주사, 및 경막내, 직접 뇌실내, 복강내, 비강내, 또는 안내 주사를 포함하는 비경구 전달을 포함할 수 있다. 화합물은 또한 예정된 속도의 지속 및/또는 시한, 펄스 투여를 위해 데포 주사, 삼투 펌프, 환제, 경피(전기수송 포함) 패치 등을 포함하는 서방성 또는 지효성 제형으로 투여될 수 있다.

[0305] 본 발명의 약제학적 조성물은 공지된 방식으로, *예를 들어*, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 가루화(levigating), 에멀젼화, 캡슐화, 포획(entrapping) 또는 타정(tableting) 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0306] 따라서 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 약제학적 조성물은 활성 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화될 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존한다. 공지된 기술, 담체, 및 부형제 중 임의의 것이 당해 분야에서; *예를 들어*, Remington's Pharmaceutical Sciences에서 적합하고 이해되는 바와 같이 사용될 수 있다.

[0307] 경구 투여를 위해, 화합물은 활성 화합물을 당해 분야에서 공지인 약제학적으로 허용되는 담체와 조합하여 용이하게 제형화될 수 있다. 그러한 담체는 치료될 환자에 의한 경구 섭취를 위해 본 발명의 화합물이 정제, 환제, 당의정, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로 제형화될 수 있게 한다.

[0308] **실시예**

[0309] 달리 언급되지 않는 한, 출발 물질은 상업적 공급업체, 예컨대 (제한되지는 않음); Chemtronica, Merck (Sigma-Aldrich), Fluorochem, Fisher, Bepharm, Broadpharm, Larodan, Activate Scientific, 및 Enamine로부터 입수된다.

[0310] 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼은 25 ℃에서 400 MHz에서 Varian 기기에 기록되었다. 잔류 용매를 내부 표준으로 사용하여 화학적 이동이 ppm (δ)으로 보고되었다. 피크 다중도는 다음과 같이 표현된다: s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; p, 오중선; h, 육중선; m, 다중선; b s, 광폭 단일선 또는 이의 조합, dd, 이중선의 이중선 및 dt, 삼중선의 이중선을 포함하지만 이에 제한되지 않음.

[0311] LC-MS는 ES (+) 이온화 모드에서 작동하는 Agilent MSD 질량 분석기와 연결된 Agilent 1100 HPLC에서 획득했다. 컬럼: Waters symmetry 2.1 x 30 mm C18 또는 Chromolith RP-18 2 x 50 mm. 용매 A 물 + 0.1% TFA 및 용매 B 아세토니트릴 + 0.1% TFA. 파장: 254 nM

[0312] 분취용 HPLC는 Gilson system에서 획득했다. 유량: 10 ml/분 컬럼: kromasil 100-5-C18 컬럼. 파장: 220 nM. 용매 A 물 + 0.1% TFA 및 용매 B 아세토니트릴 + 0.1% TFA. 구배: 15 분 내에 40 % 내지 95% B

[0313] 다음은 사용된 약어의 예이다

[0314] EtOAc 에틸아세테이트

[0315] DIEA N,N-디이소프로필에틸아민

[0316] HCl 염산

[0317] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0318] THF 테트라하이드로퓨란

[0319] $CDCl_3$ 클로로포름-d

[0320] DMSO-D6 디메틸설폭사이드-d6

[0321] $MgSO_4$ 마그네슘 설페이트

[0322] $POCl_3$ 포스포러스 (V) 옥시클로라이드

[0323] KOH 포타슘 하이드록사이드

[0324] NaOH 소듐 하이드록사이드

[0325] Na_2SO_4 소듐 설페이트

[0326] K_2CO_3 포타슘 카르보네이트

[0327] Na_2CO_3 소듐 카르보네이트

[0328] TFA 트리플루오로아세트산

[0329] Boc *t*-부톡시카르보닐

[0330] FMOC 플루오레닐메틸옥시카르보닐

[0331] FMOC-Cl 9-플루오레닐메톡시카르보닐 클로라이드

[0332] TEOC 2-(트리메틸실릴)에톡시카르보닐

[0333] equiv. 당량

[0334] min 분

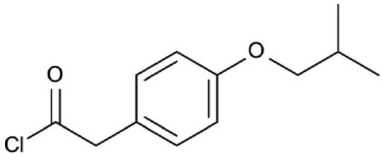
[0335] cat 촉매적

[0336] HCl 염산

[0337] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

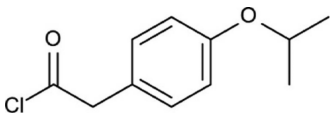
[0338] 출발 물질 및 중간체 화합물의 제조

[0339] 중간체 1: 2-[4-(2-메틸프로폭시)페닐]아세틸 클로라이드

[0340] 

[0341] 티오닐 클로라이드 (21.6 ml, 298 mmol)를 디클로로메탄 (29.8 ml) 중의 2-[4-(2-메틸프로폭시)페닐]아세트산 (6.21 g, 29.8 mmol)에 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 18 시간 동안 교반한 후 농축시켜 표제 화합물 (6.77 g, 100 %)을 수득했다.

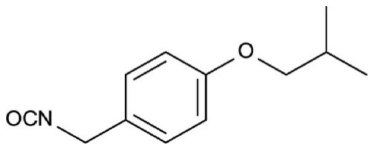
[0342] 중간체 2: 2-[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아세틸 클로라이드

[0343] 

[0344] 2-[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아세트산을 사용하여 화합물을 2-[4-(2-메틸프로폭시)페닐]아세틸 클로라이드와 유

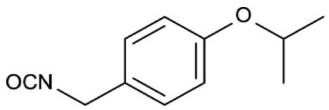
사하게 제조했다.

[0345] 중간체 3: 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠

[0346] 

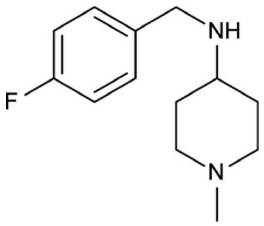
[0347] 2-[4-(2-메틸프로폭시)페닐]아세틸 클로라이드 (6.12 g, 27 mmol)를 아세톤 (8 ml)에 용해시키고 생성된 용액을 10 분에 걸쳐 물 (8 ml) 중의 소듐 아자이드 (2.46 g, 37.8 mmol)에 첨가했다. 추가 1 시간 동안 교반한 후 혼합물을 물로 희석하고 톨루엔 (3 x 25 ml)으로 추출했다. 유기상을 소듐 설페이트를 사용하여 건조시키고 여과했다. 여과액을 약 25 ml까지 완만하게 농축시켰다. 혼합물을 65 ℃에서 20 분 동안 교반한 후 농축시켜 표제 화합물 (5.41 g, 98 %)을 수득했다.

[0348] 중간체 4: 1-(이소시아네이토메틸)-4-(프로판-2-일옥시)벤젠

[0349] 

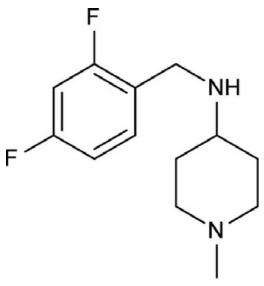
[0350] 2-[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아세틸 클로라이드를 사용하여 화합물을 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠과 유사하게 제조했다.

[0351] 중간체 5: N-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민

[0352] 

[0353] 4-플루오로벤질아민 (80.8 mmol, 10.4 g)을 에탄올 (80 ml)에 용해시키고 N-메틸-4-피페리돈 (80.8 mmol, 9.43 g)을 첨가했다. 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (161.6 mmol, 35.4 g)를 나누어 첨가하고 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반했다. 소듐 하이드록사이드 (수성, 5M)를 pH> 13까지 첨가하고 생성된 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음 디에틸 에테르와 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고 수성상을 디에틸 에테르로 다시 한 번 추출했다. 조합된 유기상을 건조시키고 증발시켜 원하는 중간체를 황색 오일 (17.48 g, 97 %)로 수득했다.

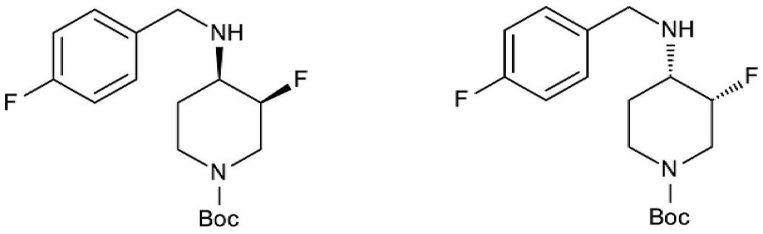
[0354] 중간체 6: N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민

[0355] 

[0356] 2,4-디플루오로벤질아민 (4.0 g, 27.1 mmol)을 에탄올 (30 ml)에 용해시키고 N-메틸-4-피페리돈 (3.16 g, 27.1 mmol)에 이어서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (54.2 mmol, 11.85 g)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 다음, 디에틸 에테르와 2 M 소듐 하이드록사이드 (100 ml) 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고 2M 염산 (50 ml)으로 추출한 다음, 산성 수성상을 5 M 소듐 하이드록사이드 (30 ml)로 염기성으로 만들고 디에틸 에테르로 추출했다. 유기 추출물을 건조시키고 증발시켜 표제 화합물을 황색 오일 (5.96 g, 91 % 수율)로 수득했다.

[0357] 중간체 7: (3S,4R)-3-플루오로-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 및 (3R,4S)-3-플루오로-N-

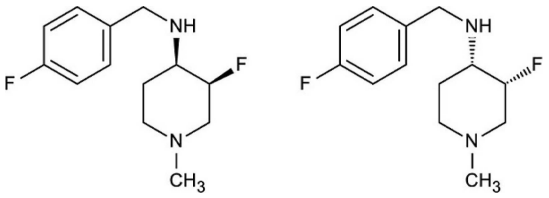
[(4-플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민



[0358]

[0359] 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (100 mmol, 21.2 g)를 에탄올 (100 ml) 중의 *tert*-부틸 3-플루오로-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (10.86 g, 50 mmol) 및 4-플루오로벤질아민 (6.286 ml, 55 mmol)의 용액에 첨가했다. 주위 온도에서 4 시간의 교반 후 포화 소듐 바이카르보네이트 (100 ml)를 첨가했다. 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 100 ml)으로 추출하고, 상 분리기를 사용하여 건조시키고 농축시켰다. 미정제 물질을 석유 에테르 중 25-100% 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 거울상이성질체의 1:1 혼합물 (8.90 g, 55%)로서 수득했다.

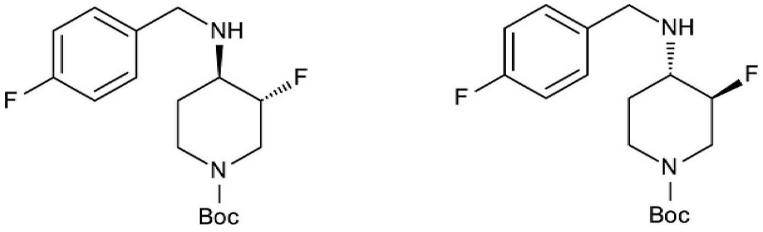
[0360] (3S,4R)-3-플루오로-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 및 (3R,4S)-3-플루오로-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민



[0361]

[0362] 트리플루오로아세트산 (5 ml)을 디클로로메탄 (15 ml) 중의 *tert*-부틸 (3S,4R)-3-플루오로-4-{[(4-플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 (3R,4S)-3-플루오로-4-{[(4-플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (1.73 g, 5.31 mmol)의 1:1 혼합물에 첨가했다. 50 분 후 혼합물을 농축시키고 에탄올 (53 ml)에 재용해시켰다. 포름알데하이드 (37% 수성, 198 μl, 2.66 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.13 g, 5.31 mmol)를 첨가했다. 주위 온도에서 30 분의 교반 후 추가의 포름알데하이드 (37% 수성, 99 μl, 1.33 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (565 mg, 2.66 mmol)를 첨가했다. 추가 45 분의 교반 후 혼합물을 농축시켰다. 소듐 바이카르보네이트 (포화, 100 ml)를 첨가하고 생성된 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 100 ml)으로 추출했다. 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 농축시켰다. 미정제 물질을 디클로로메탄 중 5-15% 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 거울상이성질체의 1:1 혼합물 (545 mg, 43%)로서 수득했다..

[0363] 중간체 8: tert-부틸 (3R,4R)-3-플루오로-4-{[(4-플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 및 tert-부틸 (3S,4S)-3-플루오로-4-{[(4-플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트

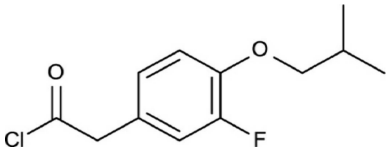


[0364]

[0365] 디클로로메탄 (35 ml) 중의 (4-플루오로페닐)메탄아민 (1.07 mL, 9.44 mmol) 및 tert-부틸 3-플루오로-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (1.87 g, 8.58 mmol)의 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (2.73 g, 12.9 mmol)를 20 분에 걸쳐 나누어 첨가하고 교반을 1 시간 동안 실온에서 계속했다. 반응물을 소듐 수소 카르보네이트 (포화, 수성, 100 ml)로 희석하고 디클로로메탄 (3 x 50 ml)으로 추출했다. 유기상을 건조시키고 (상-분리기) 농축시켰다. 미정제물 (3 g)을 석유 에테르 중 30% 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 라세미 혼합물로서 (2.2 g, 78%)의 tert-부틸 (3S,4R)-3-플루오로-4-{[(4-플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 및 tert-부틸 (3R,4S)-3-플루오로-4-{[(4-플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 및 라세미 혼합물로서 (0.25g, 9%)의 tert-부틸 (3R,4R)-

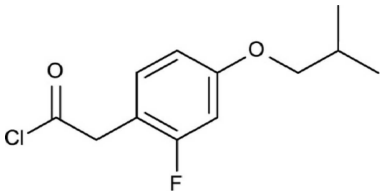
3-플루오로-4-{[(4-플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 및 tert-부틸 (3S,4S)-3-플루오로-4-{[(4-플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트를 수득했다.

[0366] 중간체 9: 2-[3-플루오로-4-(2-메틸프로폭시)페닐]아세틸 클로라이드

[0367] 

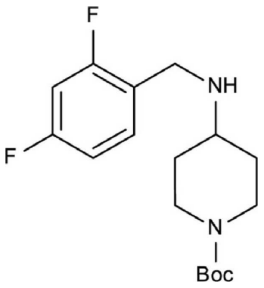
[0368] 황산 (49 μl, 882 μmol)을 메탄올 (5 ml) 중의 2-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)아세트산 (500 mg, 2.94 mmol)에 첨가했다. 1.5 시간 후, 소듐 아세테이트 삼수화물 (2 mmol)을 첨가하고 혼합물을 농축시켰다. 미정제 물을 에틸 아세테이트 (5 ml)에 현탁시키고, 여과하고 농축시켰다. 디메틸포름아미드 (3 ml), 이소부틸 브로마이드 (799 μl, 7.35 mmol), 포타슘 카르보네이트 (813 mg, 5.88 mmol) 및 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (109 mg, 294 μmol)를 첨가했다. 혼합물을 70 ℃로 가열하고 16 시간 동안 교반한 후 주위 온도로 냉각시키고 에틸 아세테이트 (50 ml)로 희석했다. 혼합물을 물 (5 x 30 ml)로 세척하고, 건조시키고 (상-분리기) 농축시켰다. 미정제 물질을 석유 에테르 중 0-10 % 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 에테르 (619 mg, 88 %)를 수득했다. 물질을 메탄올 (4 ml)에 용해시키고 소듐 하이드록사이드 (수성, 2M, 2.58 ml, 5.15 mmol)를 첨가했다. 1 시간 후, 염산 (수성, 2M, 3 ml)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 ml)로 추출했다. 조합된 유기상을 건조시키고 (상-분리기), 농축시키고, 디클로로메탄 (2 ml)에 재용해시켰다. 티오닐 클로라이드 (1.87 ml, 25.8 mmol)를 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반한 후 농축시켜 원하는 아실 클로라이드 (633 mg, 정량적)를 수득했다.

[0369] 중간체 10: 2-[2-플루오로-4-(2-메틸프로폭시)페닐]아세틸 클로라이드

[0370] 

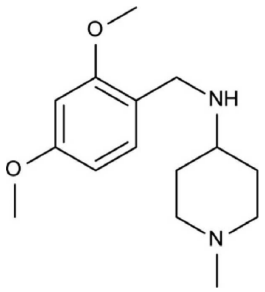
[0371] 2-(2-플루오로-4-하이드록시페닐)아세트산을 사용하여 화합물을 2-[3-플루오로-4-(2-메틸프로폭시)페닐]아세틸 클로라이드와 유사하게 제조했다. 수율: 87 %.

[0372] 중간체 11: tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트

[0373] 

[0374] (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 및 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 화합물을 N-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민과 유사하게 제조하여 원하는 중간체를 수득했다 (정량적).

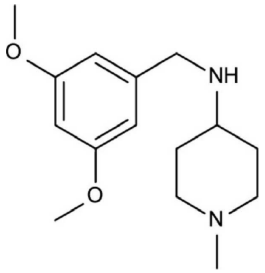
[0375] 중간체 12: N-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민



[0376]

[0377] 2,4-디메톡시벤질아민 및 1-메틸피페리딘-4-온을 사용하여 화합물을 N-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민과 유사하게 제조했다. 수율: 71 %.

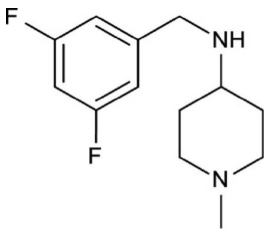
[0378] 중간체 13: N-[(3,5-디메톡시페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민



[0379]

[0380] (3,5-디메톡시페닐)메탄아민 및 1-메틸피페리딘-4-온을 사용하여 화합물을 N-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민과 유사하게 제조하여 원하는 중간체 (88 %)를 수득했다. 에탄올 대신 테트라하이드로퓨란을 사용했다.

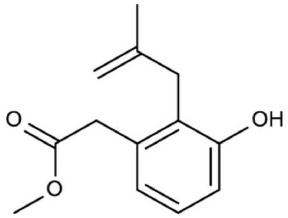
[0381] 중간체 13A: N-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민



[0382]

[0383] (3,5-디플루오로페닐)메탄아민 및 1-메틸피페리딘-4-온을 사용하여 화합물을 N-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민과 유사하게 제조하여 원하는 중간체 (54 %)를 수득했다. 에탄올 대신 테트라하이드로퓨란을 사용했다.

[0384] 중간체 14: 메틸 2-[3-하이드록시-2-(2-메틸프로프-2-엔-1-일)페닐]아세테이트 및 메틸 2-[3-하이드록시-4-(2-메틸프로프-2-엔-1-일)페닐]아세테이트

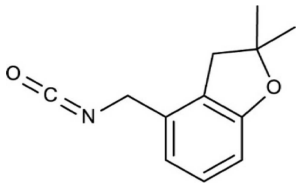


[0385]

[0386] DMF (20 ml) 중의 3-브로모-2-메틸프로프-1-엔 (4.15 ml, 41.2 mmol), 메틸 2-(3-하이드록시페닐)아세테이트 (4.56 g, 27.4 mmol), 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (1.01 g, 2.74 mmol), 및 K_2CO_3 (7.58 g, 54.9 mmol)의 혼합물을 60 ℃로 15 시간 동안 가열했다. 혼합물을 석유 에테르 중 17 % 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-{3-[(2-메틸프로프-2-엔-1-일)옥시]페닐}아세테이트 (4.7 g)를 수득했다.

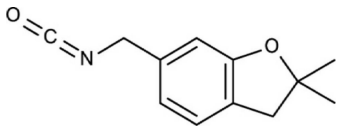
[0387] NMP (50 ml) 중의 메틸 2-{3-[(2-메틸프로프-2-엔-1-일)옥시]페닐}아세테이트 (3.6 g, 16.3 mmol)의 용액을 220 ℃로 8 시간 동안 가열했다. 물 (160 ml)을 첨가하고 혼합물을 디에틸 에테르 (800 ml)로 추출했다. 유기상을 물 (3x300 ml)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 석유 에테르 중 25 % 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 메틸 2-[3-하이드록시-2-(2-메틸프로프-2-엔-1-일)페닐]아세테이트 (700 mg) 및 메틸 2-[3-하이드록시-4-(2-메틸프로프-2-엔-1-일)페닐]아세테이트를 수득했다.

[0388] 중간체 15: 4-(이소시아네이토메틸)-2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란

[0389] 

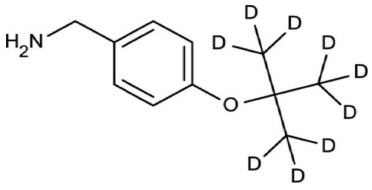
[0390] 포름산 (10 ml) 중의 메틸 2-[3-하이드록시-2-(2-메틸프로프-2-엔-1-일)페닐]아세테이트 (700 mg)의 용액을 100 ℃로 20 분 동안 가열했다. 용매를 농축시켜 메틸 2-(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-4-일)아세테이트 (670 mg)를 수득했다. 소듐 하이드록사이드 (1.98 ml, 5 M aq., 9.89 mmol)를 메탄올 (6 ml) 중의 메틸 2-(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-4-일)아세테이트 (670 mg)의 용액에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 디에틸 에테르 (100 ml) 및 HCl (3 ml, 5 M aq.)을 첨가했다. 유기상을 물 (30 ml)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 2-(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-4-일)아세트산 (540 mg)을 수득했다. 티오닐 클로라이드 (2.0 ml, 27.5 mmol)를 CH_2Cl_2 (3 ml) 중의 2-(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-4-일)아세트산 (540 mg, 2.62 mmol)에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 아세톤 (3 ml)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시키고, 물 (3 ml) 중의 NaN_3 (238 mg, 3.67 mmol)을 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 톨루엔 (100 ml)으로 추출하고, 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다 (20 ml까지). 용액을 60 ℃로 1 시간 동안 가열한 다음, 감압하에 농축시켜 4-(이소시아네이토메틸)-2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란 (492 mg)을 수득했고, 추가의 정제 없이 사용했다.

[0391] 중간체 16: 6-(이소시아네이토메틸)-2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란

[0392] 

[0393] 6-(이소시아네이토메틸)-2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란을 4-(이소시아네이토메틸)-2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란과 유사하게 제조했고 추가의 정제 없이 사용했다.

[0394] 중간체 17: (4-{[2-($^2H_3$)메틸($^2H_6$)프로판-2-일]옥시}페닐)메탄아민

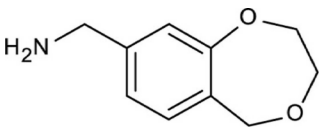
[0395] 

[0396] 소듐 하이드라이드 (39.6 mg, 1.65 mmol)를 테트라하이드로퓨란 (1 ml) 중의 *tert*-부탄올-d_{10} (100 mg, 1.19 mmol)의 용액에 첨가했다. 35 분 후 기체 방출이 중단되었고 혼합물을 백색 고체로 농축시켰다. 고체를 테트라하이드로퓨란 (1 ml)에 재현탁시키고 테트라하이드로퓨란 (1 ml) 중의 4-플루오로벤조니트릴 (100 mg, 0.826 mmol)의 용액을 첨가했다. 2 시간 후 혼합물을 65 ℃로 가열했다. 21 시간 후 NaOH (2 ml, 1 M 수성)를 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (1 ml)로 추출했다. 유기상을 분리하고, 상 분리기를 사용하여 건조시키고 농축시켰다. 미정제 물질을 석유 에테르 중 1-6% 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼

크로마토그래피로 정제하여 4-{[2-($^2H_3$)메틸($^2H_6$)프로판-2-일]옥시}벤조니트릴 (63.7 mg, 42 %)을 수득했다.

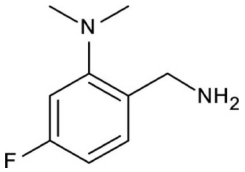
[0397] 차가운 보란 (2 ml, 테트라하이드로퓨란 중 1 M)을 4-{[2-($^2H_3$)메틸($^2H_6$)프로판-2-일]옥시}벤조니트릴 (61.4 mg, 0.333 mmol)에 첨가하고 생성된 혼합물을 65 ℃로 가열했다. 18 시간 후 혼합물을 농축시키고 메탄올 (2 ml)을 첨가했다. 기체 방출이 중단되었을 때 혼합물을 50 ℃로 15 분 동안 가열했다. 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트 (3 ml)에 재용해시키고, NaOH (1 ml, 1 M 수성)로 세척하고, 유기상을 분리하고, 상 분리기를 사용하여 건조시키고 농축시켜 원하는 중간체를 오일 (32.4 mg, 52 %)로 수득했다.

[0398] 중간체 18: (3,5-디하이드로-2H-1,4-벤조디옥세핀-8-일)메탄아민

[0399] 

[0400] 소듐 하이드라이드 (15.3 mg, 0.638 mmol)를 테트라하이드로퓨란 (5 ml) 중의 2-[5-(아미노메틸)-2-플루오로페녹시]에탄-1-올 (50.6 mg, 0.254 mmol)의 용액에 첨가했다. 실온에서 20 분의 교반 후 혼합물을 50 ℃로 가열했다. 3.5 시간 후 K_2CO_3 (스파츌라 팁)를 첨가하고 혼합물을 60 ℃로 가열했다. 2 시간 후 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 200 ℃로 30 분 동안 가열하여 갈색 용액을 수득했다. 소듐 하이드록사이드 (2 ml, 1 M 수성)를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x3 ml)로 추출하고, 조합된 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 농축시켜 원하는 중간체의 용액 (1 ml)을 수득했다. 이 물질을 추가의 정제 없이 사용했다.

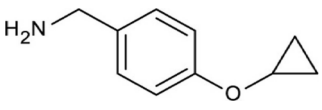
[0401] 중간체 19: 2-(아미노메틸)-5-플루오로-N,N-디메틸아닐린

[0402] 

[0403] 소듐 하이드라이드 (88 mg, 60%, 3.67 mmol)를 테트라하이드로퓨란 (1 ml) 중의 2-아미노-4-플루오로벤조니트릴 (100 mg, 0.735 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고, 이어서 메틸 아이오다이드 (183 µl, 2.94 mmol)를 첨가했다. 2 시간 후 추가의 소듐 하이드라이드 (42 mg, 60%, 1.75 mmol)에 이어서 메틸 아이오다이드 (90 µl, 1.45 mmol)를 첨가했다. 실온에서 17 시간의 교반 후 NaOH (2 ml, 1 M 수성)를 첨가하고, 수성상을 에틸 아세테이트 (3x3 ml)로 추출하고, 조합된 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 석유 에테르 중 1-15% 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(디메틸아미노)-4-플루오로벤조니트릴 (111 mg, 92%)을 수득했다.

[0404] 보란 (2.0 ml, THF 중 1 M, 2.0 mmol)을 2-(디메틸아미노)-4-플루오로벤조니트릴 (111 mg, 0.676 mmol)에 첨가했다. 실온에서 18 시간의 교반 후, 추가의 보란 (2 ml, THF 중 1 M, 2 mmol)을 첨가하고 혼합물을 45 ℃로 가열했다. 45 ℃에서 추가 24 시간의 교반 후 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 ml)로 희석하고 NaOH (3x4 ml, 1 M 수성)로 세척했다. 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 농축시켜 원하는 중간체 (112 mg)를 수득했다.

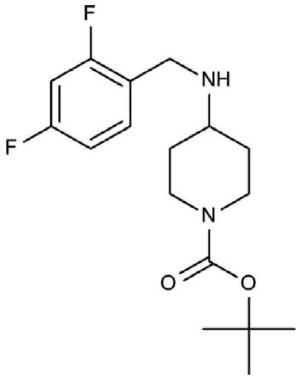
[0405] 중간체 20: (4-사이클로프로폭시페닐)메탄아민

[0406] 

[0407] 4-시아노페놀 (1.0 g, 7.97 mmol), 세슘 카르보네이트 (16.0 mmol, 5.25 g), 소듐 아이오다이드 (0.8 mmol, 121 mg), 사이클로프로필 브로마이드 (31.9 mmol, 2.64 ml) 및 N,N-디메틸아세트아미드 (4.0 ml)를 밀봉된 두꺼운 벽 용기 내에서 150 ℃에서 20 시간 동안 교반한 다음 물과 디에틸 에테르 사이에 분배시켰다. 유기상을 물로 수차례 세척한 다음, 건조 및 증발시키고, 잔류물을 석유 에테르 중 25-50 % 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 4-사이클로프로필옥시-벤조니트릴 (832 mg, 5.22 mmol, 65 % 수율)을 수득했다. 4-사이클로프로필옥시-벤조니트릴 (1.188 g, 7.46 mmol)을 얼음조에서 냉각시키고 보란 (테트라하이드로퓨란 중 1 M, 30 ml, 30 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 20 시간 및 60 ℃에서 30 분 동안 교반한

다음, 메탄올 (10 ml)로 퀀칭하고, 증발시키고 메탄올 (20 ml)에서 2 시간 동안 환류 가열했다. 혼합물을 증발시키고 디에틸 에테르와 소듐 하이드록사이드 (수성, 1 M) 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고 염산 (수성, 1 M)으로 추출했다. 수성상을 소듐 하이드록사이드 (수성, 5 M)로 염기성으로 만든 다음, 디에틸 에테르로 추출했다. 유기상을 건조시키고 증발시켜 미정제 (4-사이클로프로폭시페닐)메탄아민 (878 mg, 72 % 수율)을 수득했다.

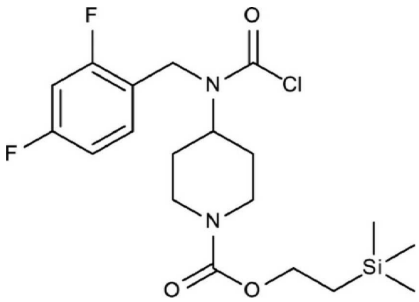
[0408] 중간체 21: tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트



[0409]

[0410] (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (8.0 g, 54.7 mmol)을 에탄올 (60 ml) 중의 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (11.3 g, 54.7 mmol)에 첨가하고 이어서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (23.9 g, 110 mmol)를 첨가했다. 반응물을 2 시간 동안 실온에서 교반했다. 이후 NaOH (160 ml, 2 M, aq.)를 첨가하고 혼합물을 디에틸 에테르로 추출했다. 유기상을 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$를 사용하여 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 원하는 중간체 (18.3 g)를 수득했다. 이 중간체를 추가의 정제 없이 사용했다.

[0411] 중간체 22: 2-(트리메틸실릴)에틸 4-[(클로로카르보닐)[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

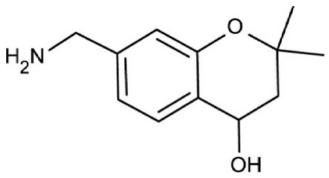


[0412]

[0413] (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (1.68 g, 11.4 mmol)을 CH_2Cl_2 (20 ml) 중의 2-(트리메틸실릴)에틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (2.4 g, 9.27 mmol)에 첨가하고 이어서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (4.46 g, 20.4 mmol)를 첨가했다. 반응물을 1 시간 동안 실온에서 교반했다. 이후 NaOH (0.5 M, aq.)를 첨가하고 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출했다. 유기상을 $MgSO_4$를 사용하여 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제물 중간체를 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(트리메틸실릴)에틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (3.49 g)를 수득했다.

[0414] CH_2Cl_2 (10 ml) 중의 2-(트리메틸실릴)에틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (2.04 g, 5.49 mmol) 및 피리딘 (1.8 ml, 22.0 mmol)의 용액을 0 ℃에서 CH_2Cl_2 (10 ml) 중의 트리포스겐 (1.09 g, 3.66 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응물을 1 시간 동안 이 온도에서 교반했다. 이후 혼합물을 감압하에 농축시키고, 디에틸 에테르에 용해시키고, HCl (0.5 M aq.)로 세척했다. 유기상을 $MgSO_4$를 사용하여 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제물 중간체를 헥산 중 25% 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 중간체 (1.98 g)를 수득했다.

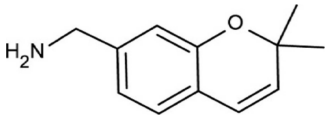
[0415] 중간체 23: 7-(아미노메틸)-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-4-올



[0416]

[0417] $LiAlH_4$ (28.3 mg, 0.745 mmol)를 실온에서 THF (4.0 ml) 중의 2,2-디메틸-4-옥소-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-7-카르보니트릴 (30 mg, 0.149 mmol)에 나누어 첨가했다. 혼합물을 밤새 50 ℃로 가열한 다음, 기체 방출이 중단될 때까지 $NaSO_4$*10 H_2O를 나누어 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 ml)로 희석하고, 여과하고, 농축시켜 원하는 중간체 (30.0 mg, 97% 수율)를 수득했다.

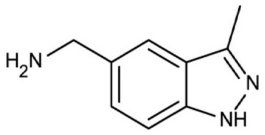
[0418] 중간체 24: (2,2-디메틸-2H-크로멘-7-일)메탄아민



[0419]

[0420] $LiAlH_4$ (37.7 mg, 0.993 mmol)를 실온에서 THF (4.0 ml) 중의 2,2-디메틸-2H-크로멘-7-카르보니트릴 (46 mg, 0.248 mmol)에 나누어 첨가했다. 혼합물을 밤새 50 ℃로 가열한 다음, 기체 방출이 중단될 때까지 $NaSO_4$*10 H_2O를 나누어 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 ml)로 희석하고, 여과하고, 농축시켜 원하는 중간체 (46.0 mg, 97% 수율)를 수득했다.

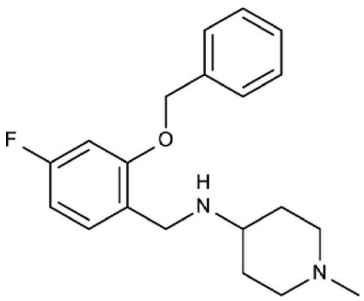
[0421] 중간체 25: (3-메틸-1H-인다졸-5-일)메탄아민



[0422]

[0423] $LiAlH_4$ (84.5 mg, 2.23 mmol)를 실온에서 THF (10.0 ml) 중의 3-메틸-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (70 mg, 0.445 mmol)에 나누어 첨가했다. 혼합물을 밤새 50 ℃로 가열한 다음, 기체 방출이 중단될 때까지 $NaSO_4$*10 H_2O를 나누어 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (15 ml)로 희석하고, 여과하고, 농축시켜 원하는 중간체 (23.7 mg, 31% 수율)를 수득했다.

[0424] 중간체 26: N-{[2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐]메틸}-1-메틸피페리딘-4-아민



[0425]

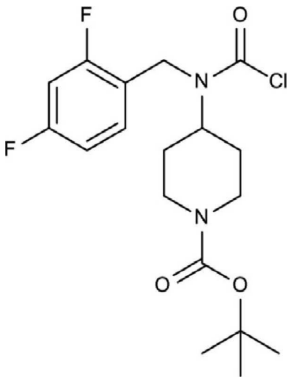
[0426] 벤질 알코올 (0.77 g, 7.2 mmol)을 실온에서 디옥산 (15 ml) 중의 포타슘 *tert*-부톡사이드 (0.97 g, 8.6 mg)의 교반되는 현탁액에 첨가했다. 실온에서 10 분의 교반 후 2,4-디플루오로벤조니트릴 (1.00 g, 7.2 mmol)을 한 번에 첨가했다. 추가 90 분 후 물 (10 ml)을 첨가하고, 혼합물을 디에틸 에테르 (3x10 ml)로 추출하고, 조합된 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고, 고체로 농축시켰다. 미정제 물질을 석유 에테르 중 25-50% 디클로로메탄으로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(벤질옥시)-4-플루오로벤조니트릴을 백색 고체 (1.33 g, 81%)로 수득했다.

[0427] 보란의 차가운 용액 (1.4 ml, 테트라하이드로퓨란 중 1 M)을 2-(벤질옥시)-4-플루오로벤조니트릴 (208 mg, 915 μmol)에 첨가했다. 실온에서 15 시간의 교반 후 추가의 보란 (1.4 ml, 테트라하이드로퓨란 중 1 M)을

첨가했다. 추가 19 시간의 교반 후 추가의 보란 (1.0 ml, 테트라하이드로퓨란 중 1 M)을 첨가했다. 3 시간 후 혼합물을 소듐 하이드록사이드 (5 ml, 1 M 수성)에 첨가하고, 에틸 아세테이트 (3x5 ml)로 추출하고, 조합된 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 농축시켜 [2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐]메탄아민을 오일 (260 mg, 정량적)로 수득했다. 이 물질을 추가의 정제 없이 사용했다.

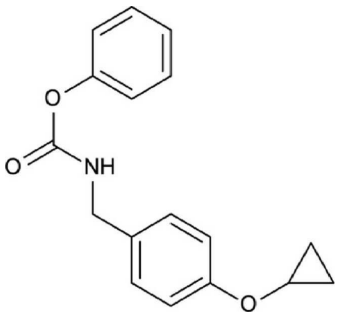
[0428] *N*-메틸-4-피페리돈 (150 mg, 1.32 mmol)을 에탄올 (5 ml) 중의 [2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐]메탄아민 (204 mg, 882 μmol)의 교반되는 용액에 첨가하고, 5 분 후 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (372 mg, 1.76 mmol)를 첨가했다. 6 시간 후 반응 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄 (5 ml)에 재용해시키고, 소듐 하이드록사이드 (5 ml, 1 M 수성)로 세척하고, 수성상을 추가의 디클로로메탄 (2x1 ml)으로 추출하고, 조합된 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고, 농축시켜 원하는 중간체를 황색 오일 (253 mg, 87 %)로 수득했다.

[0429] 중간체 27: tert-부틸 4-[(클로로카르보닐)[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[0430] 

[0431] CH_2Cl_2 (2 ml) 중의 디포스겐 (184 μl, 1.54 mmol)을 실온에서 CH_2Cl_2 (8 ml) 중의 tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (1.00 g, 3.07 mmol) 및 DIPEA (1.07 ml, 6.15 mmol)의 혼합물에 적가했다. 실온에서 10 분의 교반 후 추가의 CH_2Cl_2 (1 ml) 중의 디포스겐 (100 μl, 0.837 mmol)을 첨가했다. 추가 2 시간의 교반 후 NaOH (1 ml, 1 M aq.)를 첨가했다. 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 농축시켰다. 미정제 물질을 석유 에테르 중 3-12 % 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 중간체 (1.34 g)를 수득했다.

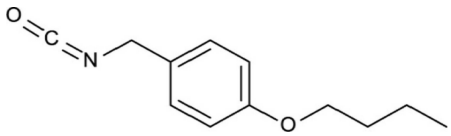
[0432] 중간체 28: 페닐 N-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]카르바메이트

[0433] 

[0434] 4-시아노페놀 (1 g, 7.97 mmol), 세슘 카르보네이트 (16.0 mmol, 5.25 g), 소듐 아이오다이드 (0.8 mmol, 121 mg), 사이클로프로필 브로마이드 (31.9 mmol, 2.64 ml) 및 디메틸아세트아미드 (4.0 ml)를 밀봉된 용기 내에서 150 ºC에서 20 시간 동안 교반한 다음 물과 디에틸 에테르 사이에 분배시켰다. 유기상을 물로 수차례 세척한 다음, 건조 및 증발시키고, 미정제물을 석유 에테르 중 20-30% 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-사이클로프로필옥시-벤조니트릴 (405 mg, 2.54 mmol, 32 % 수율)을 수득했다. 이 절차를 한 번 반복하고 4-사이클로프로필옥시-벤조니트릴 (832 mg, 5.22 mmol, 65 % 수율)을 수득했다. 두 배치를 조합하여 1.188 g (7.46 mmol)를 수득했고 이를 얼음조에서 냉각시키고 BH_3 용액 (30 ml, 테트라하이드로퓨란 중 1 M, 30 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 20 시간 및 60 ℃에서 30 분 동안 교반한 다음, 메탄올 (10 ml)로 퀀칭하고, 증발시키고 메탄올 (20 ml)에서 2 시간 동안 환류 가열했다. 혼합물을 증발시키고 에테르와 1 M NaOH 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고 1 M HCl로 추출하고, 수성상을 분리하고 5 M NaOH로 염기성으로 만든 다음, 디에틸 에테르로 추출하고, 유기상을 수집하고, 건조시키고, 증발시켜 미정

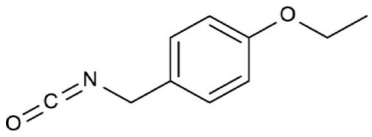
제 4-사이클로프로필옥시-벤질아민 (878 mg, 5.37 mmol, 72 % 수율)을 수득했다. 이 물질을 디클로로메탄 (5 ml)에 용해시키고, 피리딘 (8.1 mmol, 660 μl)을 첨가하고 이어서 얼음조에서 디클로로메탄 (4.0 ml)에 용해된 페닐 클로로포르메이트 (7.0 mmol, 906 μl)를 적가하고, 혼합물을 30 분 교반한 다음, 디클로로메탄과 1 M HCl 사이에 분배시키고, 유기상을 분리하고, 건조시키고, 증발시켜 결정질 물질을 수득했다. 이를 EtOAc/헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물 (881 mg, 3.1 mmol, 58 % 수율)을 수득했다. 모액으로부터 또 다른 산물이 결정화되었다 (218 mg, 0.77 mmol). 페닐 N-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]카르바메이트의 총 수율은 72 %였다.

[0435] 중간체 29: 1-부톡시-4-(이소시아네이토메틸)벤젠

[0436] 

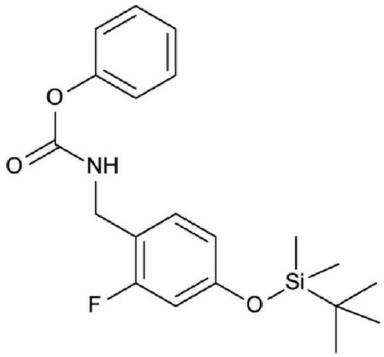
[0437] 2-(4-부톡시페닐)아세트산 (4.0 g, 18.81 mmol)을 디클로로메탄 (24 ml), 티오닐 클로라이드 (16 ml) 및 DMF (160 μl)의 혼합물에서 2 시간 환류시켰다. 혼합물을 증발시키고, 디에틸 에테르를 첨가했다. 고체를 제거하고 에테르 추출물을 증발시키고 2-(4-부톡시페닐)아세틸 클로라이드 (4.35 g, 100 % 수율)를 수득했다. 이러한 산 클로라이드 (3.5 g, 14.7 mmol)를 아세톤 (10 ml)에 용해시키고 0 ℃에서 10 분 동안 물 (10 ml) 중의 소듐 아자이드 (1.35 g, 20.53 mmol)의 용액에 첨가했다. 0 ℃에서 1 시간 동안 교반 후 혼합물을 차가운 물 (40 ml)로 희석하고 톨루엔 2x 40 ml로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 30 ℃에서 수조를 사용하여 회전 증발기에서 60 ml로 농축시켰다. 이후 기체 방출이 중단될 때까지 (30 min) 톨루엔 용액을 오일조에서 65 ℃로 가열했다. 혼합물을 추가의 5 분 동안 교반한 후 증발시켜 오일을 수득하고 이를 n-헵탄 (40 ml)에 용해시켰다. 용액을 여과하여 임의의 고체를 제거하고, 여과액을 증발시켜 표제 화합물을 오일 (3.21 g, 100 % 수율)로 수득했다.

[0438] 중간체 30: 1-에톡시-4-(이소시아네이토메틸)벤젠

[0439] 

[0440] 화합물을 1-부톡시-4-(이소시아네이토메틸)벤젠과 유사하게 제조했다.

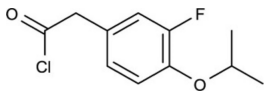
[0441] 중간체 31: 페닐 N-({4-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-2-플루오로페닐}메틸)카르바메이트

[0442] 

[0443] 2-플루오로-4-하이드록시-벤즈알데하이드 (982 mg, 7.0 mmol), 이미다졸 (20.0 mmol, 1.375 g), 및 DMF (4.0 ml)를 교반하고, DMF (4.0 ml)에 용해된 t-부틸디메틸실릴 클로라이드 (14.0 mmol, 2.175 g)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 20 ℃에서 20 시간 동안 교반한 다음 물과 디에틸 에테르 사이에 분배시켰다. 유기상을 물로 수차례 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 잔류물을 석유 에테르 중 30 % 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 실릴화 벤즈알데하이드를 오일로 수득했다. 이 물질을 에탄올 (5 ml)에 용해시키고 소듐 보로하이드라이드 (7.0 mmol, 270 mg)를 첨가했다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 물과 디에틸 에테르 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고 증발시켜 중간체 벤질 알코올 (961 mg, 3.75 mmol, 두 단계에 대하여 54 % 수율)을 수득했다. 이 알코올 (961 mg, 3.75 mmol)을 디클로로메탄 (4 ml)에 용해시키고 디이소프로필에틸아민 (9.4 mmol, 1.64 ml)에 이어 p-톨루엔설포닐 클로라이드 (5.63 mmol, 1.083 g)를 첨가했다. 혼합물을 72 시간 교반한 다음 석유 에테르 중 30 % 에틸 아세테이트로 용리하는,

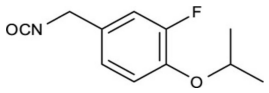
실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 벤질 토실레이트 (866 mg, 2.11 mmol, 56 % 수율)를 수득했다. 이 물질 (853 mg, 2.07 mmol), 포타슘 프탈이미드 (4.0 mmol, 750 mg), 및 DMF (3.0 ml)를 교반하고 피리딘 (1.0 mmol, 81 μl)을 첨가했다. 혼합물을 22 시간 교반한 다음, 0.5 M HCl과 디에틸 에테르 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리한 다음, 증발시키고, 잔류물을 석유 에테르 중 30 % 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 프탈이미드 유도체 (735 mg, 1.9 mmol)를 수득했다. 이 물질을 에탄올 (5 ml) 및 메틸아민 용액 (8 M, 40 mmol, 5.0 ml)의 혼합물에서 20 시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 잔류물을 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 벤질아민 (104 mg, 0.407 mmol, 두 단계에 대해 20 % 수율)을 수득했다. 이 물질 (104 mg, 0.407 mmol)을 디클로로메탄 (2.0 ml)에 용해시키고, 피리딘 (1.0 mmol, 82 μl)을 첨가하고, 혼합물을 얼음조에서 냉각시키고, 페닐 클로로포르메이트 (0.8 mmol, 104 μl)를 첨가했다. 혼합물을 1 시간 교반한 다음, 물과 디에틸 에테르 사이에 분배시키고, 유기상을 분리하고, 증발시키고, 잔류물을 석유 에테르 중 30 % 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 페닐 N-({4-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-2-플루오로페닐}메틸)카르바메이트 (165 mg, 100 % 수율)를 수득했다.

[0444] 중간체 33: 2-[3-플루오로-4-(프로판-2-일옥시)페닐]아세틸 클로라이드

[0445] 

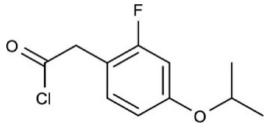
[0446] 이소부틸 브로마이드 대신 2-아이오도프로판 및 2-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)아세트산을 사용하여 화합물을 2-[3-플루오로-4-(2-메틸프로폭시)페닐]아세틸 클로라이드와 유사하게 제조했다. 테트라부틸암모늄 아이오다이드는 생략되었다.

[0447] 중간체 34: 2-플루오로-4-(이소시아네이토메틸)-1-(프로판-2-일옥시)벤젠

[0448] 

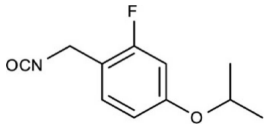
[0449] 2-[3-플루오로-4-(프로판-2-일옥시)페닐]아세틸 클로라이드를 사용하여 화합물을 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠과 유사하게 제조했다.

[0450] 중간체 35: 2-[2-플루오로-4-(프로판-2-일옥시)페닐]아세틸 클로라이드

[0451] 

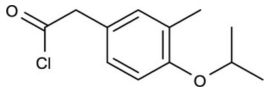
[0452] 2-(2-플루오로-4-하이드록시페닐)아세트산 및 2-아이오도프로판을 사용하여 화합물을 2-[2-플루오로-4-(2-메틸프로폭시)페닐]아세틸 클로라이드와 유사하게 제조했다.

[0453] 중간체 36: 2-플루오로-1-(이소시아네이토메틸)-4-(프로판-2-일옥시)벤젠

[0454] 

[0455] 2-[2-플루오로-4-(프로판-2-일옥시)페닐]아세틸 클로라이드를 사용하여 화합물을 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠과 유사하게 제조했다.

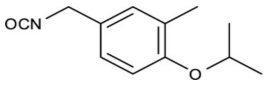
[0456] 중간체 37: 2-[3-메틸-4-(프로판-2-일옥시)페닐]아세틸 클로라이드

[0457] 

[0458] 이소부틸 브로마이드 대신 2-아이오도프로판 및 2-(4-하이드록시-3-메틸페닐)아세트산을 사용하여 화합물을 2-[2-플루오로-4-(2-메틸프로폭시)페닐]아세틸 클로라이드와 유사하게 제조했다. 테트라부틸암모늄 아이오다이드

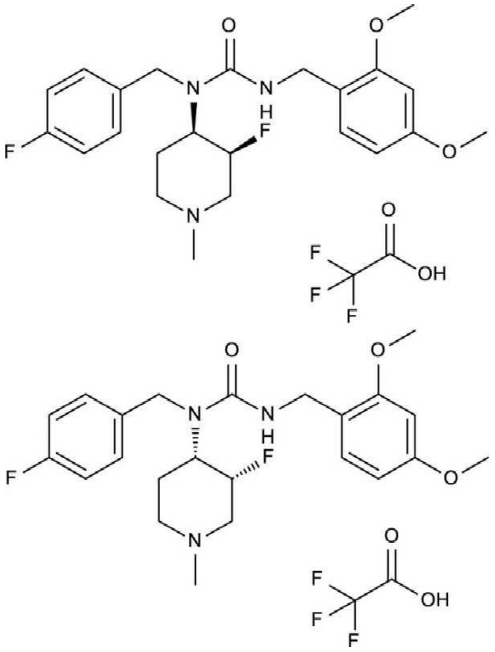
는 생략되었다.

[0459] 중간체 38: 4-(이소시아네이토메틸)-2-메틸-1-(프로판-2-일옥시)벤젠

[0460] 

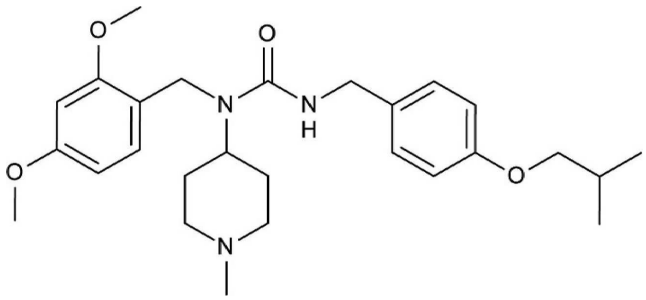
[0461] 2-[3-메틸-4-(프로판-2-일옥시)페닐]아세틸 클로라이드를 사용하여 화합물을 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠과 유사하게 제조했다.

[0462] 실시예 1: 1-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-3-[(3R,4S)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일]-3-[(4-플루오로페닐)메틸]우레아; 트리플루오로아세트산 (1a) 및 1-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-3-[(3S,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일]-3-[(4-플루오로페닐)메틸]우레아; 트리플루오로아세트산 (1b)

[0463] 

[0464] 디클로로메탄 중의 (2,4-디메톡시페닐)메탄아민 (104 μmol) 및 트리에틸아민 (35 μl, 250 μmol)을 주사기 펌프를 사용하여 (0.5 ml/시간) 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 디포스겐 (6 μl, 50 μmol)에 첨가했다. 혼합물을 추가 1 시간 동안 주위 온도에서 교반한 후 디클로로메탄 (0.5) ml 중의 (3R,4S)-3-플루오로-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 및 (3S,4R)-3-플루오로-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (1:1, 83 μmol)을 첨가했다. 24 시간 후, 혼합물을 물 (1.5 ml)로 세척했다. 수성상을 디클로로메탄 (1.5 ml)으로 추출했다. 조합된 유기상을 건조시키고 (상-분리기) 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 20-85% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득했다. 수율: 31.3 mg, 55 %: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.18 - 7.08 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.00 (t, 2H), 6.38 (dd, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.17 - 4.95 (m, 2H), 4.79 (dd, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.20 (qd, 2H), 3.91 - 3.72 (m, 5H), 3.45 (s, 3H), 3.03 (dd, 1H), 2.94 - 2.75 (m, 4H), 2.63 - 2.45 (m, 1H), 1.77 (d, 1H); LC-MS: 434.3 $[M+H]^+$.

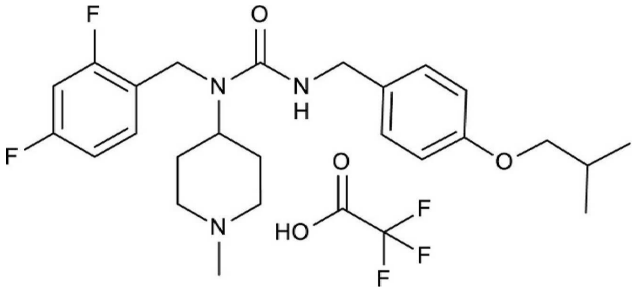
[0465] 실시예 2: 3-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아 (2)



[0466]

[0467] 디클로로메탄 중의 N-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (0.34 mmol, 90 mg)을 디클로로메탄 중의 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠 (0.37 mmol, 77 mg)에 첨가했다. 용액을 1 시간 동안 교반한 다음 디클로로메탄과 소듐 하이드록사이드 (수성, 0.5 M) 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고, 건조시키고 (소듐 설페이트), 여과하고, 증발시켰다. 미정제 생성물을 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제했다. 수율: 101 mg, 63 %: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.11 - 7.03 (m, 3H), 6.78 (d, 2H), 6.41 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.29 (d, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.73 - 3.65 (m, 5H), 2.86 (d, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.14 - 1.99 (m, 3H), 1.77-1.61 (m, 4H), 1.01 (d, 6H); LC-MS: 470.3 $[M+H]^+$.

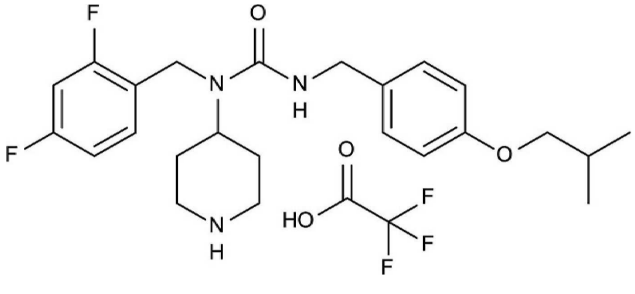
[0468] 실시예 3: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (3)



[0469]

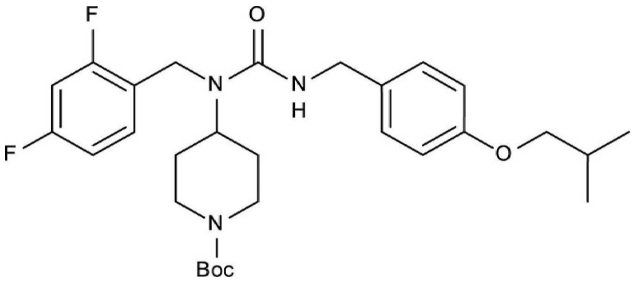
[0470] 디클로로메탄 (1 ml) 중의 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠 (61.5 mg, 300 μmol)을 디클로로메탄 (1 ml) 중의 N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (60.0 mg, 250 μmol)에 첨가했다. 혼합물을 밤새 교반한 다음 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 포함) 중의 38-72% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (31 mg, 22 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.13 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.79 (m, 4H), 4.78 - 4.65 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.16 (d, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.02 (d, 6H); LC-MS: 446.3 $[M+H]^+$.

[0471] 실시예 4: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-(피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (4)



[0472]

[0473] tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]({[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}카르바모일)아미노}피페리딘-1-카르복실레이트



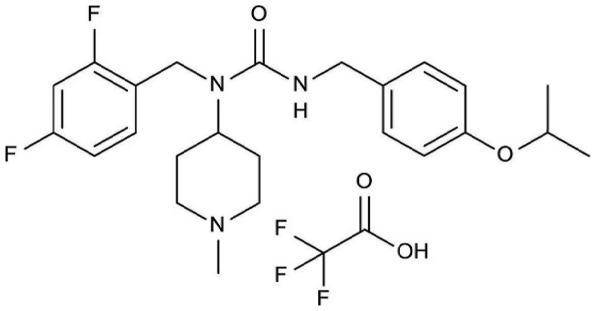
[0474]

[0475] 실온에서 디클로로메탄 (5 ml) 중의 tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (469 mg, 1.61 mmol)의 교반되는 용액에 디클로로메탄 (0.2 ml) 중의 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠 (396 mg, 1.93 mmol)의 용액을 1 분에 걸쳐 적가했다. 혼합물을 2.5 시간 동안 교반한 다음, 추가의 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠 (198 mg, 0.96 mmol)을 한 번에 첨가했다. 혼합물을 1.5 시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 원하는 중간체 (811 mg)를 수득했다.

[0476] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-(피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

[0477] 실온에서 디클로로메탄 (1.5 ml) 중의 tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]({[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}카르바모일)아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (57 mg, 0.11 mmol)의 교반되는 용액에 트리플루오로아세트산 (0.5 ml)을 첨가했다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 포함) 중의 30-80% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (23 mg, 39 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.60 (bs, 1H), 9.08 (bs, 1H), 7.13 (q, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.80 (t, 4H), 4.69 - 4.53 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.41 (d, 2H), 2.95 (d, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 4H), 1.01 (d, 6H); LC-MS: 432.2 $[M+H]^+$.

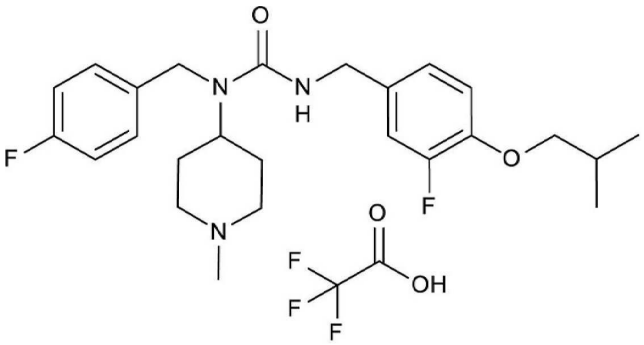
[0478] 실시예 5: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (5)



[0479]

[0480] 1-(이소시아네이토메틸)-4-(프로판-2-일옥시)벤젠 (23.9 mg, 125 μmol)을 디클로로메탄 (500 μl) 중의 N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (20.0 mg, 83.2 μmol)에 첨가했다. 혼합물을 밤새 교반한 다음 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 포함) 중의 30-60% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (32 mg, 71 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 11.99 (bs, 1H), 7.12 (q, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.87 - 6.75 (m, 4H), 4.83 - 4.66 (m, 2H), 4.51 (hept, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.63 (d, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.29 - 2.13 (m, 2H), 1.93 (d, 2H), 1.32 (d, 6H); LC-MS: 432.3 $[M+H]^+$.

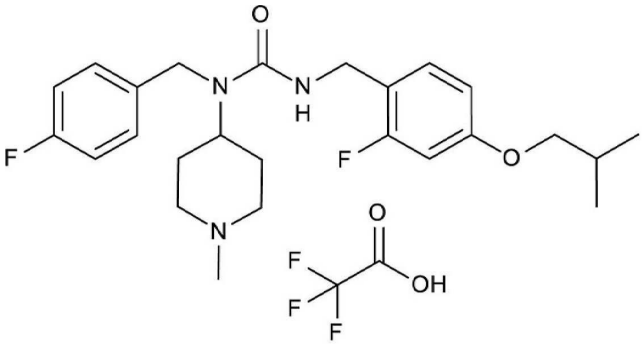
[0481] 실시예 6: 3-{[3-플루오로-4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (6)



[0482]

[0483] 아세톤 (100 μl) 중의 2-[3-플루오로-4-(2-메틸프로폭시)페닐]아세틸 클로라이드 (48.9 μl, 200 μmol)를 0 ℃에서 물 (100 μl) 중의 소듐 아자이드 (18.2 mg, 280 μmol)에 첨가했다. 1 시간 후, 혼합물을 물 (1 ml)로 희석하고 톨루엔 (3 x 1 ml)으로 추출했다. 유기상을 소듐 설페이트를 사용하여 건조시키고 여과했다. 여과액을 약 1 ml까지 완만하게 농축시켰다. 혼합물을 60 ℃에서 15 분 동안 교반한 다음 0 ℃로 냉각시켰다. 톨루엔 (1 ml) 중의 N-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (48.9 mg, 220 μmol)을 첨가하고 혼합물을 주위 온도로 가열했다. 2 시간 후, 혼합물을 농축시키고, 미정제물을 물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 포함) 중의 25-45 % 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (69.8 mg, 62 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.41 (bs, 1H), 7.16 (dd, 2H), 7.01 (t, 2H), 6.86 - 6.71 (m, 3H), 4.80 (s, 1H), 4.69 (ddd, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.73 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 2.08 (dq, 1H), 1.88 (d, 2H), 1.01 (d, 6H); LC-MS: 446.3 $[M+H]^+$

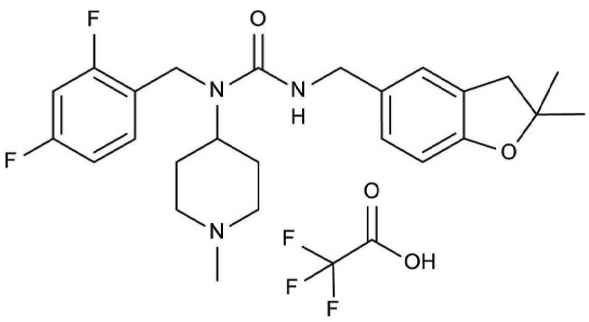
[0484] 실시예 7: 3-{[2-플루오로-4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (7)



[0485]

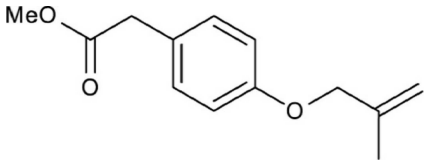
[0486] 2-[2-플루오로-4-(2-메틸프로폭시)페닐]아세틸 클로라이드를 사용하여 화합물을 실시예 6과 유사하게 제조했다. 수율: 29 %. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.55 (bs, 1H), 7.13 (dd, 2H), 7.04 (t, 1H), 6.99 (t, 2H), 6.58 (dd, 1H), 6.51 (dd, 1H), 4.81 - 4.62 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.66 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.16 (tt, 2H), 2.05 (dq, 1H), 1.87 (d, 2H), 1.01 (d, 6H); LC-MS: 446.3 $[M+H]^+$.

[0487] 실시예 8: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (8)



[0488]

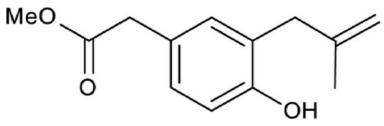
[0489] 메틸 2-{4-[(2-메틸프로프-2-엔-1-일)옥시]페닐}아세테이트



[0490]

[0491] 3-브로모-2-메틸프로프-1-엔 (1.41 ml, 14 mmol)을 아세톤 (50 ml) 중의 메틸 2-(4-하이드록시페닐)아세테이트 (1.66 g, 10 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (3.46 g, 25 mmol)에 첨가했다. 혼합물을 환류 가열하고 밤새 교반한 후 주위 온도로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (20 ml)로 희석하고, 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고 농축시켰다 (2.11 g, 96 %).

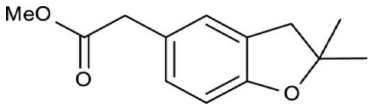
[0492] 메틸 2-[4-하이드록시-3-(2-메틸프로프-2-엔-1-일)페닐]아세테이트



[0493]

[0494] 메틸 2-{4-[(2-메틸프로프-2-엔-1-일)옥시]페닐}아세테이트 (1.94 g, 8.81 mmol)를 N-메틸-2-피롤리돈 (45 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 200 ℃로 가열하고 밤새 교반한 후 주위 온도로 냉각시키고, 농축시켰다 (2.56 g, 정량적, 20 % N-메틸-2-피롤리돈 포함).

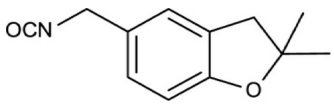
[0495] 메틸 2-(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)아세테이트



[0496]

[0497] 메틸 2-[4-하이드록시-3-(2-메틸프로프-2-엔-1-일)페닐]아세테이트 (2.43 g, 20 % N-메틸-2-피롤리돈, 8.81 mmol 포함)를 포름산 (33.2 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 100 ℃로 가열하고 밤새 교반한 후 주위 온도로 냉각시키고, 농축시켰다. 미정제물을 석유 에테르 중 0-15 % 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 중간체 (1.84 g, 95 %)를 수득했다.

[0498] 5-(이소시아네이토메틸)-2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란



[0499]

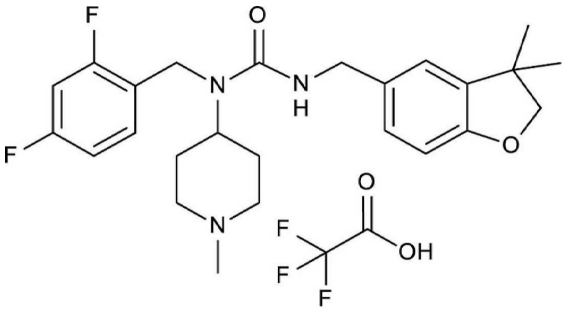
[0500] 메틸 2-(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)아세테이트 (1.84 g, 8.35 mmol)를 메탄올 (15 ml)에 용해시키고 소듐 하이드록사이드 (수성, 2M, 8.35 ml, 16.7 mmol)를 첨가했다. 30 분 후, 염산 (수성, 1M, 50 ml)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 20 ml)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수 (20 ml)로 세척하고, 건조시키고 (상-분리기), 농축시키고, 디클로로메탄 (2 ml)에 재용해시켰다. 티오닐 클로라이드 (6.08 ml, 83.5 mmol)를 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 18 시간 동안 교반한 후 농축시켰다. 미정제물을 아세톤 (5.52 ml)에 용해시키고 0 ℃로 냉각시켰다. 물 (5.52 ml) 중의 소듐 아자이드 (760 mg, 11.7 mmol)를 첨가했다. 1 시간 동안 교반한 후 혼합물을 물 (50 ml)로 희석하고 톨루엔 (3 x 50 ml)으로 추출했다. 유기상을 마그네슘 설페이트를 사용하여 건조시키고 여과했다. 여과액을 약 55 ml까지 완만하게 농축시켰다. 혼합물을 60 ℃에서 20 분 동안 교반한 후 농축시켰다 (1.77 g, 정량적).

[0501] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

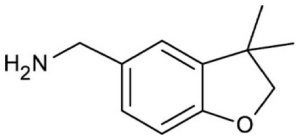
[0502] 디클로로메탄 (2.5 ml) 중의 5-(이소시아네이토메틸)-2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란 (203 mg, 1 mmol)을 디클로로메탄 (2.5 ml) 중의 N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (288 mg, 1.2 mmol)에 첨가했다. 혼합물을 30 분 동안 교반한 다음 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 포함) 중의 10-40 % 아세토니트릴로 용리하는, 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (448 mg, 80 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.72 (bs, 1H), 7.13 (q, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 4H), 6.61 (d, 1H),

4.74 (tt, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.60 (d, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.90 - 2.73 (m, 5H), 2.18 (qd, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.46 (s, 6H); LC-MS: 444.3 $[M+H]^+$.

[0503] 실시예 9: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (9)

[0504] 

[0505] (3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메탄아민

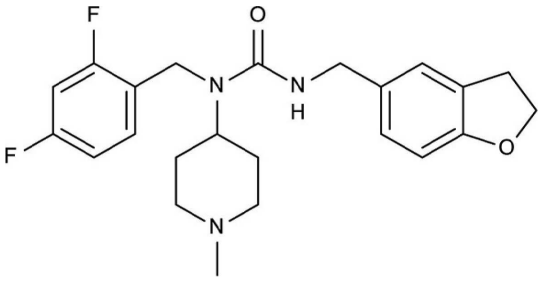
[0506] 

[0507] 3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-카르복실산 (115.mg, 600 μmol)을 디클로로메탄 (2 ml)에 용해시키고 옥살릴 클로라이드 (56.7 μl, 660 μmol)를 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 5 분 동안 교반한 후 N,N-디메틸포름아미드 (2.3 μl)를 첨가했다. 40 분 후, 암모니아 (28 % 수성, 1.02 ml, 54 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 추가 30 분 동안 격렬하게 교반했다. 유기상을 분리했다. 수성상을 디클로로메탄 (2 ml)으로 추출했다. 조합된 유기상을 건조시키고 (상 분리기) 농축시켰다. 보란 (테트라하이드로퓨란 중 1M, 2.4 ml, 2.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 14 시간 동안 교반한 후 50 ℃로 가열했다. 추가 7 시간 후, 더 많은 보란 (테트라하이드로퓨란 중 1M, 1.2 ml, 1.2 mmol)을 첨가하고 혼합물을 17 시간 동안 교반했다. 반응물을 메탄올로 퀀칭하고 농축시켰다. 소듐 하이드록사이드 (수성, 1M, 10 ml)를 첨가하고 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 10 ml)으로 추출했다. 유기상을 염산 (수성, 1M, 10 ml)으로 추출했다. 수성상을 소듐 하이드록사이드 (수성, 5M)를 사용하여 염기성으로 만들고 디클로로메탄 (3 x 10 ml)으로 추출했다. 유기상을 건조시키고 (상 분리기) 농축시켰다 (45 mg, 42 %).

[0508] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

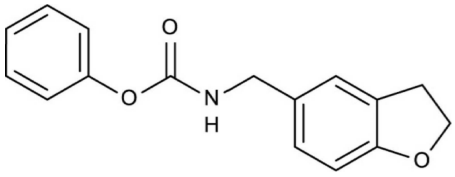
[0509] 디클로로메탄 (1 ml) 중의 디포스겐 (12 μl, 100 μmol)의 교반되는 용액에 디클로로메탄 (1 ml) 중의 (3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메탄아민 (35.4 mg, 200 μmol)을 첨가했다. 디이소프로필에틸아민 (105 μl, 600 μmol)을 첨가했다. 혼합물을 15 분 동안 교반한 후 N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (71 mg, 295 μmol)을 첨가했다. 추가 30 분 후 혼합물을 소듐 하이드록사이드 (수성, 1M, 2 ml)로 세척했다. 수성상을 디클로로메탄 (1 ml)으로 추출했다. 조합된 유기상을 건조시키고 (상 분리기) 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 포함) 중의 20-50% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (91 mg, 82 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.56 (bs, 1H), 7.14 (q, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 3H), 6.68 (d, 1H), 4.75 (tt, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.61 (d, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.18 (qd, 2H), 1.92 (d, 2H), 1.29 (s, 6H).; LC-MS: 444.0 $[M+H]^+$.

[0510] 실시예 10: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아 (10)



[0511]

[0512] 비스(페닐 N-[(2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]카르바메이트)



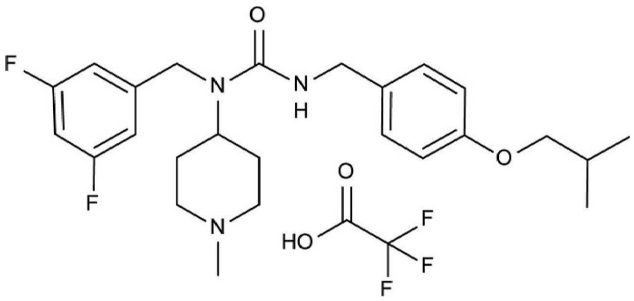
[0513]

[0514] (2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메탄아민, (59 mg, 0.39 mmol) 및 피리딘 (65 μl, 0.8 mmol)을 디클로로메탄 (1 ml)에서 교반하고 페닐 클로로포르메이트 (71 μl, 0.55 mmol)를 적가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄과 소듐 하이드록사이드 (수성, 0.5 M) 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고, 건조시키고, 증발시키고, 잔류물을 석유 에테르 중 67 % 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 중간체 (88 mg, 83 %)를 수득했다.

[0515] 1-(2,4-디플루오로벤질)-3-((2,3-디하이드로벤조퓨란-5-일)메틸)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아

[0516] N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (101 mg, 0.40 mmol) 및 비스(페닐 N-[(2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]카르바메이트) (88 mg, 0.326 mmol)를 톨루엔 (2.0 ml)에 용해시키고 디이소프로필에틸아민 (105 μl, 6.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 120 ℃에서 17 h 동안 교반한 다음, 소듐 하이드록사이드 (수성, 0.5 M)와 에테르 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중 0-33 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제했다. 원하는 물질을 포함하는 분획을 모으고, 농축시키고, 디에틸 에테르에 현탁시키고 여과하여 고체를 제거했다. 투명한 용액을 증발시켜 표제 화합물을 오일 (92 mg, 68 %)로 수득했다. 이 오일을 에테르/헥산에서 트리투레이션하여 표제 화합물을 결정질 비흡습성 유리 염기 (69.2 mg, 51 %)로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.22 (q, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.85 - 6.74 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.52 (t, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.30 (d, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.15 (t, 2H), 2.90 (d, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.71 (m, 4H); LC-MS: 416.2 $[M+H]^+$.

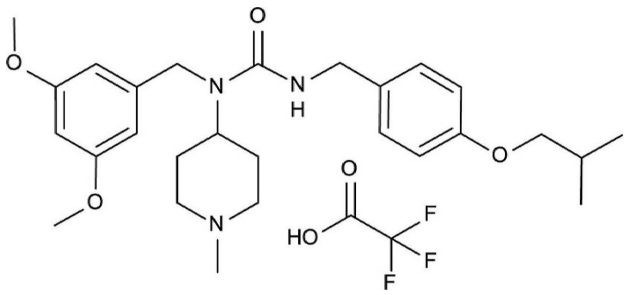
[0517] 실시예 11 (비교): 1-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (11)



[0518]

[0519] N-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 및 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠을 사용하여 화합물을 실시예 2와 유사하게 제조했다. 수율: 62 %. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.02 (d, 2H), 6.83 - 6.78 (m, 2H), 6.74 (d, 2H), 6.73 - 6.67 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.27 - 2.13 (m, 2H), 2.05 (dq, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.01 (d, 6H); LC-MS: 446.3 $[M+H]^+$.

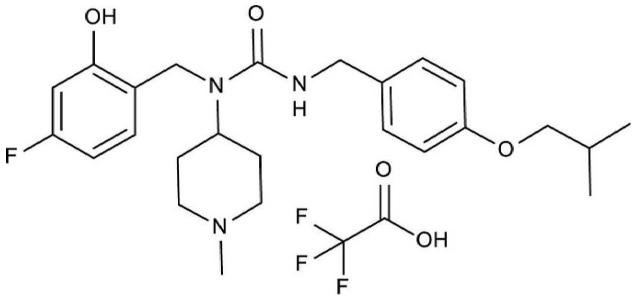
[0520] 실시예 12 (비교): 1-[(3,5-디메톡시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (12)



[0521]

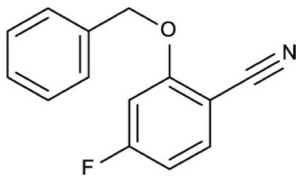
[0522] N-[(3,5-디메톡시페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 및 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠을 사용하여 화합물을 실시예 2와 유사하게 제조했다. 수율: 34 %. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.02 (d 2H), 6.80 - 6.74 (m, 2H), 6.34 (m, 3H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.27 (d, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.68 (d, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.15 - 2.01 (m, 3H), 1.81 - 1.63 (m, 4H), 1.01 (d, 6H); LC-MS: 470.3 $[M+H]^{+}$.

[0523] 실시예 13: 1-[(4-플루오로-2-하이드록시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (13)



[0524]

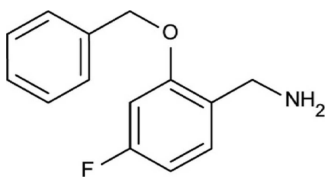
[0525] 2-(벤질옥시)-4-플루오로벤조니트릴



[0526]

[0527] 실온에서 디옥산 (15 ml) 중의 포타슘 *tert*-부톡사이드 (2.34 g, 21 mmol)의 교반되는 현탁액에 벤질 알코올 (2.33 g, 22 mmol)을 한 번에 첨가했다. 혼합물을 10 분 동안 교반한 다음 2,4-디플루오로벤조니트릴 (1.00 g, 7.2 mmol)을 한 번에 첨가했다. 혼합물을 1.5 시간 동안 교반한 다음 물 (10 ml)을 첨가하고 혼합물을 디에틸 에테르 (3x10 ml)로 추출했다. 조합된 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 고체로 농축시켰다. 미정제 물질을 석유 에테르 중 25-50% 디클로로메탄으로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 중간체 (1.33 g, 5.8 mmol, 81%)를 수득했다.

[0528] [2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐]메탄아민

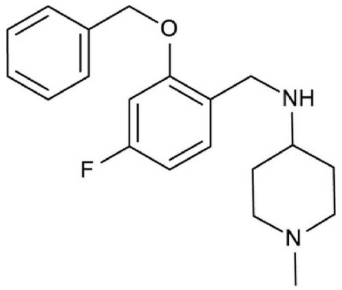


[0529]

[0530] 2-(벤질옥시)-4-플루오로벤조니트릴 (208 mg, 0.92 mmol)을 4 ℃의 BH_3 (1.4 ml, 테트라하이드로퓨란 중 1 M)

용액에 용해시켰다. 5 시간 첨가 후 BH_3 용액 (1.4 ml)을 실온에서 첨가하고, 추가 19 시간 후 추가의 BH_3 용액 (1 ml)을 첨가하고 교반을 3 시간 동안 계속한 다음 NaOH (5 ml, 1 M 수성)를 적가하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x5 ml)로 추출했다. 조합된 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 오일 (260 mg)로 농축시켰다.

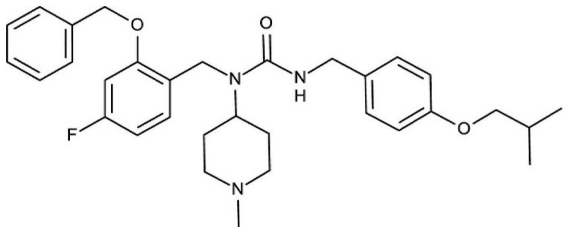
[0531] N-{[2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐]메틸}-1-메틸피페리딘-4-아민



[0532]

[0533] 실온에서 에탄올 (5 ml) 중의 [2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐]메탄아민 (204 mg)의 교반되는 용액에 1-메틸피페리딘-4-온 (163 μl)을 첨가하고, 이어서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (372 mg)를 한 번에 첨가했다. 혼합물을 6 시간 교반한 다음 농축시키고, NaOH (5 ml, 1 M 수성)로 희석하고, 디클로로메탄 (3x5 ml)으로 세척했다. 조합된 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 오일 (253 mg)로 농축시켰다.

[0534] 1-{[2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아 (13b)



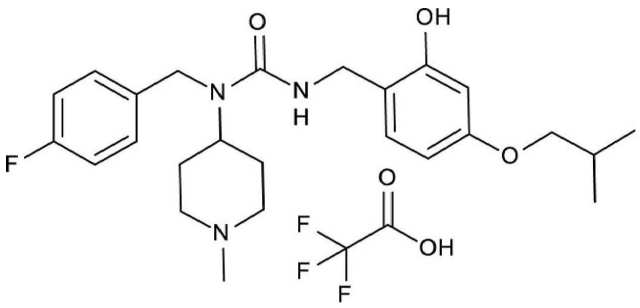
[0535]

[0536] 실온에서 디클로로메탄 (2 ml) 중의 N-{[2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐]메틸}-1-메틸피페리딘-4-아민 (127 mg)의 교반되는 용액에 디클로로메탄 (1 ml) 중의 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠 (112 mg)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 3 시간 교반한 다음, NaOH (3x1 ml, 1 M 수성)로 세척했다. 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 오일 (229 mg)로 농축시켰다.

[0537] 1-[(4-플루오로-2-하이드록시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산

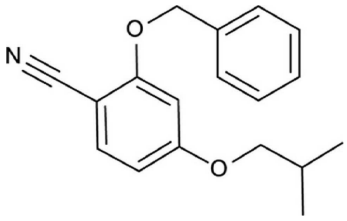
[0538] 질소 분위기에서 에탄올 (5 ml) 중의 1-{[2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아 (90 mg)의 교반되는 용액에 실온에서 차콜 (58 mg) 담지 팔라듐 (10중량%)을 한 번에 첨가했다. 질소 분위기를 수소 분위기로 교환하고 혼합물을 2.5 시간 동안 교반했다. 수소 분위기를 제거하고, 혼합물을 셀라이트의 플러그를 통해 에탄올로 여과하고 여과된 용매를 미정제 오일로 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 55-75% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (33 mg, 0.059 mmol, 4 단계에 걸쳐 41 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.13 (bs, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.98 (t, 1H), 6.79 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.47 (t, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.31 (s, 4H), 4.19 (s, 1H), 3.67 (d, 2H), 3.45 (d, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.36 (q, 2H), 2.12 - 1.94 (m, 1H), 1.82 (d, 2H), 1.00 (d, 6H); LC-MS: 444.3 $[M+H]^+$.

[0539] 실시예 14: 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-3-{[2-하이드록시-4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (14)



[0540]

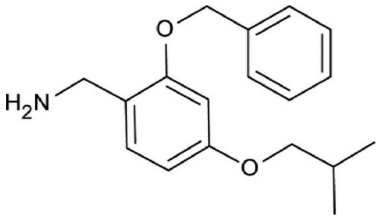
[0541] 2-(벤질옥시)-4-(2-메틸프로폭시)벤조니트릴



[0542]

[0543] 실온에서 디옥산 (2 ml) 중의 2-(벤질옥시)-4-플루오로벤조니트릴 (208 mg, 0.92 mmol)의 교반되는 용액에 이소부탄올 (126 μl)을 첨가하고, 이어서 포타슘 *tert*-부톡사이드 (146 mg)를 한 번에 첨가했다. 혼합물을 17 시간 동안 교반한 다음 물 (10 ml)을 첨가하고 혼합물을 디에틸 에테르 (3x10 ml)로 추출했다. 조합된 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 오일 (287 mg)로 농축시켰다.

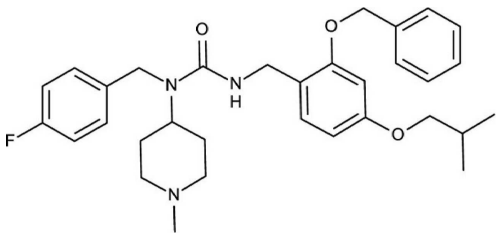
[0544] [2-(벤질옥시)-4-(2-메틸프로폭시)페닐]메탄아민



[0545]

[0546] 2-(벤질옥시)-4-(2-메틸프로폭시)벤조니트릴 (287 mg mmol)을 4 ℃의 BH_3 (1 ml, 테트라하이드로퓨란 중 1 M) 용액에 용해시켰다. 1.5 시간 후 혼합물을 60 ℃로 가열한 후, 1.5 시간 후 추가의 BH_3 용액 (1 ml)을 첨가하고, 교반을 17 시간 동안 지속했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, NaOH (4 ml, 1 M 수성)를 적가하고, 혼합물을 디에틸 에테르 (3x5 ml)로 추출했다. 조합된 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 오일 (393 mg)로 농축시켰다.

[0547] 3-{[2-(벤질옥시)-4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아



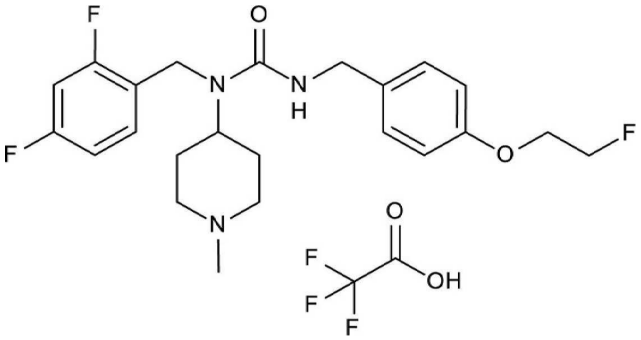
[0548]

[0549] 0 ℃에서 디클로로메탄 (1 ml) 중의 디포스겐 (50 μl)의 교반되는 용액에 디클로로메탄 (1 ml) 중의 [2-(벤질옥시)-4-(2-메틸프로폭시)페닐]메탄아민 (102 mg) 및 피리딘 (87 μl)의 혼합물을 2 분에 걸쳐 적가했다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음 실온에서 디클로로메탄 (1 ml) 중의 N-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (71 mg)의 교반되는 용액에 2 분에 걸쳐 적가했다. 혼합물을 3 시간 교반한 다음, NaOH (3x1 ml, 1 M 수성)로 세척했다. 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 오일 (168 mg)로 농축시켰다.

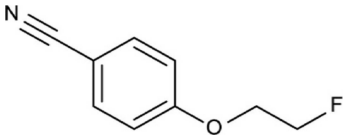
[0550] 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-3-{[2-하이드록시-4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

[0551] 질소 분위기에서 에탄올 (5 ml) 중의 3-{[2-(벤질옥시)-4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아 (168 mg)의 교반되는 용액에 실온에서 차콜 (70 mg) 담지 팔라듐 (10중량%)을 한 번에 첨가했다. 질소 분위기를 수소 분위기로 교환하고 혼합물을 2.5 시간 동안 교반했다. 수소 분위기를 제거하고, 혼합물을 셀라이트의 플러그를 통해 에탄올로 여과하고 여과된 용매를 디클로로메탄 (3x5 ml)으로 추출했다. 조합된 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 미정제 오일로 농축시켰다. 미정제 물질의 삼분의 일을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 40-70% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (15 mg, 0.026 mmol, 4 단계에 걸쳐 33 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.65 (bs, 1H), 7.10 (dd, 2H), 6.99 (t, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H), 5.05 (t, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.19 (d, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 2.89 - 2.74 (m, 5H), 2.23 (q, 2H), 2.05 (p, 1H), 1.85 (d, 2H), 1.00 (d, 6H); LC-MS: 444.3 $[M+H]^+$.

[0552] 실시예 15: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-플루오로에톡시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (15)

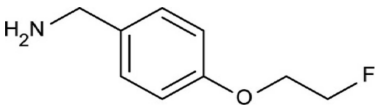
[0553] 
.

[0554] 4-(2-플루오로에톡시)벤조니트릴

[0555] 

[0556] 2-플루오로에탄올 (145 μl, 2.46 mmol)을 디옥산 (2 ml) 중의 포타슘 tert-부톡사이드 (277 mg, 2.46 mmol)의 혼합물에 첨가했다. 실온에서 5 분의 교반 후 디옥산 (2 ml) 중의 4-플루오로벤조니트릴 (199 mg, 1.64 mmol)을 혼합물에 첨가했다. 실온에서 16 시간의 교반 후 혼합물을 물 (5 ml) 위의 디에틸 에테르 (5 ml)의 층에 첨가했다. 수상을 디에틸 에테르 (3 x 5 ml)로 추출하고, 조합된 유기층을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 농축시켜 원하는 중간체를 백색 고체 (261.3 mg)로 수득했다.

[0557] [4-(2-플루오로에톡시)페닐]메탄아민

[0558] 

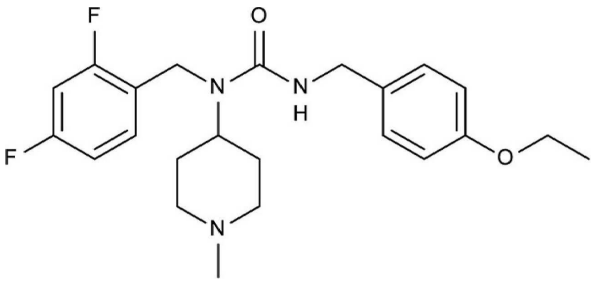
[0559] 보란 (2 ml, 테트라하이드로퓨란 중 1 M, 2 mmol)을 4-(2-플루오로에톡시)벤조니트릴 (133 mg, 0.805 mmol)에 첨가했다. 실온에서 1 시간의 교반 후 혼합물을 40 ℃로 가열했다. 1 시간의 교반 후 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (2 ml)에 재용해시키고, 1 시간 동안 환류시키고 오일로 농축시켰다. NaOH (1 ml, 1 M 수성)를 첨가하고 생성물을 에틸 아세테이트 (2 x 1 ml)로 추출했다. 유기층을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 농축시켜 원하는 중간체를 오일 (113.8 mg)로 수득했다.

[0560] 3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-{[4-(2-플루오로에톡시)페닐]메틸}-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

[0561] 디클로로메탄 (0.5 ml)에 용해된 [4-(2-플루오로에톡시)페닐]메탄아민 (51.3 mg, 0.303 mmol)을 디클로로메탄 (0.5 ml)에 용해된 디포스겐 (18.3 μl, 0.152 mmol)에 첨가한 다음 디이소프로필에틸아민 (106 μl, 0.606

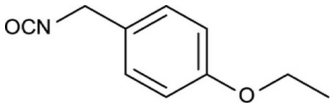
mmol)을 적가했다. 실온에서 15 분의 교반 후 디클로로메탄 (0.5 ml)에 용해된 N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (87.4 mg, 0.364 mmol)을 첨가했다. 추가 2 시간의 교반 후 혼합물을 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 15-50% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (87.0 mg, 52 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.88 (bs, 1H), 7.12 (q, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.86 - 6.75 (m, 4H), 4.84 - 4.76 (m, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 4.23 - 4.19 (m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 3.57 (d, 2H), 2.90 - 2.73 (m, 5H), 2.17 (qd, 2H), 1.89 (d, 2H).; LCMS: 436.3 $[M+H]^+$.

[0562] 실시예 16: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(4-에톡시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아 (16)



[0563]

[0564] 1-에톡시-4-(이소시아네이토메틸)-벤젠



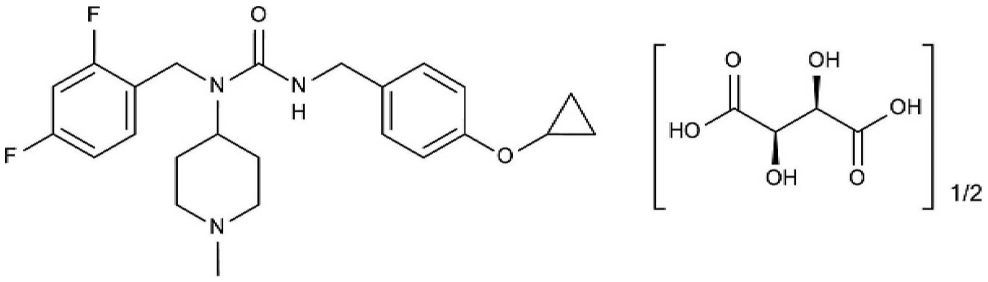
[0565]

[0566] 4-에톡시페닐아세트산 (10.0 g, 53.38 mmol)을 디클로로메탄 (60 ml), 티오닐 클로라이드 (40 ml) 및 N,N-디메틸포름아미드 (200 ul)의 혼합물에서 2 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 증발시키고 디에틸 에테르에서 트리투레이션했다. 디에틸 에테르 추출물을 증발시켜 2-(4-에톡시페닐)아세틸 클로라이드 (10.98 g, 100 % 수율)를 수득했다. 이 물질 (7.0 g, 95 % 순도, 33.4 mmol)을 아세톤 (15 ml)에 용해시키고 0 ℃에서 10 분 동안 물 (15 ml) 중의 소듐 아자이드 (3.07 g, 46.8 mmol)의 용액에 첨가했다. 0 ℃에서 1 시간 동안 교반 후 혼합물을 차가운 물 (40 ml)로 희석하고, 톨루엔 2x 40 ml으로 세척했다. 유기 추출물을 조합하고, 건조시키고 (소듐 설페이트), 30 ℃에서 수조를 사용하여 회전 증발기에서 60 ml로 농축시켰다. 기체 방출이 중단될 때까지 (30 분) 톨루엔 용액을 오일조에서 65 ℃로 가열했다. 혼합물을 추가의 5 분 동안 교반한 후 증발시켜 오일을 수득하고 이를 헵탄 (40 ml)에 용해시켰다. 용액을 여과하여 고체럴 제거하고 여과액을 증발시켜 표제 화합물을 오일 (6.81 gram, 100 % 수율)로 수득했다.

[0567] 3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(4-에톡시페닐)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아

[0568] 1-에톡시-4-(이소시아네이토메틸)벤젠 (87% 순수, 200 mg 1,08 mmol)을 디클로로메탄 (2 ml)에 용해시키고 디클로로메탄 (1 ml)에 용해된 N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (200 mg, 832 µmol) 을 첨가했다. 혼합물을 20 분 동안 교반한 다음, 소듐 하이드록사이드 (수성, 0.5 M) 및 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기상을 증발시키고 잔류물을 디에틸 에테르/헥산, 아세톤/물 및 디에틸 에테르/헥산으로부터 연속적으로 재결정화하여 109 mg의 불순한 화합물을 수득했다. 물질을 에틸 아세테이트 중 0-33 % 메탄올로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (71 mg, 21 % 수율)을 수득했다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.86 - 6.73 (m, 4H), 4.53 (t, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (d, 2H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.01 (q, 2H), 2.89 (d, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 4H), 1.40 (t, 3H); 418.0 $[M+H]^+$.

[0569] 실시예 17: 3-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 헤미타르트레이트 (17)

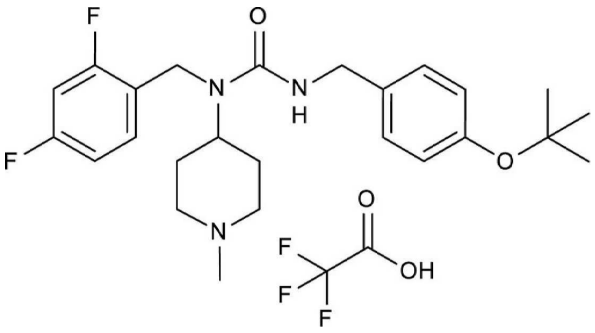


[0570]

[0571] 3-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 헤미타르트레이트

[0572] N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (1.89 mmol, 478 mg), 페닐 N-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]카르바메이트 (97 %, 585 mg, 2.0 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (2.5 mmol, 350 mg)를 톨루엔 (5.0 ml)에 현탁시켰다. 혼합물을 70 ℃에서 16 시간 동안 교반한 다음, 톨루엔 및 소듐 하이드록사이드 (수성, 0.5 M) 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고 농축시켰다. 물질을 에틸 아세테이트 중 0-50 % 메탄올로 용리하는, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제했다. 원하는 생성물을 포함하는 분획을 모으고 농축시켰다. 디에틸 에테르 (10 ml)를 첨가했다. 혼합물을 여과하고 농축시켜 3-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아 (725 mg, 1.688 mmol, 89 % 수율)를 수득했다. 이 물질 (725 mg, 1.688 mmol) 및 L-(+)-타르타르산 (0.844 mmol, 127.3 mg)을 초음파조를 사용하여 에탄올 (5.0 ml)에 용해시켰다. 이후 용매를 증발시켜 표제 화합물을 헤미타르트레이트 염 (유리질 발포체, 906 mg)으로 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.16 (q, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.84 - 6.73 (m, 2H), 4.70 (bt, 1H), 4.62 - 4.48 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.42 (t, 2H), 2.72 - 2.56 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.81 (d, 2H), 0.76 (m, 4H); LC-MS: 430.3 $[M+H]^+$.

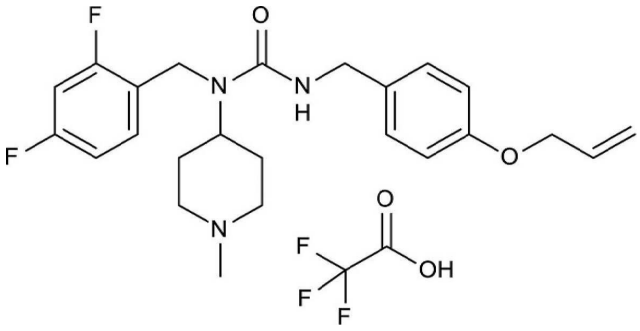
[0573] 실시예 18: 3-{[4-(tert-부톡시)페닐]메틸}-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (18)



[0574]

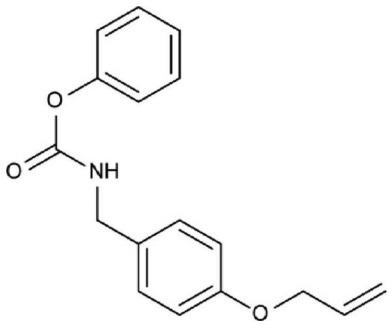
[0575] 4-플루오로벤조니트릴 및 포타슘 tert-부톡사이드를 사용하여 화합물을 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-플루오로에톡시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아 (실시예 15)와 유사하게 제조했다. 2-플루오로에탄올을 첨가하지 않았다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 20-55% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (19.7 mg, 32 %)을 수득했다: ^{1}H NMR ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.57 (bs, 1H), 7.12 (q, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.81 (t, 2H), 4.81 - 4.65 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.59 (d, 2H), 2.93 - 2.72 (m, 5H), 2.17 (q, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.31 (s, 9H); LCMS: 446.3 $[M+H]^+$.

[0576] 실시예 19: 3-(4-(알릴옥시)벤질)-1-(2,4-디플루오로벤질)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (19)

[0577] 

.

[0578] 페닐 N-{[4-(프로프-2-엔-1-일옥시)페닐]메틸}카르바메이트

[0579] 

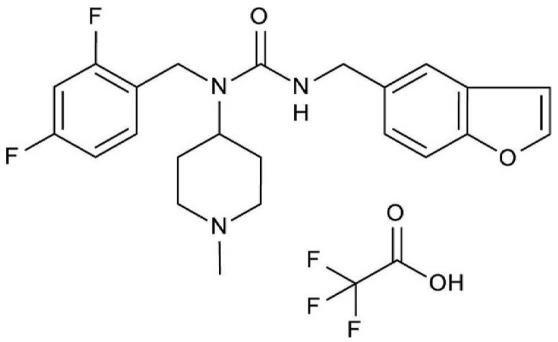
[0580] 4-(하이드록시)-벤즈알데하이드 (10.0 g, 80.25 mmol), 포타슘 카르보네이트 (163.8 mmol, 22.6 g), 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (1.0 mmol, 377 mg), 알릴 브로마이드 (121 mmol, 10.6 ml) 및 N,N-디메틸포름아미드 (4.0 ml)를 20 ℃에서 6 시간 동안 교반한 다음 물과 디에틸 에테르 사이에 분배시켰다. 유기상을 물로 수차례 세척한 다음, 건조시키고 증발시켜 4-(알릴옥시)-벤즈알데하이드를 오일 (13.3 g, 100 %)로 수득했다. 이 물질 (11.17 g, 68.8 mmol)을 에탄올 (40 ml)에 용해시키고 소듐 보로하이드라이드 (35 mmol, 1.351 g)를 나누어 첨가했다. 혼합물을 1 시간 교반한 다음 농축시키고, 소듐 하이드록사이드 (수성, 5 M, 30 ml) 및 물 (100 mL)을 첨가하고 혼합물을 디에틸 에테르로 추출했다. 유기상을 물 및 염수로 세척한 다음 증발시켜 4-(알릴옥시)-벤질 알코올 (10.49 g, 63.9 mmol, 93 %)을 수득했다. 이 알코올 (3.0 g, 18.2 mmol)을 디클로로메탄 (10 ml)에 용해시키고 티오닐 클로라이드 (37 mmol, 2.8 ml)를 첨가했다. 혼합물을 40 ℃에서 10 분 동안 교반한 다음 증발시켰다. 잔류물을 N,N-디메틸포름아미드 (7 ml)에 용해시키고 포타슘 프탈이미드 (20 mmol, 3.75 g)에 이어서 피리딘 (5 mmol, 410 μl)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 20 시간, 이후 50 ℃에서 30 분 동안 교반했다. 염산 (수성, 1 M, 20 ml)을 첨가했다. 결정을 여과에 의해 단리하고, 물 중의 33 % 메탄올로 세척하고 건조시켜 5.18 g 물질을 수득하고 이를 95 % 에탄올로부터 재결정화하여 프탈이미드 유도체 (4.7 g, 88 % 수율)를 수득했다. 이 물질을 에탄올 (16 ml) 중의 33 % 메틸아민 및 에탄올 (15 ml)에서 18 시간, 이후 60 ℃에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 디에틸 에테르 및 소듐 하이드록사이드 (0.2 M) 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고 염산 (수성, 1 M)으로 추출했다. 수성상을 소듐 하이드록사이드 (5 M)로 염기성으로 만든 다음, 디에틸 에테르로 추출했다. 유기상을 건조시키고 증발시켜 중간체 4-알릴옥시-벤질아민 (2.247 g, 86 %)을 수득했다. 이 물질 (1.5 g, 9.1 mmol) 및 피리딘 (11.83 mmol, 0.96 mL)을 얼음조에서 디클로로메탄 (10 ml)에서 교반하고 디클로로메탄 (5 ml)에 용해된 페닐 클로로포르메이트 (10.01 mmol, 1.614 g, 1.3 ml)를 20 분 동안 적가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄 및 염산 (수성, 0.5 M) 사이에 분배시켰다. 유기상을 건조시키고 오일 (2.3 g)로 증발시켰다. 에탄올/물로부터 재결정화하여 원하는 중간체를 결정 (4.62 mmol, 1.31 g, 51 %)으로 수득했다.

[0581] 3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1-{[4-(프로프-2-엔-1-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산

[0582] N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (0.588 mmol, 149 mg) 및 페닐 N-{[4-(프로프-2-엔-1-일옥시)페닐]메틸}카르바메이트 (200 mg, 0.705 mmol)를 톨루엔 (1.5 ml)에 용해시키고 세슘 카르보네이트 (1.0 mmol, 326 mg)를 첨가했다. 혼합물을 80 ℃에서 2 시간 동안 교반한 다음, 디에틸 에테르 및 소듐 하이드록사이드 (수성, 0.5 M) 사이에 분배시켰다. 유기상을 농축시키고 에틸 아세테이트 중 0-50 % 메탄올로 용리하는, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제했다. 원하는 생성물을 포함하는 분획을 모으고 농축시켰다. 디에틸 에테르를 첨가했다. 혼합물을 여과하고 농축시켜 원하는 화합물을 유리 염기 (112 mg, 0.261 mmol, 44 % 수율)로 수득했다.

이 물질을 디옥산 (3 ml)에 용해시키고 트리플루오로아세트산 (0.27 mmol, 21 ul)을 첨가하고 이어서 동결 건조하여 표제 화합물 (0.27 mmol, 146 mg, 100 % 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.96 (s, 1H), 7.13 (q, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.87 - 6.75 (m, 4H), 6.04 (m, 1H), 5.40 (qd, 1H), 5.29 (qd, 1H), 4.78 - 4.63 (m, 2H), 4.51 (d, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.90 (d, 2H); LC-MS: 430.3 $[M+H]^+$.

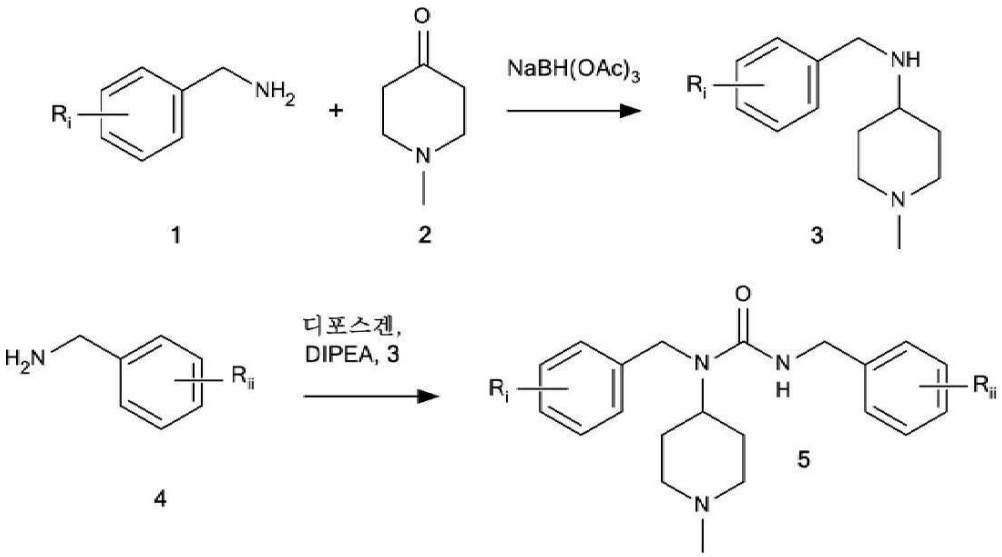
[0583] 실시예 20: 3-[(1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (20)



[0584] .

[0585] 디클로로메탄 (700 μl) 중의 디포스겐 (21.2 mg, 107 μmol)의 교반되는 용액에 디클로로메탄 (700 μl) 중의 (1-벤조퓨란-5-일)메탄아민 (30.0 mg, 204 μmol) 및 트리에틸아민 (56.8 μl, 408 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 30 분 동안 교반한 후 N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (51.4 mg, 214 μmol)을 첨가했다. 추가 5 시간 후 혼합물을 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 포함) 중의 15-50% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (79 mg, 74 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.07 (bs, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.12 (q, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 6.80 (t, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.90 (bs, 1H), 4.79 - 4.64 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.59 (d, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.17 (qd, 2H), 1.91 (d, 2H).; LC-MS: 414.2 $[M+H]^+$.

[0586] 일반적 절차

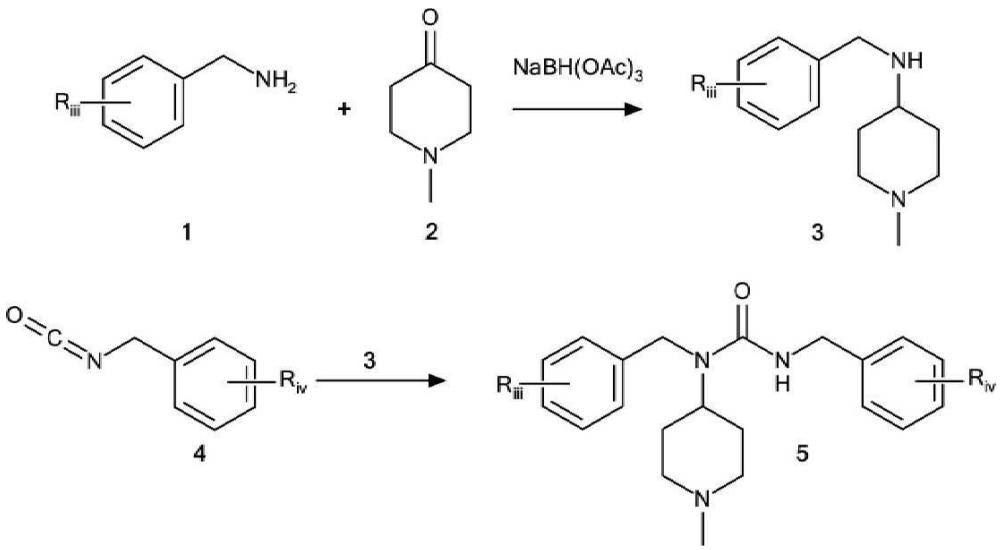


[0587]

[0588] 계획 S1: 일반적 절차 A (GP A).

[0589] 아민 **1** (1.1 당량)을 CH_2Cl_2 중의 케톤 **2** (1.0 당량)에 첨가하고 이어서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.5 당량)를 첨가했다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반한 다음, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 NaOH (1 M, aq.)로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 유기상을 건조시키고 감압하에 농축시켜 이차 아민 **3**을 수득했

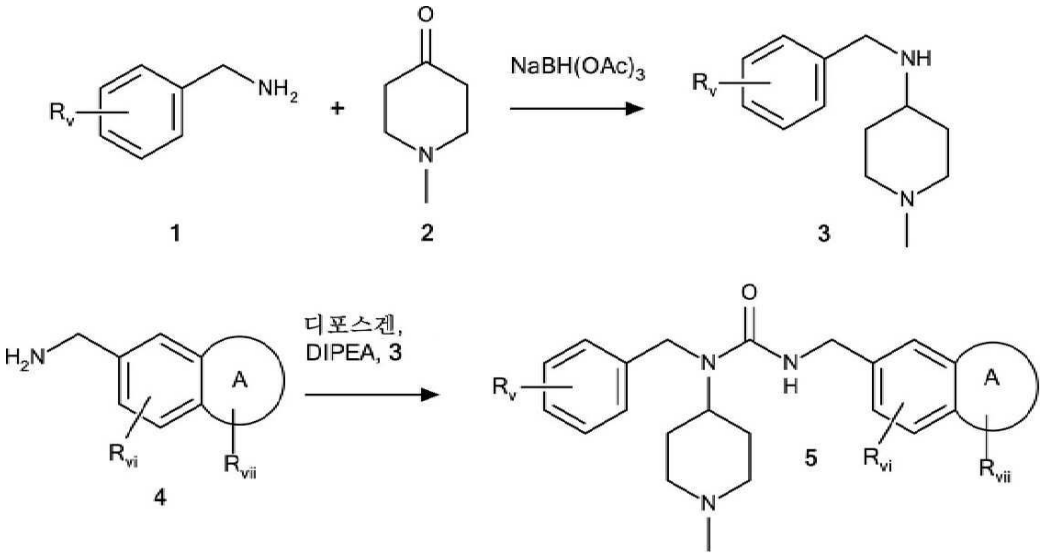
고, 다음 단계에서 정제 없이 사용하거나 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제했다. CH_2Cl_2 중의 아민 **4** (1.0 당량)의 용액을 실온에서 CH_2Cl_2 중의 디포스겐 (0.5 당량)의 용액에 적가했다. DIPEA (3.0 당량)를 첨가하고 생성된 혼합물을 5 분 동안 실온에서 교반했다. 그 후 CH_2Cl_2 중의 이차 아민 **3** (1.1 당량)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 및 원하는 우레아 **5**를 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중 아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제하여 생성물의 TFA 염을 수득하거나, 6 ppm 암모니아 (28% aq.)를 포함하는 물 중 아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제하여 생성물을 유리 염기로 수득했다.



[0590]

[0591] 계획 S2: 일반적 절차 B (GP B).

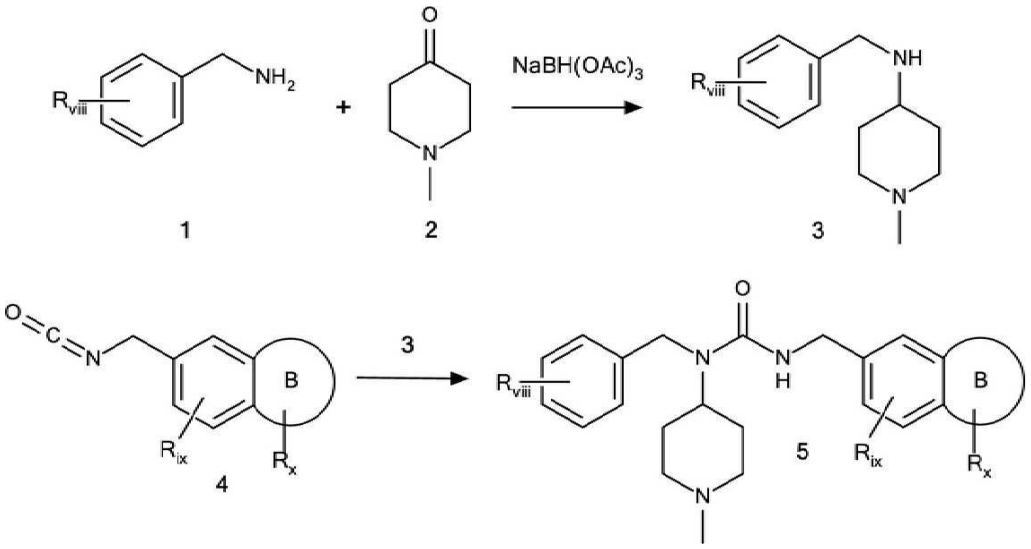
[0592] 아민 **1** (1.1 당량)을 CH_2Cl_2 중의 케톤 **2** (1.0 당량)에 첨가하고 이어서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.5 당량)를 첨가했다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반한 다음, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 NaOH (1 M, aq.)로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 유기상을 건조시키고 감압하에 농축시켜 이차 아민 **3**을 수득했고, 다음 단계에서 정제 없이 사용하거나 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제했다. CH_2Cl_2 중의 이소시아네이트 **4** (1.0 당량)를 실온에서 CH_2Cl_2 중의 이차 아민 **3** (1.0 당량)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 및 원하는 우레아 **5**를 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중 아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제하여 생성물의 TFA 염을 수득하거나, 6 ppm 암모니아 (28% aq.)를 포함하는 물 중 아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제하여 생성물을 유리 염기로 수득했다.



[0593]

[0594] 계획 S3: 일반적 절차 C (GP C).

[0595] 아민 **1** (1.1 당량)을 CH_2Cl_2 중의 케톤 **2** (1.0 당량)에 첨가하고 이어서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.5 당량)를 첨가했다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반한 다음, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 NaOH (1 M, aq.)로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 유기상을 건조시키고 감압하에 농축시켜 이차 아민 **3**을 수득했고, 다음 단계에서 정제 없이 사용하거나 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제했다. CH_2Cl_2 중의 아민 **4** (1.0 당량)의 용액을 실온에서 CH_2Cl_2 중의 디포스겐 (0.5 당량)의 용액에 적가했다. DIPEA (3.0 당량)를 첨가하고 생성된 혼합물을 5 분 동안 실온에서 교반했다. 그 후 CH_2Cl_2 중의 이차 아민 **3** (1.1 당량)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 및 원하는 우레아 **5**를 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중 아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제하여 생성물의 TFA 염을 수득하거나, 6 ppm 암모니아 (28% aq.)를 포함하는 물 중 아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제하여 생성물을 유리 염기로 수득했다.



[0596]

[0597] 계획 S4: 일반적 절차 D (GP D).

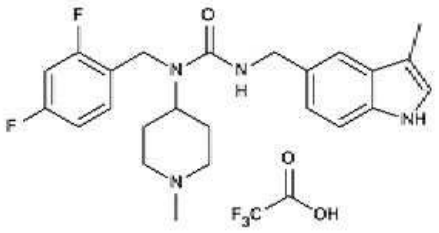
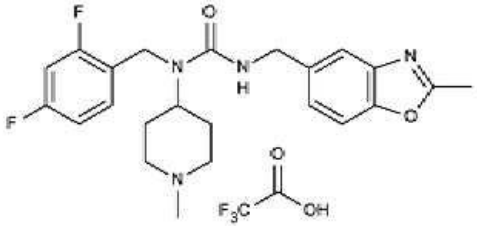
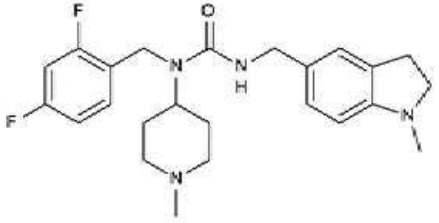
[0598] 아민 **1** (1.1 당량)을 CH_2Cl_2 중의 케톤 **2** (1.0 당량)에 첨가하고 이어서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.5 당량)를 첨가했다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반한 다음, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 NaOH (1 M, aq.)로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 유기상을 건조시키고 감압하에 농축시켜 이차 아민 **3**을 수득했고, 다음 단계에서 정제 없이 사용하거나 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제했다. CH_2Cl_2 중의 이소시아네이트 **4** (1.0 당량)를 실온에서 CH_2Cl_2 중의 이차 아민 **3** (1.0 당량)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 및 원하는 우레아 **5**를 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중 아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제하여 생성물의 TFA 염을 수득하거나, 6 ppm 암모니아 (28% aq.)를 포함하는 물 중 아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제하여 생성물을 유리 염기로 수득했다.

[0599] 상기 계획 S1-S4에서 R_i, R_{ii}, R_{iii}, R_{iv},, R_v, R_{vi}, R_{vii}, R_{viii}, R_{ix}, 및 R_x는 독립적으로 부재하거나, 1, 2 또는 3 회 존재하고 R-기는 표 1에서, 즉 실시예 21에서 최종 화합물에 개시되고, R_v는 두 번 존재하고, 두 번 모두 플루오로이고, R_{vi}는 부재하고, 및 R_{vii}는 한 번 존재하고 메틸이다.

[0600] 계획 S3 및 S4에서 고리 시스템 A 및 B는 5 및 6 원 고리 시스템, 예컨대 알리사이클릭, 헤테로알리사이클릭, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 고리 시스템은 표 1에서 볼 수 있다. 예를 들어 실시예 22의 고리 시스템 A는 헤테로알리사이클릭 고리, 즉 옥사졸이다.

[1090]

표 1: GP A, GP B, GP C 및 GP D에 의해 제조된 화합물.

실시예 / 화합물	구조	출발 물질			절차
21		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(3-메틸-1H-인돌-5-일)메탄아민*	C
22		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(2-메틸-1,3-벤족사졸-5-일)메탄아민*	C
23		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)메탄아민*	C

공개특허 10-2020-0043409

[0602]

24		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(3-메틸-1,2-벤족사졸-6-일)메탄아민*	C
25		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(1,2-디메틸-1H-인돌-5-일)메탄아민*	C
26		1-(2,4-디플루오로페닐)에탄-1-아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(4-사이클로프로폭시페닐)메탄아민**	A
27		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(퀴놀린-6-일)메탄아민	C

[0603]

28		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(3-메틸-1,2-벤족사졸-5-일)메탄아민*	C
29		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(1,3-벤족사졸-6-일)메탄아민*	C
30		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(1,3-벤족사졸-5-일)메탄아민*	C

[0604]

31		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(1-메틸-1H-인돌-5-일)메탄아민*	C
32		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(4-메틸-3,4-디하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-일)메탄아민*	C
33		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	7-(아미노메틸)-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-4-올**	C

[0605]

34		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(2,2-디메틸-2H-크로멘-7-일)메탄아민**
35		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(1-메틸-1H-인다졸-6-일)메탄아민*
36		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(2-메틸-1H-인돌-5-일)메탄아민*
37		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	5-(아미노메틸)-2,3-디하이드로-1λ⁶-벤조티오펜-1,1-다온*

[0606]

38		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메탄아민*	C
39		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(1,3-벤조티아졸-6-일)메탄아민*	C
40		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	5-(아미노메틸)-1,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-1,3-벤조디아졸-2-온*	C

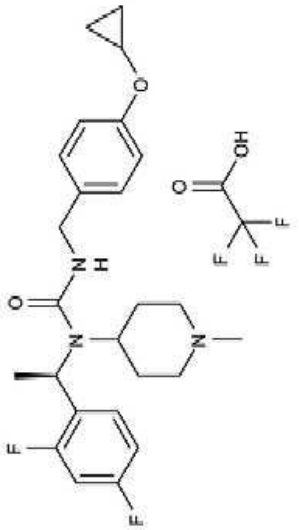
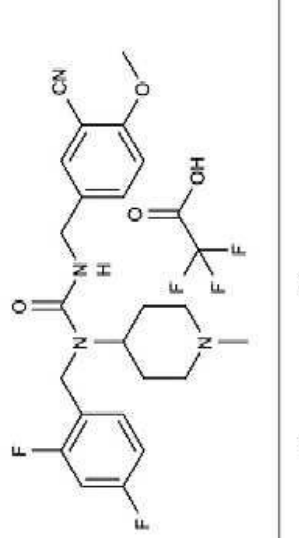
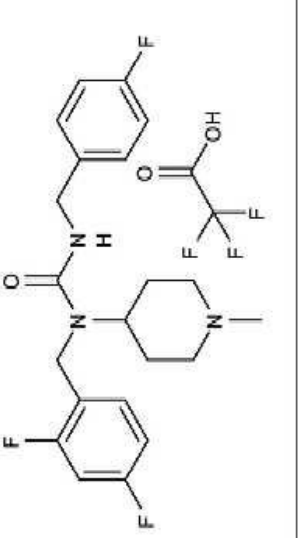
[0607]

41		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(1H-인다졸-6-일)메탄아민*	C
42		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(3-메틸-1H-인다졸-5-일)메탄아민**	C
43		4-(아미노메틸)-3-플루오로벤조니트릴*	1-메틸피페리딘-4-온*	[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메탄아민*	A

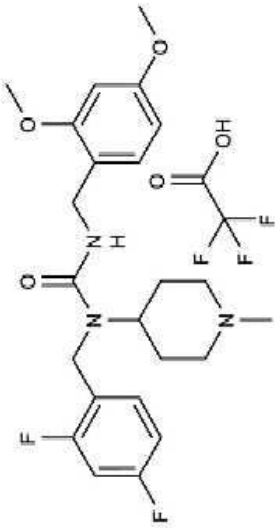
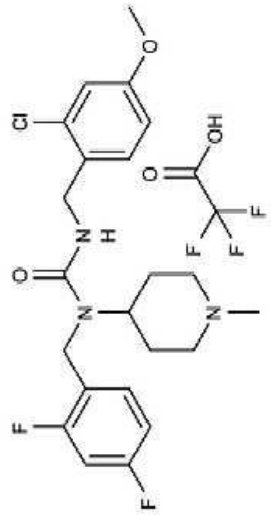
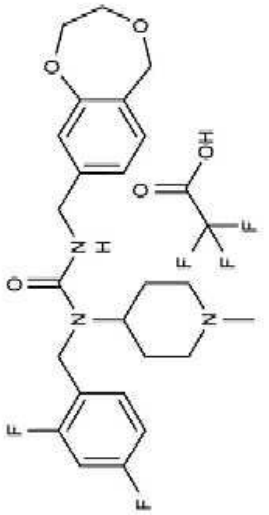
[0608]

44		(2-플루오로-4-니트로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메탄아민*	A
45		(4-사이클로프로필-2-플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메탄아민*	A
46		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(4-{[2-(²H₅)메틸(²H₆)프로판-2-일]옥시}페닐)메탄아민**	A

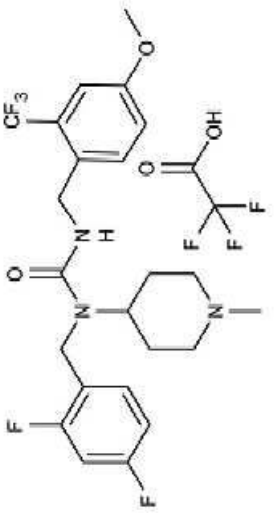
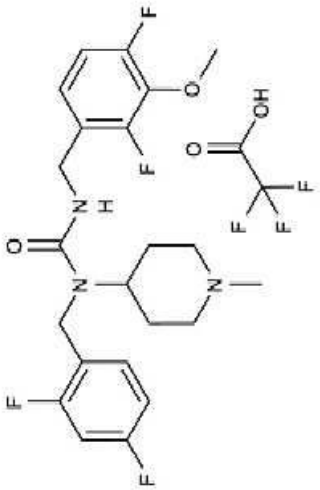
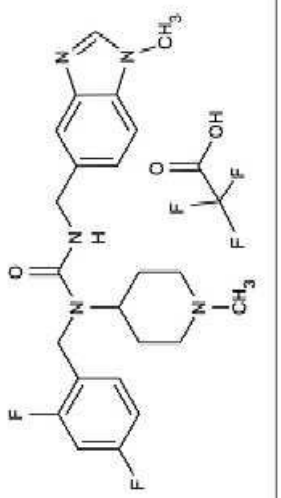
[0609]

47		(1R)-1-(2,4-디플루오로페닐)에탄-1-아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(4-사이클로프로시페닐)메탄아민**	A
48		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	5-(아미노메틸)-2-메톡시벤조니트릴	A
49		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(4-플루오로페닐)메탄아민*	A

[0610]

50		(2,4-다플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(2,4-디메톡시페닐)메탄아민*	A
51		(2,4-다플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(2-클로로-4-메톡시페닐)메탄아민	A
52		(2,4-다플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(3,5-다하이드로-2H-1,4-벤조다옥세핀-8-일)메탄아민**	C

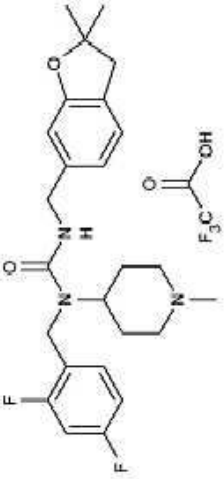
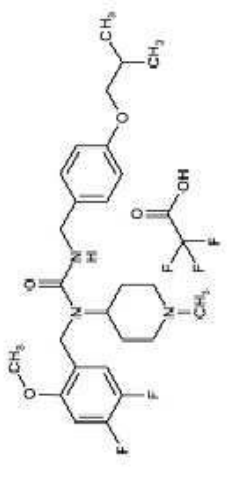
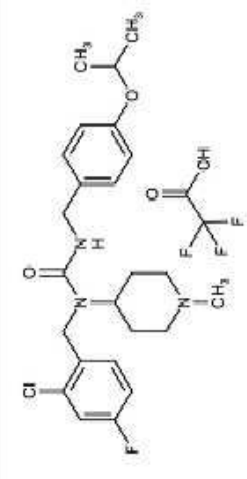
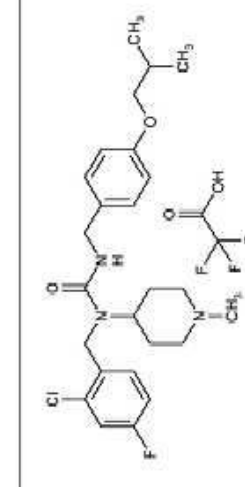
[0611]

53		(2,4-다플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	[4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)페닐]메탄아민*	A
54		(2,4-다플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(2,4-다플루오로-3-메톡시페닐)메탄아민*	A
55		(2,4-다플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-일)메탄아민*	C

[0612]

56		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	(1-메틸-1H-인다졸-5-일)메탄아민*	C
57		[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠**	B
58		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	4-(이소시아네이토메틸)-2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란**	D

[0613]

59		(2,4-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	D 6-(이소시아네이토메틸)-2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란**
60		(4,5-디플루오로-2-메톡시페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	B 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠**
61		(2-클로로-4-플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	B 1-(이소시아네이토메틸)-4-(프로판-2-일옥시)벤젠**
62		(2-클로로-4-플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	B 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠**

[0614]

63		(2,5-다플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠**
64		(4-클로로-3-메톡시페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠**
65		(4-클로로-2-메톡시페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠**
66		[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠**

[0615]

67		[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	B 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠**
68		[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	B 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠**
69		2-(아미노메틸)-5-플루오로-N,N-디메틸아닐린*	1-메틸피페리딘-4-온*	B 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠**
70		(2,4,5-트리플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	B 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠**

71		(4-클로로-2,6-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠**	B
72		(2,6-디플루오로페닐)메탄아민*	1-메틸피페리딘-4-온*	1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠**	B

본원에 기재된 * 상업적으로 입수 가능한 ** 제조된 중간체

[0616]

[0617]

실시예/화합물	NMR	m/z [M+H]+
21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.62 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 4H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.25 (t, 1H), 3.51 - 3.25 (m, 2H), 2.98 (q, 2H), 2.72 (d, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.89 - 1.66 (m, 4H).	426.9
22	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.19 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 4H), 7.13 - 6.95 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 3.53 - 3.14 (m, 2H), 2.98 (q, 2H), 2.72 (d, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.90 - 1.69 (m, 4H).	429.3
23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.19 (q, 2H), 7.00 (t, 1H), 6.87 (d, 3H), 6.41 (dd, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.00 - 3.85 (m, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 2H), 2.71 (d, 2H), 2.65 (d, 3H), 2.09 (d, 3H), 1.88 (t, 2H), 1.59 - 1.37 (m, 4H).	429.3
24	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 13.22 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (q, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.82 (q, 2H), 4.99 (t, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.89 - 2.72 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.22 (q, 2H), 1.90 (d, 2H).	429.3
25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.31 - 7.14 (m, 4H), 7.06 - 6.90 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.31 (d, 2H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.88 (t, 2H), 1.59 - 1.40 (m, 4H).	441.3
26	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.55 (q, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.05 - 6.94 (m, 4H), 5.29 (q, 1H), 4.44 - 4.20 (m, 2H), 3.72 (tt, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.23 (d, 1H), 3.12 - 2.77 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.70 - 2.51 (m, 2H), 1.77 (d, 1H), 1.57 (d, 3H), 0.94 (d, 1H), 0.81 - 0.72 (m, 2H), 0.68 - 0.57 (m, 2H).	444.3
27	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.51 (s, 1H), 8.99 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.07 (t, 1H), 4.48 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.40 (d, 2H), 2.99 (q, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.92 - 1.73 (m, 4H).	425.3
28	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.37 (br. s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.15 (q, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 2H), 4.97 (br. s, 1H), 4.76-4.63 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.63-3.56 (m, 2H), 2.94-2.75 (m, 5H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (dq, 2H), 1.97-1.86 (m, 2H).	429.3
29	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.07 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 6.87-6.76 (m, 2H), 4.89-4.77 (m, 1H), 4.62 - 4.33 (m, 5H), 3.20 (br. s, 2H), 2.65-2.36 (m, 5H), 2.06 (br. s, 2H), 1.81 (d, 2H).	415.3

[0618]

30	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.09 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 6.87-6.74 (m, 2H), 4.82-4.73 (m, 1H), 4.51 (d, 2H), 4.47-4.32 (m, 3H), 3.08 (br. s, 2H), 2.52-2.21 (m, 5H), 1.93 (br. s, 2H), 1.78 (d, 2H).	415.3
31	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.40 (s, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.87 - 6.68 (m, 2H), 6.45 - 6.35 (m, 1H), 4.57 (t, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.44-4.29 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.99 (d, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29-2.14 (m, 2H), 1.92-1.68 (m, 4H).	427.3
32	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.79 (br.s, 1H), 7.20-7.11 (m, 1H), 6.87-6.79 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 4.86 (br. s, 1H), 4.78-4.65 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.34-4.30 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.61 (d, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 2.97-2.84 (m, 5H), 2.85-2.77 (m, 3H), 2.34-2.20 (m, 2H), 1.93 (d, 2H).	445.3
33	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.37 (s, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.18 (q, 1H), 6.94 - 6.78 (m, 2H), 6.70 - 6.53 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.96 - 4.64 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.36-4.26 (m, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.79 (s, 4H), 2.40-2.24 (m, 2H), 2.17 (dd, 1H), 1.92 (d, 2H), 1.83 (dd, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).	474.3
34	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.26 - 7.17 (m, 1H), 6.89 - 6.75 (m, 3H), 6.63 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 4.57 (t, 1H), 4.47 - 4.28 (m, 5H), 3.05 (br. s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (br. s, 2H), 1.94 - 1.72 (m, 4H), 1.41 (s, 6H).	456.3
35	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.93 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.83 - 6.73 (m, 2H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.48-4.29 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.02 (br. s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (br. s, 2H), 1.96-1.71 (m, 4H).	428.3
36	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.93 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.86 - 6.69 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.60-4.51 (m, 1H), 4.46 (d, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.34 (br. s, 1H), 2.96 (br. s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.18 (br. s, 2H), 1.74 (br. s, 4H).	427.3
37	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.65 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.84 (q, 2H), 4.80 (br. s, 1H), 4.48-4.39 (m, 4H), 4.28 (br.s, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.33 (t, 2H), 2.95 (d, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (br. s, 2H), 1.86-1.67 (m, 4H).	464.2
38	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.82 (br. s, 1H), 7.20-7.09 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.91-6.77 (m, 3H), 4.82-4.62 (m, 2H), 4.48 - 4.28 (m, 4H), 3.60 (d, 2H), 2.85 (q, 6H), 2.79 (s, 3H), 2.29-2.12 (m, 2H), 2.06 (p, 2H), 1.92 (d, 2H).	414.3
39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.30 - 7.08 (m, 3H), 7.01 (t, 1H), 4.54 - 4.31 (m, 4H), 4.03-3.89 (m, 1H), 2.72 (d, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.60-1.44 (m, 4H).	431.2

[0619]

40	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.21 (q, 1H), 6.94 - 6.74 (m, 5H), 4.70 (br. s, 1H), 4.53-4.35 (m, 5H), 3.40 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (br. s, 2H), 2.66-2.27 (m, 5H), 1.97 (br. s, 2H), 1.80 (d, 2H).	458.3
41	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.11-7.93 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.41 (q, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.90 - 6.68 (m, 2H), 4.91 - 3.95 (m, 5H), 3.11 (d, 2H), 2.79 (br. s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35-2.04 (m, 4H), 1.98 (d, 2H).	414.3
42	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.86 (br. s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.84-6.73 (m, 2H), 4.71-4.62 (m, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.36 (br. s, 1H), 2.96 (br. s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.18 (br. s, 2H), 1.90-1.69 (m, 4H).	428.3
43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.15 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.10 (d, 3H), 6.82 (d, 2H), 4.56 (p, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.18 (d, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.05 - 2.89 (m, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 3H), 1.85 - 1.69 (m, 4H), 1.24 (d, 6H).	439.3
44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.22 (s, 1H), 8.09 (dd, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.11 (d, 3H), 6.82 (d, 2H), 4.61 - 4.48 (m, 3H), 4.33 - 4.21 (m, 1H), 4.19 (d, 2H), 3.39 (d, 2H), 3.07 - 2.90 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.88 - 1.71 (m, 4H), 1.24 (d, 6H).	459.3
45	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.81 (s, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 3H), 6.85 - 6.75 (m, 3H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 4.79 - 4.69 (m, 2H), 4.51 (p, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.59 (d, 2H), 2.92 - 2.81 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.18 (q, 2H), 1.96 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.32 (d, 6H), 1.05 - 0.95 (m, 2H), 0.72 - 0.63 (m, 2H).	454.3
46	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.79 (s, 1H), 7.13 (q, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.81 (t, 2H), 4.79 - 4.66 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.31 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.19 (q, 2H), 1.90 (d, 2H).	455.4
47	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.66 - 7.54 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.04 (dd, 4H), 5.34 (q, 1H), 4.49 - 4.27 (m, 2H), 3.78 (tt, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.29 (d, 1H), 3.19 - 3.01 (m, 2H), 2.97 - 2.82 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.74 - 2.54 (m, 2H), 1.82 (d, 1H), 1.63 (d, 3H), 1.01 (d, 1H), 0.88 - 0.63 (m, 4H).	444.3
48	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.66 (bs, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.13 (q, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 3H), 5.04 (s, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.57 (d, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.24 (qd, 2H), 1.89 (d, 2H).	429.3
49	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.94 (s, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 3H), 6.95 (t, 2H), 6.82 (t, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.32 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 5H), 2.21 (qd, 2H), 1.90 (d, 2H).	392.2

[0620]

50	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.80 (bs, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.02 (q, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.05 (t, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.24 (d, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (d, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.87 - 2.73 (m, 5H), 2.14 (q, 2H), 1.87 (d, 2H).	434.3
51	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.66 (bs, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.05 (q, 1H), 6.86 - 6.70 (m, 4H), 4.91 (t, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.58 (d, 2H), 2.91 - 2.71 (m, 5H), 2.17 (q, 2H), 1.88 (d, 2H).	438.3
52	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.94 (bs, 1H), 7.16 (q, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.90 - 6.72 (m, 4H), 4.79 - 4.66 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.32 (d, 2H), 4.04 (d, 2H), 3.98 (d, 2H), 3.57 (d, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 5H), 2.20 (q, 2H), 1.90 (d, 2H).	446.3
53	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.70 (bs, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.87 - 6.69 (m, 2H), 4.80 - 4.62 (m, 2H), 4.43 (d, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.59 (d, 2H), 2.95 - 2.71 (m, 5H), 2.30 - 2.11 (m, 2H), 1.90 (d, 2H).	472.3
54	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.63 (s, 1H), 7.08 (q, 1H), 6.91 - 6.74 (m, 4H), 4.84 (s, 1H), 4.78 - 4.59 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.33 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.58 (d, 2H), 2.90 - 2.72 (m, 5H), 2.28 - 2.13 (m, 2H), 1.89 (d, 2H).	440.3
55	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.90 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.80 (t, 1H) 5.37 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.58 (d, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.24 (d, 2H), 1.95 (d, 2H).	428.3
56	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.49 (bs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (d 1H), 7.19 (dd 1H), 7.14 (q 1H), 6.80 (t 2H), 4.73 (t 1H), 4.46 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.62 (d 2H), 2.89 (d 2H), 2.80 (s, 3H), 2.28 - 2.09 (m, 2H), 1.93 (d 2H).	428.3
57	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.80 (bs, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.60 (d, 2H), 2.90 - 2.74 (m, 5H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.92 (d, 2H), 1.01 (d, 6H).	496.3
58	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.20 - 7.10 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.83 (ddt, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.69 (ddt, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.26 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.77 (s, 4H), 2.19 (qd, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.42 (s, 6H).	444.3
59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.23 (s, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.10 - 7.00 (m, 3H), 6.65 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.18 (d, 2H), 3.39 (d, 2H), 2.98 (d, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.87 - 1.67 (m, 4H), 1.38 (s, 6H).	444.3

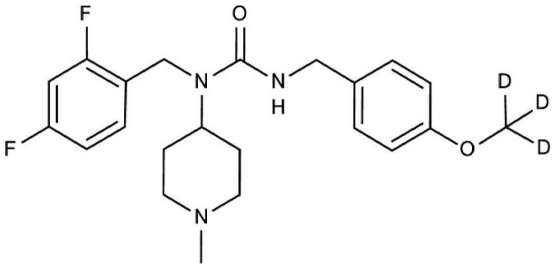
60	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.35 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.97 - 6.88 (m, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (d, 2H), 3.59 (d, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 2H), 2.79 (d, 3H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.07 (dp, 1H), 1.92 (d, 2H), 1.02 (d, 6H).	476.3
61	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.93 (bs, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.93 (td, 1H), 6.79 (d, 2H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 3.59 (d, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.27 - 2.08 (m, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.32 (d, 6H).	448.0
62	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.57 (bs, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.93 (td, 1H), 6.80 (dd, 2H), 4.82 - 4.71 (m, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.60 (d, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.92 (d, 2H), 1.02 (d, 6H).	462.0
63	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) 12.35 (bs, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 3H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.79 (d, 2H), 4.80 - 4.57 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.60 (d, 2H), 2.96 - 2.82 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.27 - 2.12 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.92 (d, 2H), 1.00 (d, 6H).	446.3
64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.23 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.01 (t, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.25 - 4.16 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (d, 2H), 3.39 (d, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 2H), 2.71 (d, 3H), 1.99 (dt, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 4H), 0.97 (d, 6H).	474.3
65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.10 (s, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 3H), 7.05 - 6.93 (m, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.83 (d, 2H), 4.27 (s, 3H), 4.15 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (d, 2H), 3.37 (d, 2H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 2.71 (d, 3H), 2.06 - 1.92 (m, 1H), 1.74 (d, 4H), 0.97 (d, 6H)	474.3
66	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.87 (bs, 1H), 7.17 (q, 2H), 7.04 - 6.98 (m, 3H), 6.78 (d, Hz, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (d, 2H), 3.57 (d, 2H), 2.85 - 2.81 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.15 (q, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.89 (d, 2H), 1.00 (d, 6H).	508.4
67	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.90 (bs, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.91 - 2.78 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.40 - 2.13 (m, 2H), 2.14 - 1.98 (m, 1H), 1.91 (d, 2H), 1.01 (d, 6H).	512.3
68	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.76 (bs, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 3H), 7.01 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 4.74 (t, 1H), 4.60 (bs, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.59 (d, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.20 (q, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 1H), 1.91 (d, 2H), 1.01 (d, 6H).	496.3

[0621]

69	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.11 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 6.79 (d, 2H), 4.64 (t, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.50 (d, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.80 (d, 3H), 2.72 (s, 6H), 2.58 - 2.40 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.87 (d, 2H), 1.01 (d, 6H).	471.3
70	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.78 (bs, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.02 - 6.88 (m, 2H), 6.80 (d, 2H), 4.76 - 4.54 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.93 - 2.73 (m, 5H), 2.19 (q, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.89 (d, 2H), 1.01 (d, 6H).	464.3
71	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.62 (bs, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.62 (d, 2H), 2.89 - 2.71 (m, 5H), 2.32 (q, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.92 (d, 2H), 1.02 (d, 6H).	480.3
72	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.34 (bs, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.87 (t, 2H), 6.80 (d, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.62 (d, 2H), 2.87 - 2.73 (m, 5H), 2.41 - 2.22 (m, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.92 (d, 2H), 1.01 (d, 6H),	446.3

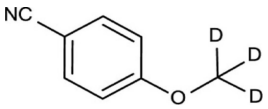
[0622]

[0623] 실시예 73: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(^{2}H$_3$)메톡시페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아 (73)



[0624]

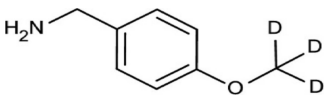
[0625] 4-(^{2}H$_3$)메톡시벤조니트릴



[0626]

[0627] DMF (10.0 mmol) 중의 4-하이드록시벤조니트릴 (1.20 g, 10.1 mmol), 아이오도(^{2}H$_3$)메탄 (2.19 mg, 15.1 mmol) 및 K_2CO_3 (2.78 g, 20.1 mmol)의 혼합물을 37 ℃로 20 시간 동안 가열했다. 물 (20 ml)을 첨가하고 혼합물을 디에틸 에테르 (200 ml)로 추출했다. 유기상을 물 (3x40 ml)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 원하는 중간체 (1.29 g)를 수득했고 이를 추가의 정제 없이 사용했다.

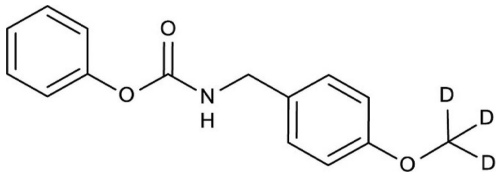
[0628] [4-(^{2}H$_3$)메톡시페닐]메탄아민



[0629]

[0630] $LiAlH_4$ (713 mg, 18.8 mmol)를 THF (30 ml) 중의 4-(^{2}H$_3$)메톡시벤조니트릴 (1.28 g, 9.40 mmol)의 용액에 첨가했다. 혼합물을 4 시간 동안 환류 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 물 (0.7 ml), THF (10 ml), NaOH (0.7 ml, 15 % aq.), 및 물 (2.1 ml)을 첨가했다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 여과하고, 감압하에 농축시키고, 아세토니트릴에 재용해시키고 다시 농축시켜 원하는 중간체 (1.1 g)를 수득했고 이를 추가의 정제 없이 사용했다.

[0631] 페닐 N-{[4-($^{2}H_3$)메톡시페닐]메틸}카르바메이트

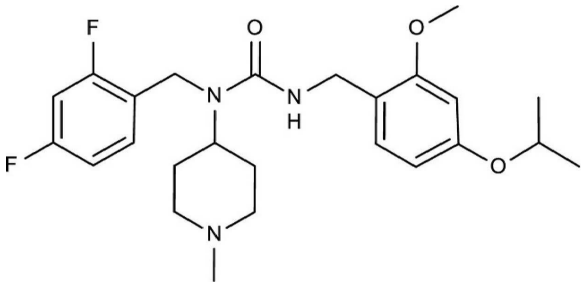
[0632] 

[0633] CH_2Cl_2 (10 ml) 중의 페닐 클로로포르메이트 (1.60 g, 10.2 mmol)를 0 ℃에서 CH_2Cl_2 (10 ml) 중의 [4-($^{2}H_3$)메톡시페닐]메탄아민 (1.10 g, 7.85 mmol) 및 피리딘 (0.95 ml)의 용액에 적가했다. 혼합물을 이 온도에서 20 분 동안 교반한 다음, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 (250 ml) 및 HCl (15.7 ml, 1 M aq.) 사이에 분배시켰다. 유기상을 물 (50 ml)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 에틸 아세테이트 및 *n*-헵탄으로부터 재결정화로 정제하여 원하는 중간체 (1.56 g)를 수득했다.

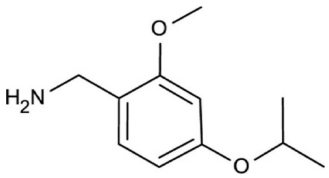
[0634] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-($^{2}H_3$)메톡시페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아

[0635] 톨루엔 (6 ml) 중의 페닐 N-{[4-($^{2}H_3$)메톡시페닐]메틸}카르바메이트 (676 mg, 2.60 mmol), N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (480 mg, 2.00 mmol) 및 K_2CO_3 (414 mg, 3.00 mmol)의 혼합물을 75 ℃로 12 시간 동안 가열했다. 혼합물을 1% 암모니아 (28% aq.)를 포함하는 CH_2Cl_2 중 10 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (760 mg, 94 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.26 - 7.10 (m, 4H), 7.01 (dt, 2H), 6.85 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.18 (d, 2H), 3.91 (dt, 1H), 2.71 (d, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.88 (td, 2H), 1.57 - 1.42 (m, 4H).; LCMS: 407.3 $[M+H]^{+}$.

[0636] 실시예 74: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[2-메톡시-4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아 (74)

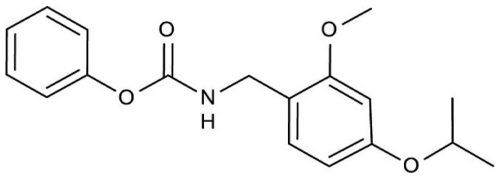
[0637] 

[0638] [2-메톡시-4-(프로판-2-일옥시)페닐]메탄아민

[0639] 

[0640] $LiAlH_4$ (445 mg, 11.7 mmol)를 THF (25 ml) 중의 2-메톡시-4-(프로판-2-일옥시)벤조니트릴 (1.12 g, 5.86 mmol)의 용액에 첨가했다. 혼합물을 2 시간 동안 환류 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 물 (0.5 ml), THF (10 ml), NaOH (0.5 ml, 15 % aq.), 및 물 (1.5 ml)을 첨가했다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 원하는 중간체 (1.00 g)를 수득하고 이를 추가의 정제 없이 사용했다.

[0641] 페닐 N-{[2-메톡시-4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}카르바메이트



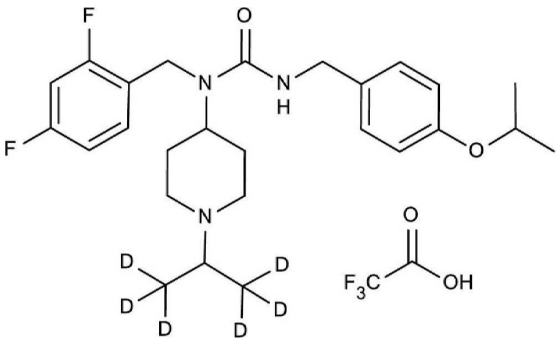
[0642]

[0643] CH_2Cl_2 (7 ml) 중의 페닐 클로로포르메이트 (1.04 g, 6.66 mmol)를 0 ℃에서 CH_2Cl_2 (7 ml) 중의 [2-메톡시-4-(프로판-2-일옥시)페닐]메탄아민 (1.00 g, 5.12 mmol) 및 피리딘 (0.62 ml)의 용액에 적가했다. 혼합물을 이 온도에서 20 분 동안 교반한 다음, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 (250 ml) 및 HCl (10.2 ml, 1 M aq.) 사이에 분배시켰다. 유기상을 물 (50 ml)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 석유 에테르 중 20 % 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 중간체 (1.00 g)를 수득했다.

[0644] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[2-메톡시-4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아

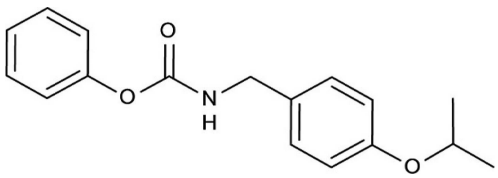
[0645] 톨루엔 (7 ml) 중의 페닐 N-{[2-메톡시-4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}카르바메이트 (938 mg, 2.98 mmol), N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (550 mg, 2.29 mmol) 및 K_2CO_3 (474 mg, 3.43 mmol)의 혼합물을 75 ℃로 12 시간 동안 가열했다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, NaOH (16 ml, 0.4 M aq.) 및 디에틸 에테르 (200 ml)를 첨가했다. 유기상을 물 (250 ml)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 혼합물을 1% 암모니아 (28% aq.)를 포함하는 CH_2Cl_2 중 7 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (700 mg, 66 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.12 (dd, 2H), 6.83 - 6.70 (m, 2H), 6.38 (dd, 1H), 6.32 (d, 1H), 4.92 (t, 1H), 4.50 (h, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.30 (dd, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.86 (d, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 4H), 1.32 (d, 6H).; LCMS: 462.3 $[M+H]^+$.

[0646] 실시예 75: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-{1-[(1,1,1,3,3,3-$^2H_6$)프로판-2-일]피페리딘-4-일}-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (75)



[0647]

[0648] 페닐 N-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}카르바메이트

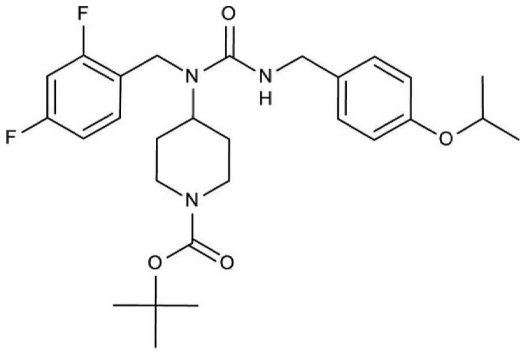


[0649]

[0650] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 페닐 클로로포르메이트 (1.84 ml, 15.4 mmol)를 0 ℃에서 CH_2Cl_2 (10 ml) 중의 [4-(프로판-2-일옥시)페닐]메탄아민 (2.0 g, 11.9 mmol) 및 피리딘 (1.2 ml, 15.4 mmol)의 용액에 적가했다. 혼합물을 이 온도에서 1 시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄과 HCl (0.4 M aq.) 사이에 분배시켰다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 에틸 아세테이트 및 *n*-헵탄으로부터 재결정화로 정제

하여 원하는 중간체 (2.93 g)를 수득했다.

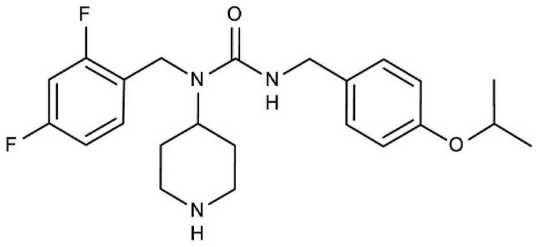
[0651] tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]({[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}카르바모일)아미노}피페리딘-1-카르복실레이트



[0652]

[0653] 톨루엔 (10 ml) 중의 페닐 N-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}카르바메이트 (892 mg, 3.13 mmol), tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (1.02 g, 3.13 mmol) 및 K_2CO_3 (605 mg, 4.38 mmol)의 혼합물을 75 ℃로 21 시간 동안 가열했다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 디에틸 에테르 (200 ml) 및 NaOH (30 ml, 1 M aq.)를 첨가했다. 수상을 디에틸 에테르 (100 ml)로 다시 추출했다. 조합된 유기상을 물 (100 ml)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 석유 에테르 중 50 % 에틸 아세테이트로 용리하는 표제 화합물 (1.2 g, 74 %)을 수득했다.

[0654] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아 (142)



[0655]

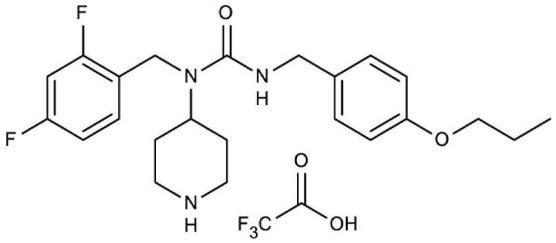
[0656] TFA (4 ml)를 실온에서 CH_2Cl_2 (10 ml) 중의 tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]({[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}카르바모일)아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (1.20 g, 2.32 mmol)에 첨가했다. 실온에서 20 분의 교반 후 혼합물을 감압하에 농축시키고, $NaHCO_3$ (10 ml, sat. aq.) 및 디에틸 에테르 (150 ml)를 첨가했다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 원하는 중간체 (0.80 g)를 수득하고 이를 추가의 정제 없이 사용했고, 또는 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중 20-40% 아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제된 농축물을 얻어 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아를 수득했다.

[0657] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-{1-[(1,1,1,3,3,3-$^2H_6$)프로판-2-일]피페리딘-4-일}-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산

[0658] $NaBH_3CN$ (117 mg, 1.87 mmol)을 에탄올 (4 ml) 중의 ($^2H_6$)프로판-2-온 (120 mg, 1.87 mmol) 및 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아 (260 mg, 0.623 mmol)에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반한 다음, 추가의 ($^2H_6$)프로판-2-온 (90 mg, 1.40 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 추가 4 일 동안 교반한 다음, 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중 20-40% 아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (10 mg, 3 %)을 수득했다: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.91 (s, 1H), 7.22 (dt, 2H), 7.15 - 7.02 (m, 4H), 6.83 (d, 2H), 4.56 (dt, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.27 (d, 2H), 4.19 (d, 2H), 3.34 (d, 2H), 2.98 (d, 2H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.75 (d,

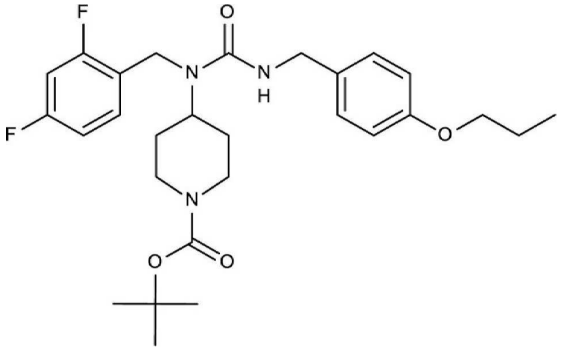
2H), 1.24 (d, 6H).; LCMS: 466.4 $[M+H]^+$.

[0659] 실시예 76: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-[(4-프로폭시페닐)메틸]우레아; 트리플루오로아세트산 (76)



[0660]

[0661] tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]({[(4-프로폭시페닐)메틸]카르바모일})아미노}피페리딘-1-카르복실레이트



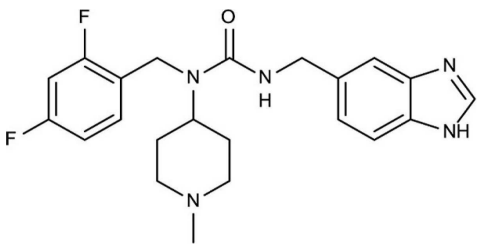
[0662]

[0663] CH_2Cl_2 (1.0 ml) 중의 (4-프로폭시페닐)메탄아민 (52.0 mg, 0.315 mmol)의 용액을 실온에서 CH_2Cl_2 (0.5 ml) 중의 디포스겐 (23.0 μl, 0.192 mmol)의 용액에 적가했다. DIPEA (132 μl, 0.758 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 10 분 동안 실온에서 교반했다. 그 후 CH_2Cl_2 (1.0 ml) 중의 tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (133 mg, 0.407 mmol)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 1% 암모니아 (28% aq.)를 포함하는 CH_2Cl_2 중 1-5 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 중간체 (150 mg)를 수득했다.

[0664] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-[(4-프로폭시페닐)메틸]우레아; 트리플루오로아세트산

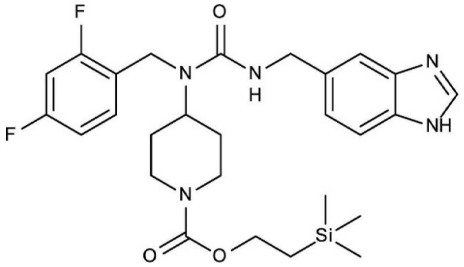
[0665] TFA (0.5 ml)를 실온에서 CH_2Cl_2 (1.5 ml) 중의 tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]({[(4-프로폭시페닐)메틸]카르바모일})아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (80.4 mg, 0.155 mmol)에 첨가했다. 실온에서 30 분의 교반 후 톨루엔 (1.5 ml)을 첨가하고 혼합물 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중 20-40% 아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (42 mg, 51 %)을 수득했다: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 6.84 (d, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.29 - 4.05 (m, 3H), 3.89 (t, 2H), 3.27 (d, 2H), 2.89 (q, 2H), 1.84 - 1.62 (m, 6H), 0.96 (t, 3H).; LCMS: 418.3 $[M+H]^+$.

[0666] 실시예 77: 3-[(1H-1,3-벤조디아졸-5-일)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (77)



[0667]

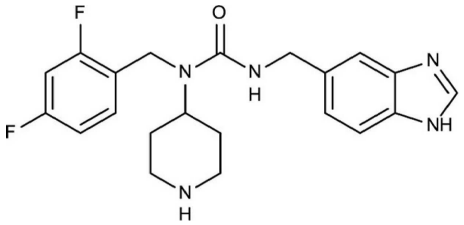
[0668] 2-(트리메틸실릴)에틸 4-({[(1H-1,3-벤조디아졸-5-일)메틸]카르바모일}[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노)피페리딘-1-카르복실레이트



[0669]

[0670] DMF (2.0 ml) 중의 2-(트리메틸실릴)에틸 4-[(클로로카르보닐)[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (102 mg, 0.240 mmol)를 DMF (1.0 ml) 중의 (1H-1,3-벤조디아졸-5-일)메탄아민 디하이드로클로라이드 (51.6 mg, 0.234 mmol) 및 DIPEA (143 μl, 0.821 mmol)의 용액에 적가했다. 혼합물을 4 일 동안 실온에서 교반한 다음, 추가의 2-(트리메틸실릴)에틸 4-[(클로로카르보닐)[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (34.4 mg, 0.081 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 추가 시간 동안 교반한 다음, 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 1% 암모니아 (28% aq.)를 포함하는 CH_2Cl_2 중 1-10 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 중간체 (111 mg)를 수득했다.

[0671] 3-[(1H-1,3-벤조디아졸-5-일)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)우레아



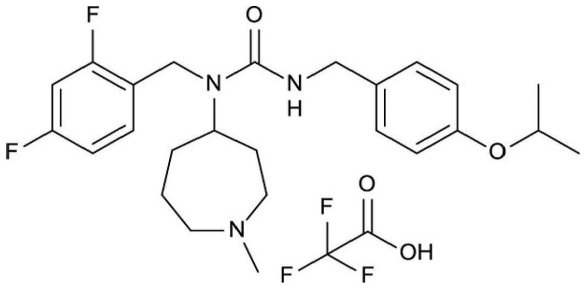
[0672]

[0673] TBAF (0.6 ml, THF 중 1 M)를 실온에서 THF (1.5 ml) 중의 2-(트리메틸실릴)에틸 4-({[(1H-1,3-벤조디아졸-5-일)메틸]카르바모일}[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (111 mg, 0.204 mmol)에 첨가했다. 3 시간 후 혼합물을 50 ℃로 가열하고 이 온도에서 밤새 교반한 다음, 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 1% 암모니아 (28% aq.)를 포함하는 CH_2Cl_2 중 1-100 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 중간체 (110 mg)를 수득했다.

[0674] 3-[(1H-1,3-벤조디아졸-5-일)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

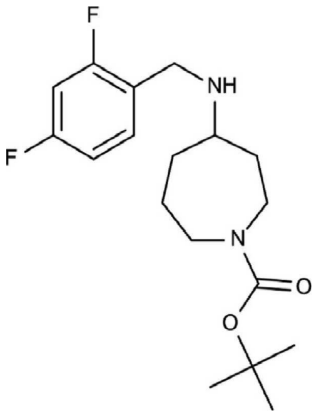
[0675] 포름알데하이드 (30.5 μl, 37% aq., 0.303 mmol)를 실온에서 에탄올 (2.0 ml) 중의 3-[(1H-1,3-벤조디아졸-5-일)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)우레아 (110 mg, 0.275 mmol)의 용액에 적가했다. $NaBH_3CN$ (26.0 mg, 0.414 mmol)을 나누어 첨가하고 반응 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, CH_2Cl_2 (3.0 ml) 및 NaOH (3.0 ml, 1 M aq.) 사이에 분배시켰다. 수상을 CH_2Cl_2 (3x3 ml)로 추출하고, 조합된 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 1% 암모니아 (28% aq.)를 포함하는 CH_2Cl_2 중의 5-10 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 이어서, 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 5-30% 아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (31 mg, 21 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.60 (bs, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 7.04 (t, Hz, 1H), 4.43 (s, 4H), 4.31 - 4.18 (m, 1H), 3.40 (d, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.91 - 1.67 (m, 4H).; LCMS: 414.3 $[M+H]^+$.

[0676] 실시예 78 (비교): 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸아제판-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (78)



[0677]

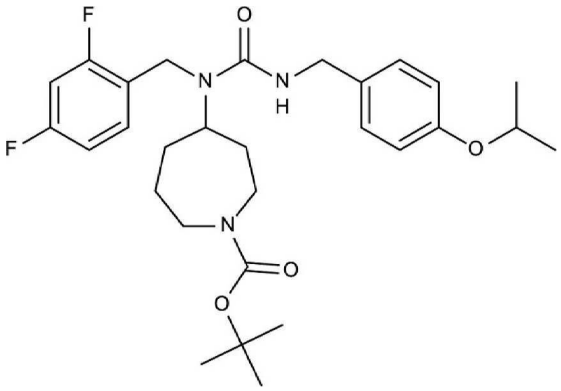
[0678] tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}아제판-1-카르복실레이트



[0679]

[0680] (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (112 mg, 0.779 mmol)을 CH_2Cl_2 (2.0 ml) 중의 tert-부틸 4-옥소아제판-1-카르복실레이트 (153 mg, 0.719 mmol)에 첨가하고 이어서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (248 mg, 1.17 mmol)를 첨가했다. 반응물을 20 시간 동안 실온에서 교반했다. 이후 NaOH (2 ml, 1 M, aq.)를 첨가하고 혼합물을 CH_2Cl_2 (2x1.0 ml)로 추출했다. 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 1% 암모니아 (28% aq.)를 포함하는 CH_2Cl_2 중 1-10 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 라세미 중간체 (219 mg)를 수득했다.

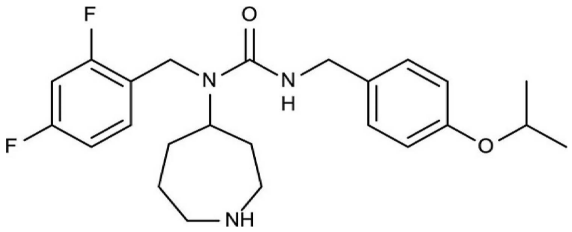
[0681] tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]({[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}카르바모일)아미노}아제판-1-카르복실레이트)



[0682]

[0683] CH_2Cl_2 (1.0 ml) 중의 [4-(프로판-2-일옥시)페닐]메탄아민 (100 mg, 0.294 mmol)의 용액을 실온에서 CH_2Cl_2 (0.5 ml) 중의 디포스겐 (17.6 µl, 0.147 mmol)의 용액에 적가했다. DIPEA (102 µl, 0.588 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 17 분 동안 실온에서 교반했다. 그 후 CH_2Cl_2 (1.0 ml) 중의 tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}아제판-1-카르복실레이트 (58.0 mg, 0.351 mmol)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 1% 암모니아 (28% aq.)를 포함하는 CH_2Cl_2 중 1-10 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 중간체 (83.0 mg)를 수득했다.

[0684] 1-(아제판-4-일)-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아



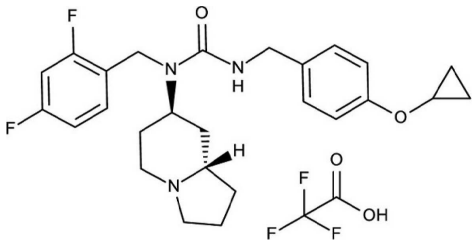
[0685]

[0686] TFA (0.3 ml)를 실온에서 CH_2Cl_2 (3.0 ml) 중의 tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]({[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}카르바모일)아미노}아제판-1-카르복실레이트 (82.0 mg, 0.154 mmol)에 첨가했다. 실온에서 2 시간의 교반 후, 톨루엔 (1.0 ml)을 첨가하고 혼합물 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 1% 암모니아 (28% aq.)를 포함하는 CH_2Cl_2 중 1-10 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 중간체 (13.7 mg, 21 %)를 수득했다.

[0687] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸아제판-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산

[0688] 포름알데하이드 (9.6 µl, 37% aq., 0.096 mmol)를 실온에서 에탄올 (2.0 ml) 중의 1-(아제판-4-일)-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아 (13.7 mg, 0.032 mmol)의 용액에 적가했다. $NaBH_3CN$ (6.7 mg, 0.107 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중 20-40% 아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (12 mg, 68 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.24 (q, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.95 (dt, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.63 - 4.47 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.26 - 4.04 (m, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 2H), 3.29 - 3.02 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.33 - 1.62 (m, 7H), 1.31 (d, 6H).; LCMS: 446.3 $[M+H]^+$.

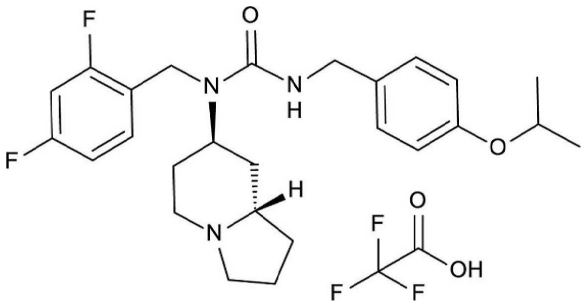
[0689] 실시예 79: 1-[(7R,8aS)-옥타하이드로인돌리진-7-일]-3-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]우레아; 트리플루오로아세트산 (79)



[0690]

[0691] 디클로로메탄 (1 ml) 중의 (4-사이클로프로폭시페닐)메탄아민 (0.040 ml, 0.257 mmol)의 용액을 실온에서 디클로로메탄 (1 ml) 중의 디포스겐 (0.015 ml, 0.129 mmol)의 용액에 적가했다. DIPEA (0.134 ml, 0.772 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 5 분 동안 실온에서 교반했다. 그 후 디클로로메탄 (1 ml) 중의 (7R,8aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-옥타하이드로인돌리진-7-아민 (75.4 mg, 0.283 mmol)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중 아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (84 mg, 54 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.20 (br. s, 1H), 7.17-7.08 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.98 - 6.91 (m, 2H), 6.87-6.78 (m, 2H), 4.96 - 4.84 (m, 1H), 4.69 (br. s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.93 (br. s, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.34 - 2.08 (m, 6H), 1.98 (d, 1H), 1.86 (d, 1H), 0.82-0.70 (m, 4H). LCMS: 456.3 $[M+H]^+$

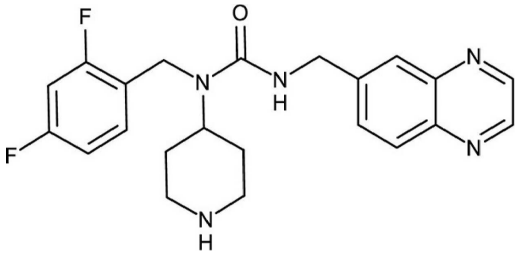
[0692] 실시예 80: 1-[(7R,8aS)-옥타하이드로인돌리진-7-일]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (80)



[0693]

[0694] 디클로로메탄 (1 ml) 중의 [4-(프로판-2-일옥시)페닐]메탄아민 (0.023 ml, 0.148 mmol)의 용액을 실온에서 디클로로메탄 (1 ml) 중의 디포스겐 (0.009 ml, 0.074 mmol)의 용액에 적가했다. DIPEA (0.077 ml, 0.445 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 5 분 동안 실온에서 교반했다. 그 후 디클로로메탄 (1 ml) 중의 (7R,8aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-옥타하이드로인돌리진-7-아민 (43.4 mg, 0.163 mmol)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중 아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (42 mg, 48 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.20 (s, 1H), 7.13 (q, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.87 - 6.76 (m, 4H), 4.97 - 4.83 (m, 1H), 4.72-4.61 (m, 1H), 4.51 (sep, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.96 (br. s, 1H), 3.62-3.49 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.36 - 2.10 (m, 6H), 1.98 (d, 1H), 1.86 (d, 1H), 1.32 (d, 6H). LCMS: 458.3 $[M+H]^+$

[0695] 실시예 81: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-[(퀴녹살린-6-일)메틸]우레아 (81)

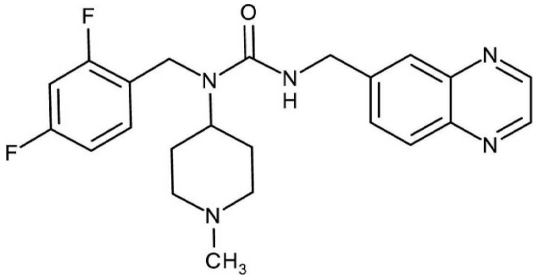


[0696]

[0697] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 (퀴녹살린-6-일)메탄아민 (24 mg, 0.150 mmol)의 용액에, DIPEA (0.1 ml, 0.600 mmol)에 이어서 2-(트리메틸실릴)에틸 4-[(클로로카르보닐)[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (78 mg, 0.180 mmol)를 첨가했다. 반응물을 밤새 실온에서 교반했다. 휘발성 물질을 진공에서 증발시켰다. 염수 (5.0 ml)를 첨가하고 화합물을 CH_2Cl_2 (4 × 7 ml)로 추출했다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 용매를 회전 증발로 제거했다. 미정제 물질을 석유 에테르 중의 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(트리메틸실릴)에틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]({[(퀴녹살린-6-일)메틸]카르바모일})아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (80 mg, 95 %)를 수득했다.

[0698] TBAF (2 ml, THF 중 1 M)를 실온에서 THF (1 ml) 중의 2-(트리메틸실릴)에틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]({[(퀴녹살린-6-일)메틸]카르바모일})아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (80 mg, 0.144 mmol)에 첨가했다. 3 시간 후 혼합물을 50 ℃로 가열하고 이 온도에서 밤새 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 미정제 물질을 물 (6 ppm 암모니아 포함) 중의 아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (40 mg, 65 %)을 수득했다. ^{1}H-NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.83 (d, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 6.93 - 6.72 (m, 2H), 4.86 (d, 1H), 4.66 (d, 2H), 4.43 (d, 3H), 3.16 (d, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.13 (s, 1H), 1.78 (d, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 2H). LCMS: 412.2 $[M+H]^+$

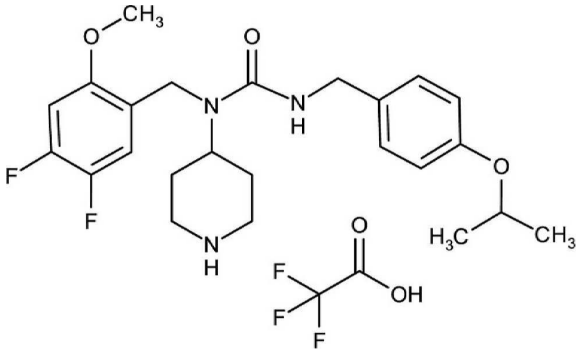
[0699] 실시예 82: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-[(퀴녹살린-6-일)메틸]우레아 (82)



[0700]

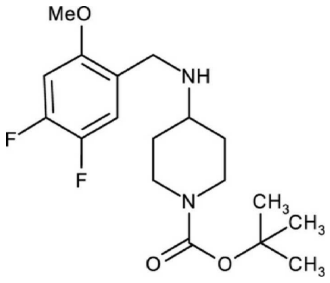
[0701] 포름알데하이드 (0.010 ml, 37% aq., 0.122 mmol)를 에탄올 (3 ml) 중의 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-[(퀴녹살린-6-일)메틸]우레아 (23 mg, 0.056 mmol)의 교반되는 용액에 첨가했다. 그 후 $NaBH(OAc)_3$ (35.5 mg, 0.168 mmol)를 나누어 첨가하고 반응 혼합물을 4 시간 동안 실온에서 교반했다. 휘발성 물질을 진공에서 증발시켰다. CH_2Cl_2 (7 ml)를 첨가하고 유기상을 $NaHCO_3$ (sat. aq.)로 세척했다. 미정제 물질을 물 (6 ppm 암모니아 포함) 중의 아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (15 mg, 60 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.83 (d, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.33-7.23 (m, 1H), 6.95 - 6.68 (m, 2H), 4.93-4.83 (m, 1H), 4.65 (d, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.40-4.27 (m, 1H), 2.97 (d, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.24-2.10 (m, 2H), 1.92-1.70 (m, 4H). LCMS: 426.3 $[M+H]^+$

[0702] 실시예 83: 3-[(4,5-디플루오로-2-메톡시페닐)메틸]-3-(피페리딘-4-일)-1-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (83)



[0703]

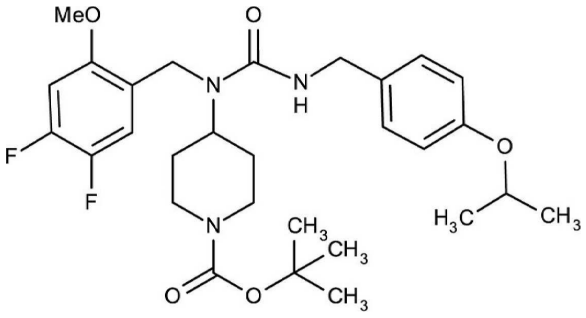
[0704] tert-부틸 4-{[(4,5-디플루오로-2-메톡시페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트



[0705]

[0706] (4,5-디플루오로-2-메톡시페닐)메탄아민 (191 mg) 및 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (200 mg)를 에탄올에 용해시켰다. 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (319 mg)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 Na_2CO_3 (sat. aq.)로 희석하고 디클로로메탄으로 추출했다. 유기상을 건조시키고 농축시켜 원하는 중간체 (379 mg)를 수득했다.

[0707] tert-부틸 4-{[(4,5-디플루오로-2-메톡시페닐)메틸]({[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}카르바모일)아미노}피페리딘-1-카르복실레이트



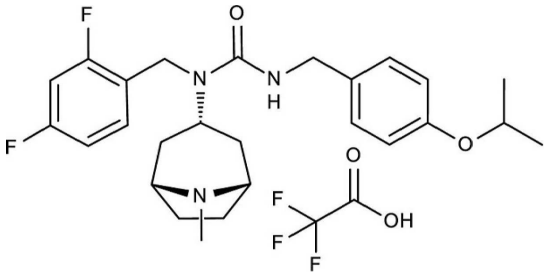
[0708]

[0709] 실온에서 tert-부틸 4-{[(4,5-디플루오로-2-메톡시페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (82 mg)를 디클로로메탄 (1 ml)에서 교반했다. 디클로로메탄 (0.5 ml)에 용해된 1-(이소시아네이토메틸)-4-(프로판-2-일옥시)벤젠 (44 mg)을 적가했다. 반응물을 밤새 교반한다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 원하는 우레아를 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 석유 에테르 중 50-70% 에틸 아세테이트로 용리하는 원하는 중간체 (77 mg)를 수득했다.

[0710] 3-[(4,5-디플루오로-2-메톡시페닐)메틸]-3-(피페리딘-4-일)-1-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산

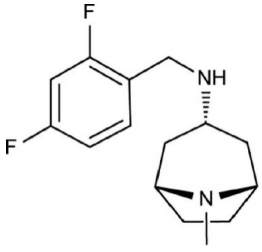
[0711] tert-부틸 4-{[(4,5-디플루오로-2-메톡시페닐)메틸]({[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}카르바모일)아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (77 mg)를 디클로로메탄 (1.4 ml)에 용해시켰다. 용액을 0 ℃로 냉각시키고 트리플루오로아세트산을 첨가하고 반응물을 90 분 동안 교반했다. 혼합물을 농축시키고, 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 20-55% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (49 mg, 62 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.57 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.65 (dd, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.67 (dq, 1H), 4.51 (hept, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.42 (d, 2H), 3.03 - 2.79 (m, 2H), 2.03 - 1.85 (m, 4H), 1.32 (d, 6H); LCMS: 448.3 $[M+H]^{+}$.

[0712] 실시예 84 (비교): 3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(1R,3R,5S)-8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]-1-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (84)



[0713]

[0714] (1R,3R,5S)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-아민



[0715]

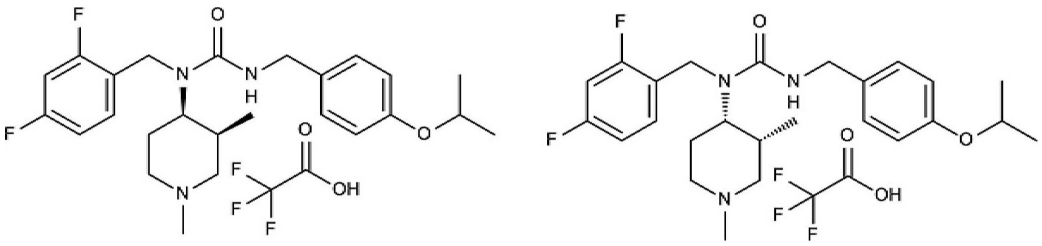
[0716] (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (112 mg, 779 μmol)을 디클로로메탄 (2 ml) 중의 8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-온 (99.6 mg, 716 μmol)에 첨가했다. 실온에서 10 분의 교반 후 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (224 mg, 1.06 μmol)를 첨가했다. 추가 21 시간의 교반 후 소듐 하이드록사이드 (2 ml, 1 M 수성)를 첨가했다. 혼합물을 디클로로메탄 (3x1 ml)으로 추출하고, 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 오일로 농축시켰다. 미정제 물질을 1% 암모니아 (28% 수성)를 포함하는 디클로로메탄 중 5-10 % 메탄올로 용리하는, 실리콘

디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 중간체 (174 mg)를 수득했다.

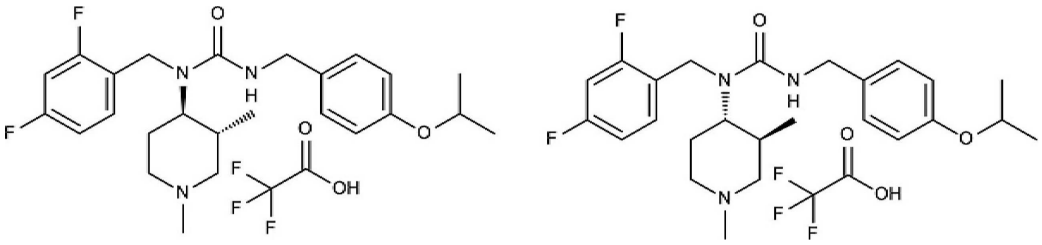
[0717] 3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(1R,3R,5S)-8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]-1-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산

[0718] CH_2Cl_2 (1 ml) 중의 [4-(프로판-2-일옥시)페닐]메탄아민 (75.0 mg, 0.454 mmol)의 용액을 실온에서 CH_2Cl_2 (0.5 ml) 중의 디포스겐 (16.9 μl, 0.141 mmol)의 용액에 적가했다. DIPEA (98.1 μl, 0.563 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 5 분 동안 실온에서 교반했다. 그 후 CH_2Cl_2 (1 ml) 중의 (1R,3R,5S)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-아민 (56.0 mg, 0.210 mmol)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중 20-40% 아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (101 mg, 78 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 11.75 (s, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.90 - 6.72 (m, 4H), 4.52 (hept, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.06 (p, 1H), 3.74 (d, 2H), 2.69 - 2.54 (m, 5H), 2.36 - 2.12 (m, 6H), 1.32 (d, 6H).; LCMS: 458.3 $[M+H]^+$.

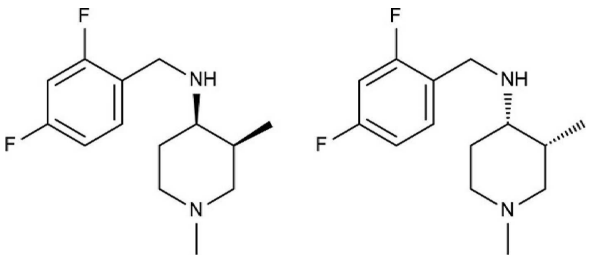
[0719] 실시예 85: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(3R,4S)-1,3-디메틸피페리딘-4-일]-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 및 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(3S,4R)-1,3-디메틸피페리딘-4-일]-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (85)

[0720] 

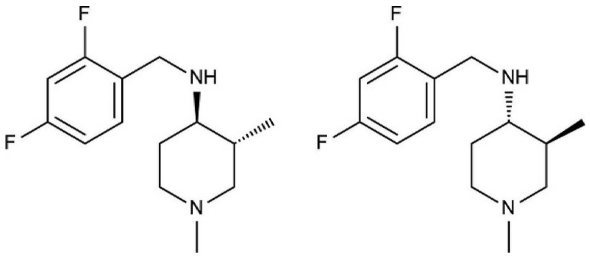
[0721] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(3R,4S)-1,3-디메틸피페리딘-4-일]-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 및 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(3S,4R)-1,3-디메틸피페리딘-4-일]-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산

[0722] 

[0723] (3R,4S)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1,3-디메틸피페리딘-4-아민 및 (3S,4R)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1,3-디메틸피페리딘-4-아민

[0724] 

[0725] (3R,4R)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1,3-디메틸피페리딘-4-아민 및 (3S,4S)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1,3-디메틸피페리딘-4-아민

[0726] 

[0727] 1,3-디메틸피페리딘-4-온 (91.0 mg, 715 μmol)을 디클로로메탄 (1 ml) 중의 (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (105 mg, 734 μmol)에 첨가했다. 실온에서 5 분의 교반 후 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (234 mg, 1.10 mmol)를 첨가했다. 추가 3 시간의 교반 후 소듐 하이드록사이드 (1 ml, 1 M 수성)를 첨가했다. 혼합물을 디클로로메탄 (1 ml)으로 추출하고, 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 농축시켰다. 미정제 물질을 1% 암모니아 (28% 수성)를 포함하는 디클로로메탄 중 1-10 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 시스 중간체를 수득했다. (3R,4S)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1,3-디메틸피페리딘-4-아민 및 (3S,4R)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1,3-디메틸피페리딘-4-아민 (105 mg) 및 트랜스 중간체: (3R,4R)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1,3-디메틸피페리딘-4-아민 및 (3S,4S)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1,3-디메틸피페리딘-4-아민 (14 mg).

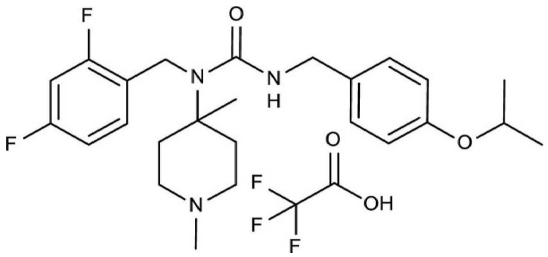
[0728] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(3R,4S)-1,3-디메틸피페리딘-4-일]-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 및 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(3S,4R)-1,3-디메틸피페리딘-4-일]-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산

[0729] CH_2Cl_2 (1 ml) 중의 [4-(프로판-2-일옥시)페닐]메탄아민 (24.9 mg, 0.151 mmol)의 용액을 실온에서 CH_2Cl_2 (0.5 ml) 중의 디포스겐 (9.1 μl, 0.076 mmol)의 용액에 적가했다. DIPEA (52.0 μl, 0.298 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 10 분 동안 실온에서 교반했다. 그 후 CH_2Cl_2 (1 ml) 중의 시스 중간체: (3R,4S)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1,3-디메틸피페리딘-4-아민 및 (3S,4R)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1,3-디메틸피페리딘-4-아민 (43.4 mg, 0.171 mmol)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 20-40% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 시스 화합물 (62 mg, 74 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.59 (bs, 1H), 7.13 - 7.01 (m, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.89 - 6.71 (m, 4H), 4.71 - 4.11 (m, 7H), 3.71 (d, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.85 - 2.66 (m, 5H), 2.40 (qd, 1H), 1.63 (d, 1H), 1.36 - 1.19 (m, 9H).; LCMS: 446.3 $[M+H]^+$.

[0730] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(3R,4R)-1,3-디메틸피페리딘-4-일]-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 및 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(3S,4S)-1,3-디메틸피페리딘-4-일]-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산

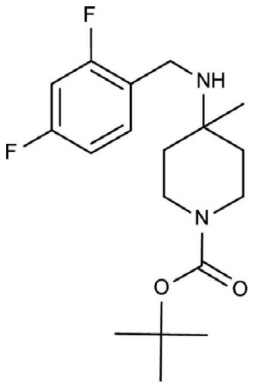
[0731] CH_2Cl_2 (0.5 ml) 중의 [4-(프로판-2-일옥시)페닐]메탄아민 (8.7 mg, 0.053 mmol)의 용액을 실온에서 CH_2Cl_2 (0.5 ml) 중의 디포스겐 (3.1 μl, 0.026 mmol)의 용액에 적가했다. DIPEA (18.0 μl, 0.103 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 10 분 동안 실온에서 교반했다. 그 후 CH_2Cl_2 (1 ml) 중의 트랜스 중간체: (3R,4R)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1,3-디메틸피페리딘-4-아민 및 (3S,4S)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1,3-디메틸피페리딘-4-아민 (14.1 mg, 0.055 mmol)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중 20-40 % 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 트랜스 화합물 (14 mg, 48 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.96 (bs, 1H), 7.13 (q, 1H), 7.05 - 6.91 (m, 2H), 6.85 - 6.72 (m, 4H), 4.84 - 4.43 (m, 3H), 4.42 - 4.17 (m, 4H), 3.53 (dd, 2H), 2.89 - 2.70 (m, 4H), 2.54 (t, 1H), 2.49 - 2.32 (m, 1H), 2.16 - 1.95 (m, 1H), 1.86 (d, 1H), 1.31 (d, 6H), 0.93 (d, 3H).; LCMS: 446.3 $[M+H]^+$.

[0732] 실시예 86: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1,4-디메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (86)



[0733]

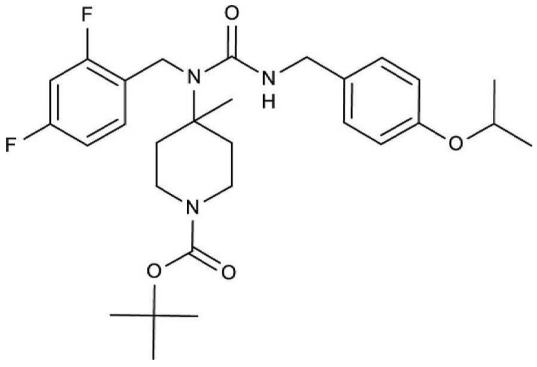
[0734] tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트



[0735]

[0736] 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 2,4-디플루오로벤즈알데하이드 (199 mg, 1.40 mmol)를 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 tert-부틸 4-아미노-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (330 mg, 1.54 mmol)에 첨가했다. 실온에서 10 분의 교반 후 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (445 mg, 2.10 mmol)를 첨가했다. 추가 18 시간의 교반 후 소듐 하이드록사이드 (2 ml, 1 M 수성)를 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄 (2x1 ml)으로 추출하고, 조합된 유기상을 분리하고, 상 분리기를 사용하여 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 1% 암모니아 (28% 수성)를 포함하는 디클로로메탄 중 0-10 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 중간체 (366 mg)를 수득했다.

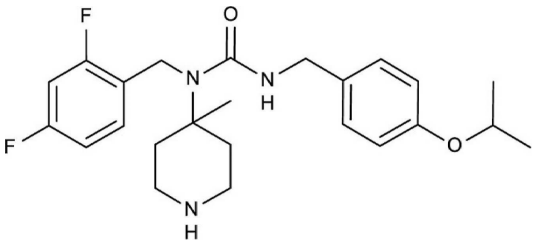
[0737] tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]({[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}카르바모일)아미노}-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트



[0738]

[0739] 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 [4-(프로판-2-일옥시)페닐]메탄아민 (45 mg, 0.272 mmol)의 용액을 실온에서 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 디포스겐 (16.3 μl, 136 μmol)의 교반되는 용액에 첨가하여 현탁액을 수득했다. 완전한 첨가 후 디이소프로필에틸아민 (95 μl, 0.545 mmol)을 적가하여 투명한 용액 및 기체 방출을 제공했다. 실온에서 5 분의 교반 후 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.294 mmol)의 용액을 빠르게 첨가했다. 실온에서 추가 90 분의 교반 후 혼합물을 오일로 농축시켰다. 미정제 물질을 석유 에테르 중 6-25% 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 중간체 (146 mg)를 수득했다.

[0740] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(4-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아



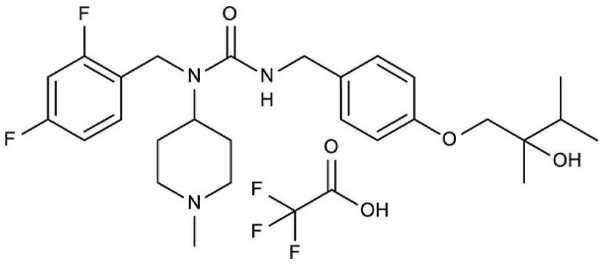
[0741]

[0742] 트리플루오로아세트산 (100 μl)을 디클로로메탄 (0.9 ml) 중의 tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]({[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}카르바모일)아미노}-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (62 mg, 117 μmol)에 첨가했다. 실온에서 2 시간의 교반 후 소듐 하이드록사이드 (2 ml, 1 M 수성) 및 물 (2 ml)을 첨가했다. 혼합물을 디클로로메탄 (3 ml)으로 추출하고, 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 농축시켰다. 미정제 물질을 1% NH_3 (28% 수성)를 포함하는 디클로로메탄 중 5-10 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 중간체 (45 mg)를 수득했다.

[0743] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1,4-디메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산

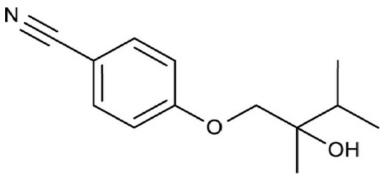
[0744] 포름알데하이드 (13 μl, 37%, 129 μmol)를 에탄올 (1 ml) 중의 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(4-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아 (45 mg, 104 μmol)에 첨가했다. 실온에서 70 분의 교반 후 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (67 mg, 316 μmol)를 첨가했다. 실온에서 2 시간의 교반 후 혼합물을 오일로 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 20-50% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (28.1 mg, 48 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.49 (bs, 1H), 7.36 - 7.17 (m, 1H), 7.09 - 6.96 (m, 2H), 6.95 - 6.70 (m, 4H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.50 (p, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 3.49 (d, 2H), 2.90 - 2.71 (m, 5H), 2.58 (d, 2H), 2.26 (t, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.33 - 1.28 (m, 6H).; LCMS: 446.3 $[M+H]^+$.

[0745] 실시예 87: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-하이드록시-2,3-디메틸부톡시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (87)



[0746]

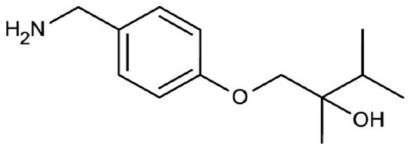
[0747] 4-(2-하이드록시-2,3-디메틸부톡시)벤조니트릴



[0748]

[0749] 이소프로필마그네슘 브로마이드 (1.48 ml, 테트라하이드로퓨란 중 1.3 M)를 실온에서 디에틸 에테르 (20 ml) 중의 4-(2-옥소프로폭시)벤조니트릴 (260 mg, 1.48 mmol)에 적가했다. 실온에서 1 일의 교반 후 암모늄 클로라이드 (10 ml, sat. aq.)를 첨가했다. 혼합물을 디에틸 에테르 (50 ml)으로 추출하고, 유기상을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트를 사용하여 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트로 용리하는 원하는 중간체 (63 mg)를 수득했다.

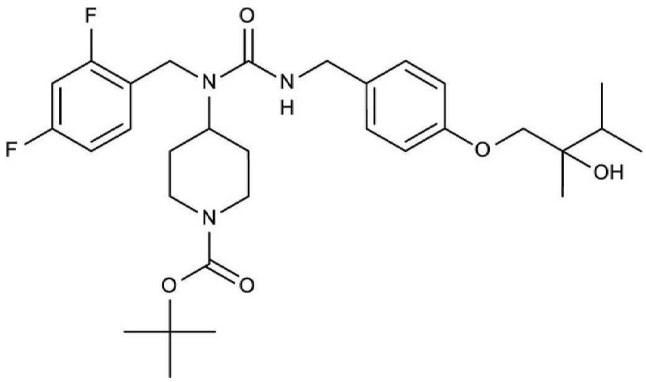
[0750] 1-[4-(아미노메틸)페녹시]-2,3-디메틸부탄-2-올



[0751]

[0752] 보란 (862 μl, 테트라하이드로퓨란 중 1 M)을 테트라하이드로퓨란 (1 ml) 중의 4-(2-하이드록시-2,3-디메틸부톡시)벤조니트릴 (63 mg, 287 μmol)에 첨가했다. 실온에서 2 일의 교반 후 메탄올 (6 ml)을 첨가하고 혼합물을 75 ℃로 가열했다. 농축시켰다. 15 시간 후 혼합물을 농축시켜 원하는 중간체 (69 mg)를 수득했다.

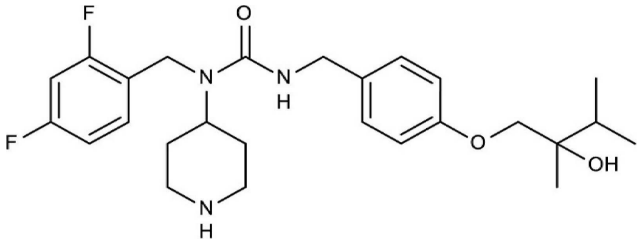
[0753] tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]({[4-(2-하이드록시-2,3-디메틸부톡시)페닐]메틸}카르바모일)아미노}피페리딘-1-카르복실레이트



[0754]

[0755] 1-[4-(아미노메틸)페녹시]-2,3-디메틸부탄-2-올 (68.9 mg, 309 μmol) 및 디이소프로필에틸아민 (131 μl, 936 μmol)을 디클로로메탄 (2 ml) 중의 tert-부틸 4-[(클로로카르보닐)[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (120 mg, 309 μmol)에 첨가했다. 실온에서 18 시간의 교반 후 소듐 하이드록사이드 (1 ml, 1 M 수성)를 첨가하고, 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 오일 (223 mg)로 농축시켰다.

[0756] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-하이드록시-2,3-디메틸부톡시)페닐]메틸}-1-(피페리딘-4-일)우레아



[0757]

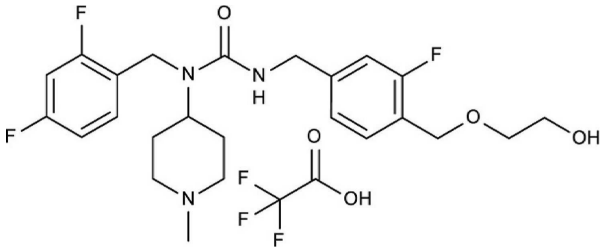
[0758] 트리플루오로아세트산 (100 μl)을 디클로로메탄 (0.9 ml) 중의 tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]({[4-(2-하이드록시-2,3-디메틸부톡시)페닐]메틸}카르바모일)아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (223 mg, 387 μmol)에 첨가했다. 실온에서 17 시간의 교반 후 추가의 트리플루오로아세트산 (100 μl)을 첨가했다. 실온에서 5 시간의 교반 후 추가의 트리플루오로아세트산 (100 μl)을 첨가했다. 실온에서 22 시간의 교반 후 소듐 하이드록사이드 (1 ml, 1 M 수성)를 첨가하고, 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 농축시켰다. 미정제 물질을 1:1:1:1 비율의 부탄올, 물, 에틸 아세테이트 및 아세트산으로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 중간체 (49.6 mg)를 수득했다.

[0759] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-하이드록시-2,3-디메틸부톡시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

[0760] 포름알데하이드 (12. 6 μl, 37%, 125 μmol)를 테트라하이드로퓨란 (1 ml) 중의 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-하이드록시-2,3-디메틸부톡시)페닐]메틸}-1-(피페리딘-4-일)우레아 (49.6 mg, 104 μmol)에 첨가했다. 실온에서 50 분의 교반 후 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (45 mg, 212 μmol)를 첨가했다. 실온에서 19 시간의 교반 후 혼합물을 오일로 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 20-40% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (18 mg, 29 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로

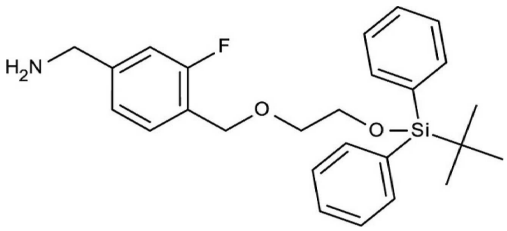
로포름-d) δ 12.78 (bs, 1H), 7.12 (q, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.84 - 6.78 (m, 4H), 4.78 - 4.64 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.87 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.57 (d, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.21 (q, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.89 (d, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.92 (d, 3H).; LCMS: 490.3 $[M+H]^+$.

[0761] 실시예 88: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-({3-플루오로-4-[(2-하이드록시에톡시)메틸]페닐}메틸)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (88)



[0762]

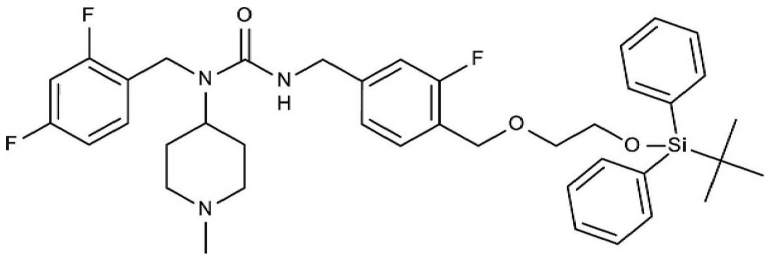
[0763] [4-({2-[(tert-부틸디페닐실릴)옥시]에톡시}메틸)-3-플루오로페닐]메탄아민



[0764]

[0765] tert-부틸(클로로)디페닐실란 (97.7 μl, 0.376 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (3.06 mg, 0.025 mmol)을 디클로로메탄 (1 ml) 중의 2-{[4-(아미노메틸)-2-플루오로페닐]메톡시}에탄-1-올 (49.9 mg, 0.250 mmol) 및 트리에틸아민 (105 μl, 0.751 mmol)의 용액에 첨가했다. 2 시간의 교반 후 실온에서 NaOH (1 ml, 1 M 수성)를 첨가했다. 혼합물을 디클로로메탄 (3x2 ml)으로 추출하고, 조합된 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 농축시켜 원하는 중간체를 오일 (110 mg)로 수득했다.

[0766] 3-{[4-({2-[(tert-부틸디페닐실릴)옥시]에톡시}메틸)-3-플루오로페닐]메틸}-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아



[0767]

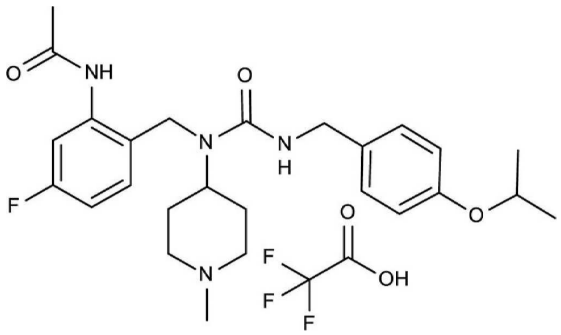
[0768] CH_2Cl_2 (1 ml) 중의 [4-({2-[(tert-부틸디페닐실릴)옥시]에톡시}메틸)-3-플루오로페닐]메탄아민 (110 mg, 0.251 mmol)의 용액을 실온에서 CH_2Cl_2 (0.5 ml) 중의 디포스겐 (15.5 μl, 0.128 mmol)의 용액에 적가했다. DIPEA (131 μl, 0.753 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 10 분 동안 실온에서 교반했다. 그 후 CH_2Cl_2 (1 ml) 중의 N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (103 mg, 0.427 mmol)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 추가의 정제 없이 사용했다.

[0769] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-({3-플루오로-4-[(2-하이드록시에톡시)메틸]페닐}메틸)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

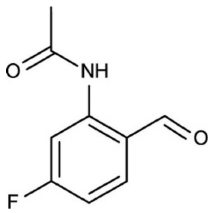
[0770] 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (0.5 ml, 테트라하이드로퓨란 중 1 M)를 테트라하이드로퓨란 (0.5 ml) 중의 3-{[4-({2-[(tert-부틸디페닐실릴)옥시]에톡시}메틸)-3-플루오로페닐]메틸}-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아 (117 mg, 0.166 mmol)의 용액에 첨가했다. 실온에서 1.5 시간의 교반 후 혼합물을 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 20-50% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로

정제하여 표제 화합물 (26.5 mg, 3 단계에 걸쳐 18 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 13.01 (bs, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.15 (q, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.87 - 6.78 (m, 3H), 4.88 (t, 1H), 4.72 - 4.61 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.33 (d, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 4H), 2.90 - 2.73 (m, 5H), 2.23 (q, 2H), 1.89 (d, 2H).; LCMS: 466.3 $[M+H]^+$.

[0771] 실시예 89: N-(5-플루오로-2-{[1-(1-메틸피페리딘-4-일)({[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}카르바모일)아미노]메틸}페닐)아세트아미드; 트리플루오로아세트산 (89)

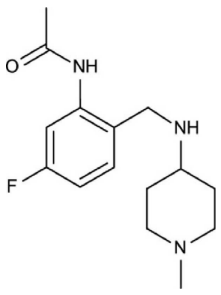
[0772] 

[0773] N-(5-플루오로-2-포르밀페닐)아세트아미드

[0774] 

[0775] 아세트산 무수물 (143 μl, 1.29 mmol)을 테트라하이드로퓨란 (1 ml) 중의 2-아미노-4-플루오로벤즈알데하이드 (119 mg, 0.858 mmol)의 용액에 첨가했다. 실온에서 5 시간의 교반 후 아세트산 무수물 (143 μl, 1.29 mmol)을 첨가했다. 실온에서 16 시간의 교반 후 혼합물을 농축시켰다. 미정제 물질을 석유 에테르 중 3-25% 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 중간체를 오일 (115 mg)로 수득했다.

[0776] N-(5-플루오로-2-{[(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]메틸}페닐)아세트아미드

[0777] 

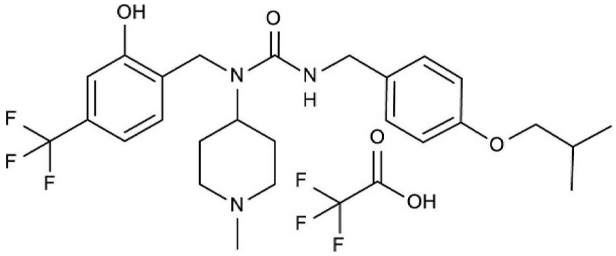
[0778] 1-메틸피페리딘-4-아민 (42.0 μl, 0.335 mmol)을 디클로로메탄 (1 ml) 중의 N-(5-플루오로-2-포르밀페닐)아세트아미드 (66.6 mg, 0.368 mmol)의 용액에 첨가하고, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (118 mg, 0.555 mmol)를 한 번에 첨가했다. 실온에서 3 시간의 교반 후 디클로로메탄 (1 ml)을 첨가하고 혼합물을 40 ℃로 가열했다. 3 시간 후 혼합물을 실온으로 냉각시키고 4 일 동안 교반한 다음, NaOH (2 ml, 1 M 수성)를 첨가했다. 혼합물을 디클로로메탄 (1 ml)으로 추출하고, 조합된 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 농축시켜 원하는 중간체를 오일 (126 mg)로 수득했다.

[0779] N-(5-플루오로-2-{[1-(1-메틸피페리딘-4-일)({[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}카르바모일)아미노]메틸}페닐)아세트아미드; 트리플루오로아세트산

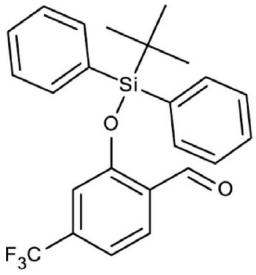
[0780] 1-(이소시아네이토메틸)-4-(프로판-2-일옥시)벤젠 (150 mg, 0.668 mmol)을 디클로로메탄 (1 ml) 중의 N-(5-플루오로-2-{[(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]메틸}페닐)아세트아미드 (126 mg, 0.450 mmol)의 용액에 첨가했다. 실

온에서 17 시간의 교반 후 혼합물을 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 30-60% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (12.1 mg, 5 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.45 (bs, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.06 (dd, 1H), 6.85 - 6.74 (m, 3H), 5.28 (s, 1H), 4.73 - 4.40 (m, 4H), 4.30 (d, 2H), 3.43 (d, 2H), 2.79 (d, 5H), 2.46 (q, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.78 (d, 2H), 1.31 (d, 6H).; LCMS: 471.3 $[M+H]^+$.

[0781] 실시예 90: 1-{[2-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (90)

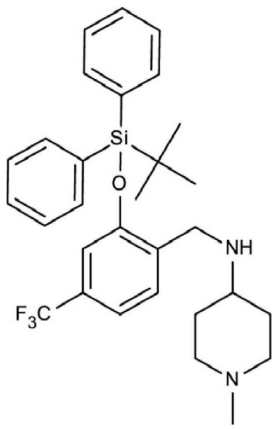
[0782] 

[0783] 2-[(tert-부틸디페닐실릴)옥시]-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데하이드

[0784] 

[0785] tert-부틸(클로로)디페닐실란 (210 μl, 0.808 mmol)을 디클로로메탄 (2 ml) 중의 2-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데하이드 (102 mg, 0.536 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (12.6 mg, 0.103 mmol), 및 트리에틸아민 (220 μl, 1.58 mmol)의 용액에 첨가했다. 17 시간의 교반 후 실온에서 HCl (2 ml, 1 M 수성)를 첨가했다. 혼합물을 디클로로메탄 (3x2 ml)으로 추출하고, 조합된 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 석유 에테르 중 3-25% 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 중간체를 오일 (248 mg)로 수득했다.

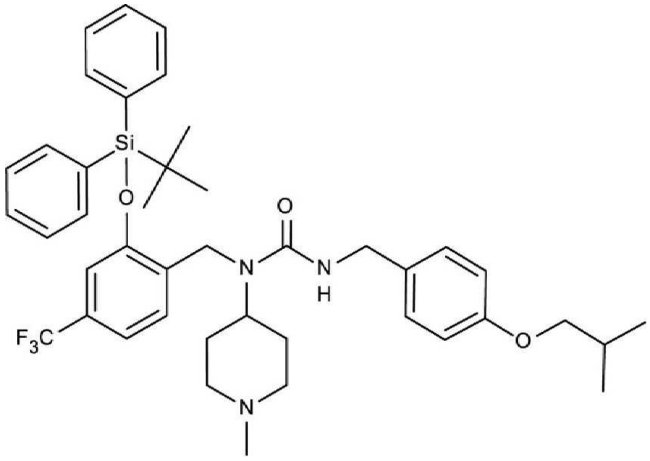
[0786] N-({2-[(tert-부틸디페닐실릴)옥시]-4-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)-1-메틸피페리딘-4-아민

[0787] 

[0788] 1-메틸피페리딘-4-아민 (72.6 μl, 0.579 mmol)을 디클로로메탄 (3 ml) 중의 2-[(tert-부틸디페닐실릴)옥시]-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데하이드 (248 mg, 0.579 mmol)의 용액에 첨가하고, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (193 mg, 0.911 mmol)를 한 번에 첨가했다. 실온에서 18 시간의 교반 후 NaOH (2 ml, 1 M 수성)를 첨가했다. 혼합물을 디클로로메탄 (3x2 ml)으로 추출하고, 조합된 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 농축시

켜 원하는 중간체를 오일 (219 mg)로 수득했다.

[0789] 1-({2-[(tert-부틸디페닐실릴)옥시]-4-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아



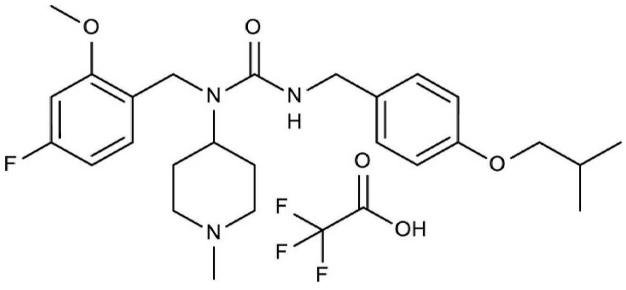
[0790]

[0791] 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠 (48 mg, 0.187 mmol)의 용액을 디클로로메탄 (1.5 ml) 중의 N-({2-[(tert-부틸디페닐실릴)옥시]-4-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)-1-메틸피페리딘-4-아민 (54 mg, 0.103 mmol)의 용액에 첨가했다. 3 시간의 교반 후 실온에서 NaOH (2 ml, 1 M 수성)를 첨가했다. 혼합물을 디클로로메탄 (3x2 ml)으로 추출하고, 조합된 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 농축시켜 원하는 중간체 (114 mg)를 수득했다.

[0792] 1-{[2-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산

[0793] 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (0.5 ml, 테트라하이드로퓨란 중 1 M)를 테트라하이드로퓨란 (0.5 ml) 중의 1-({2-[(tert-부틸디페닐실릴)옥시]-4-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아 (114 mg, 0.156 mmol)의 용액에 첨가했다. 실온에서 2 시간의 교반 후 혼합물을 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중 30-70% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC, 이어서 디클로로메탄 중 10% 메탄올로 용리하는 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피, 이어서 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중 30-60% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (4.4 mg, 5 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.10 (s, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 4H), 7.01 (d, 1H), 6.79 (d, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.35 - 4.20 (m, 3H), 3.67 (d, 2H), 3.50 (d, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.44 (q, 2H), 2.11 - 1.96 (m, 1H), 1.84 (d, 2H), 1.00 (d, 6H).; LCMS: 494.3 $[M+H]^+$.

[0794] 실시예 91: 1-[(4-플루오로-2-메톡시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (90)

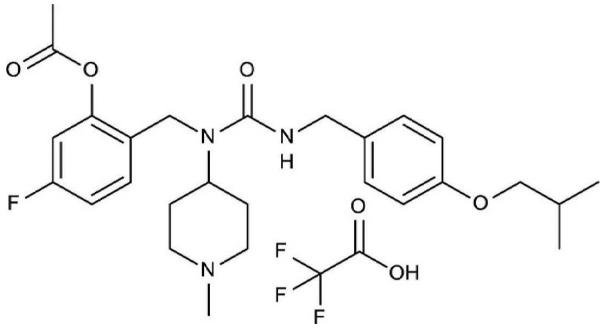


[0795]

[0796] 트리메틸실릴디아조메탄 (49.8 µl, 0.099 mmol)을 0 ℃에서 메탄올 (0.5 ml) 및 에틸 아세테이트 (1.5 ml)의 혼합물 중의 1-[(4-플루오로-2-하이드록시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아 (36.8 mg, 0.083 mmol)에 첨가했다. 4 시간의 교반 후 실온에 도달하는 동안 HCl (2 ml, 1 M 수성)에 이어서 NaOH (5 ml, 1 M 수성)를 첨가했다. 수상을 에틸 아세테이트 (3x3 ml)로 추출하고 조합된 유기상을

상 분리기를 사용하여 건조시키고 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 30-60% 아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (8.7 mg, 18 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.67 (bs, 1H), 7.02 (d, 3H), 6.79 (d, 2H), 6.61 - 6.52 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.81 - 4.69 (m, 1H), 4.27 (d, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (d, 2H), 3.57 (d, 2H), 2.94 - 2.80 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.15 (q, 2H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.89 (d, 2H), 1.01 (d, 6H).; LCMS: 458.3 $[M+H]^+$.

[0797] 실시예 92: 5-플루오로-2-{[1-(1-메틸피페리딘-4-일)({[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}카르바모일)아미노]메틸} 페닐 아세테이트; 트리플루오로아세트산 (92)

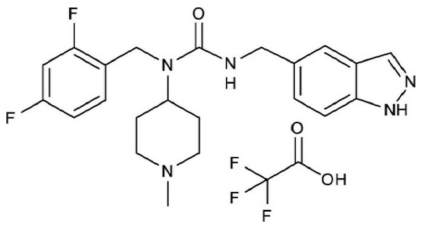


[0798]

[0799] 5-플루오로-2-{[1-(1-메틸피페리딘-4-일)({[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}카르바모일)아미노]메틸}페닐 아세테이트; 트리플루오로아세트산

[0800] 아세트산 무수물 (15 mg, 147 μmol)을 디클로로메탄 (1 ml) 중의 1-[(4-플루오로-2-하이드록시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아 (42.4 mg, 95.6 μmol)에 첨가했다. 실온에서 20 시간의 교반 후 NaOH (2 ml, 1 M 수성)를 첨가하고 혼합물을 디클로로메탄 (3x2 ml)으로 추출했다. 조합된 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 30-60% 아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (7 mg, 15 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.55 (bs, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.86 (ddd, 2H), 6.76 (d, 2H), 5.04 (t, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 4.24 (d, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.56 (d, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 1H), 1.91 (d, 2H), 1.01 (d, 6H).; LCMS: 486.4 $[M+H]^+$.

[0801] 실시예 93: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(1H-인다졸-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (93)

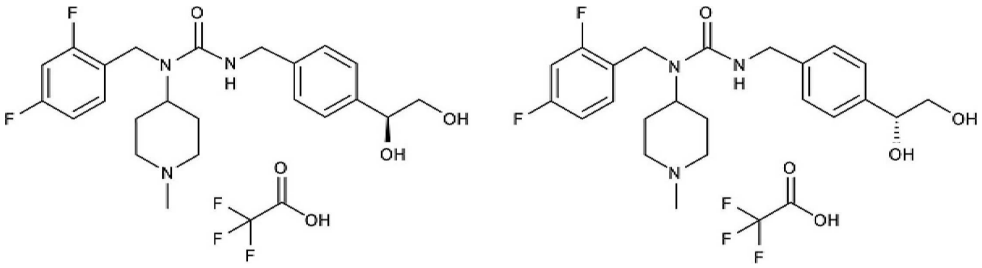


[0802]

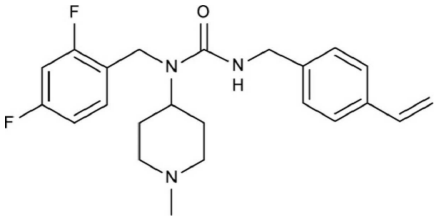
[0803] 디클로로메탄 1 ml 중의 tert-부틸 4-[(클로로카르보닐)[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (50 mg, 129 μmol) 및 디이소프로필에틸아민 (33.6 μl, 193 μmol)에 (1H-인다졸-5-일)메탄아민을 첨가했다. 혼합물을 2 시간 동안 초음파 처리한 다음 미정제 생성물을 여과로 수집했다. 1 ml THF 중의 미정제물 TFA 500 μl에 첨가하고 반응물을 60 ℃로 1.5 시간 동안 가열했다. 혼합물을 농축시킨 다음 메탄올에 현탁시키고 여과하고 농축시켰다. 이 물질, 포름알데하이드 (11.5 μl, 155 μmol) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (54.7 mg, 258 μmol)를 테트라하이드로퓨란 (1.0 ml)에서 2 시간 동안 교반하고, 추가의 포름알데하이드 (17.3 μl, 233 μmol) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (109 mg, 516 μmol)를 첨가하고 반응물을 1 시간 동안 교반했다. 암모니아 (27% 수성, 1 ml)를 첨가하고 반응물을 밤새 교반했다. 반응물을 농축시키고 미정제 물질을 물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 포함) 중의 10-40% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제했다. 수율: 카르바모일 클로라이드로부터 9 %. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.97 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47

(d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22 (q, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 6.87 (t, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 3.50 (d, 2H), 3.15 - 3.00 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.09 - 1.85 (m, 4H).; LCMS: 414.3 $[M+H]^+$.

[0804] 실시예 94: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-({4-[(1R)-1,2-디하이드록시에틸]페닐}메틸)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 및 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-({4-[(1S)-1,2-디하이드록시에틸]페닐}메틸)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (94)

[0805] 

[0806] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(4-에테닐페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아

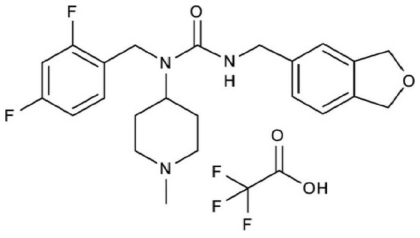
[0807] 

[0808] (4-에테닐페닐)메탄아민 및 N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (1:1.2)을 사용하여 화합물을 GP A와 유사하게 제조했다.

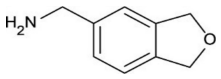
[0809] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-({4-[(1R)-1,2-디하이드록시에틸]페닐}메틸)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 및 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-({4-[(1S)-1,2-디하이드록시에틸]페닐}메틸)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

[0810] 아세톤 (4 ml) 중의 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(4-에테닐페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아 (39.9 mg, 100 μmol)를 물 (2 ml) 중의 포타슘 오스메이트(VI) 이수화물 (1.8 mg, 5 μmol) 및 N-메틸모르폴린 N-옥사이드 (50% 수성, 51.8 μl, 250 μl)에 첨가했다. 주위 온도에서 21 시간의 교반 후 반응물을 소듐 티오설페이트 (수성)로 퀀칭하고 셀라이트의 플러그를 통해 여과했다. 아세톤을 감압하에 제거하고, 생성된 혼합물을 소듐 하이드록사이드 (수성, 1M, 1 ml)로 희석했다. 생성물을 디클로로메탄 (3 x 1 ml)으로 추출하고, 건조시키고 (상 분리기) 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 포함) 중의 10-40% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제했다. 화합물을 라세미 혼합물로 단리했다. 수율: 43.1 mg, 79%. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.30 (d, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 3H), 7.01 - 6.87 (m, 2H), 4.66 (dd, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.39 - 4.24 (m, 3H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.09 - 1.83 (m, 4H).; LCMS: 434.3 $[M+H]^+$.

[0811] 실시예 95 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(1,3-디하이드로-2-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (95)

[0812] 

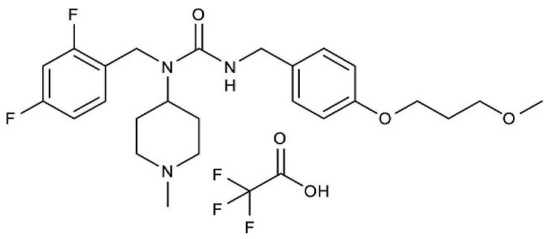
[0813] (1,3-디하이드로-2-벤조퓨란-5-일)메탄아민

[0814] 

[0815] 옥살릴 클로라이드 (56.7 μl, 660 μmol) 및 디메틸포름아미드 (2.3 μl, 30 μmol)를 디클로로메탄 (2 ml) 중의 1,3-디하이드로-2-벤조퓨란-5-카르복실산 (98.5 mg, 600 μmol)에 첨가했다. 주위 온도에서 40 분의 교반 후, 암모니아 (27% 수성, 1.02 ml, 54 mmol)를 첨가하고 생성된 2상 시스템을 30 분 동안 격렬하게 교반한 후 셀라이트 플러그를 통해 여과했다. 상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 (2 ml)으로 추출했다. 조합된 유기상을 건조시키고 (상 분리기) 농축시켰다. 보란 (테트라하이드로퓨란 중 1M, 2.4 ml, 2.4 mmol)을 첨가하고 혼합물을 14 시간 동안 주위 온도에서 교반한 후 50 ℃로 가열했다. 7 시간 후, 추가의 보란 (테트라하이드로퓨란 중 1M, 1.2 ml, 1.2 mmol)을 첨가하고 반응물을 추가 17 시간 동안 교반한 후 메탄올로 퀀칭하고 농축시켰다. 소듐 하이드록사이드 (수성, 1M, 10 ml)를 첨가했다. 생성물을 디클로로메탄 (3 x 10 ml)으로 추출하고, 건조시키고 (상 분리기) 농축시켰다. 미정제물을 디클로로메탄 (10 ml)에 용해시키고 염산 (1M, 수성, 10 ml)으로 추출했다. 수성상을 소듐 하이드록사이드 (5M)를 사용하여 염기성으로 만들고 디클로로메탄 (3 x 10 ml)으로 추출했다. 유기상을 건조시키고 (상 분리기) 농축시켜 원하는 벤질 아민 (27.4 mg, 31 %)을 수득했다.

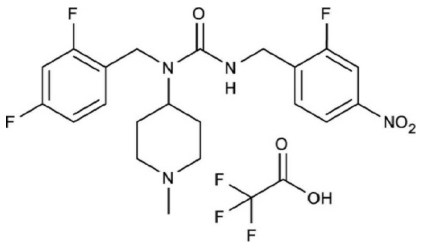
[0816] (1,3-디하이드로-2-벤조퓨란-5-일)메탄아민 및 N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (1:1.5)을 사용하여 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(1,3-디하이드로-2-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산을 GP C와 유사하게 제조했다. 수율: 69%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.64 (bs, 1H), 7.21 - 7.07 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.83 (t, 2H), 5.05 (d, 4H), 4.84 (s, 1H), 4.71 (tt, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 4H), 3.60 (d, 2H), 2.94 - 2.70 (m, 5H), 2.20 (qd, 2H), 1.91 (d, 2H).; LCMS: 415.9 $[M+H]^+$.

[0817] 실시예 96: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(3-메톡시프로폭시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (96)

[0818] 

[0819] 3-메톡시프로판-1-올을 사용하여 화합물을 실시예 15 (1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-플루오로에톡시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아)와 유사하게 제조했다. 수율: 35%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.62 (bs, 1H), 7.12 (q, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.86 - 6.77 (m, 4H), 4.79 - 4.62 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.94 - 2.80 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.28 - 2.10 (m, 2H), 2.04 (p, 2H), 1.91 (d, 2H).; LCMS: 462.3 $[M+H]^+$.

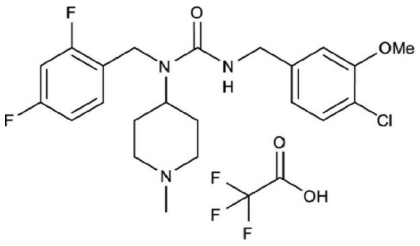
[0820] 실시예 97: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2-플루오로-4-니트로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (97)

[0821] 

[0822] (2-플루오로-4-니트로페닐)메탄아민 하이드로클로라이드 및 N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아

민 (1:1)을 사용하여 화합물을 GP A와 유사하게 제조했다. 수율: 75%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.36 (bs, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 2H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 4.63 (ddd, 1H), 4.47 (d, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.61 (d, 2H), 2.94 - 2.75 (m, 5H), 2.36 - 2.15 (m, 2H), 1.90 (d, 2H).; LCMS: 437.3 $[M+H]^+$.

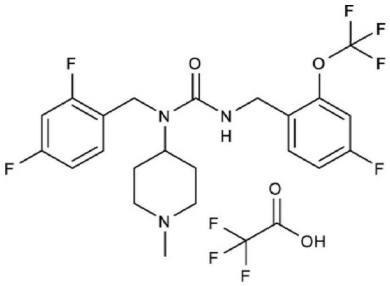
[0823] 실시예 98: 3-[(4-클로로-3-메톡시페닐)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (98)



[0824]

[0825] (4-클로로-3-메톡시페닐)메탄아민 및 N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (1:1)을 사용하여 화합물을 GP A와 유사하게 제조했다 수율: 69%.^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.22 (s, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 6.93 - 6.79 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.79 - 4.64 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.33 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.58 (d, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.80 (d, 3H), 2.43 (q, 2H), 1.92 (d, 2H).; LCMS: 438.3 $[M+H]^+$.

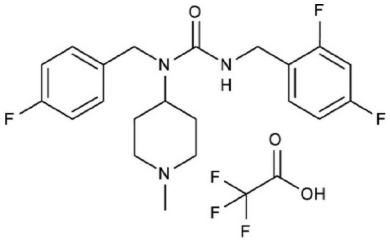
[0826] 실시예 99: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (99)



[0827]

[0828] N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 및 [4-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]메탄아민 (1:1)을 사용하여 화합물을 GP A와 유사하게 제조했다. 수율: 70%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.19 (bs, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.90 - 6.79 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.36 (d, 2H), 3.59 (d, 2H), 2.96 - 2.82 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.47 - 2.30 (m, 2H), 1.92 (d, 2H).; LCMS: 476.2 $[M+H]^+$.

[0829] 실시예 100: 3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (100)

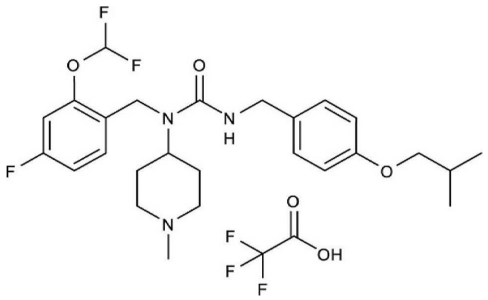


[0830]

[0831] (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 및 N-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (1:1)을 사용하여 화합물을 GP A와 유사하게 제조했다. 수율: 57%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.50 (bs, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 3H), 7.02 (t, 2H), 6.79 (td, 1H), 6.73 (ddd, 1H), 4.79 (t, 1H), 4.73 (ddd, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.32 (d,

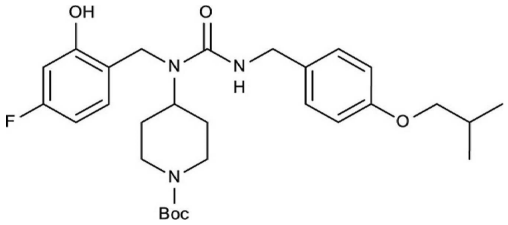
2H), 3.58 (d, 2H), 2.93 - 2.73 (m, 5H), 2.36 - 2.18 (m, 2H), 1.90 (d, 2H).; LCMS: 392.3 $[M+H]^+$.

[0832] 실시예 101: 1-{[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (101



[0833]

[0834] tert-부틸 4-{[(4-플루오로-2-하이드록시페닐)메틸]({[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}카르바모일)아미노}피페리딘-1-카르복실레이트



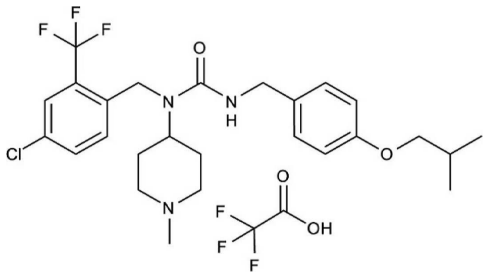
[0835]

[0836] tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 화합물을 실시예 13 (1-[(4-플루오로-2-하이드록시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아)와 유사하게 제조했다.

[0837] 1-{[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산

[0838] 소듐 클로로디플루오로아세테이트 (76.2 mg, 500 μmol), tert-부틸 4-{[(4-플루오로-2-하이드록시페닐)메틸]({[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}카르바모일)아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (106 mg, 200 μmol) 및 세슘 카르보네이트 (130 mg, 400 μmol)를 물 (200 μl) 및 디메틸포름아미드 (2 ml)에 현탁시켰다. 혼합물을 80 ℃로 5 시간 동안 가열한 후 주위 온도로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (20 ml)로 희석하고, 물 (5 x 20 ml)로 세척하고, 건조시키고 (상 분리기) 농축시켰다. 미정제물을 디클로로메탄 (1 ml)에 용해시키고 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠 (41 mg, 200 μmol)을 첨가했다. 1 시간 후, 혼합물을 농축시키고 미정제물을 석유 에테르 중 25-100 % 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 포함하는 분획을 모으고 농축시켰다. 물질을 디클로로메탄 (1.5 ml)에 용해시키고 트리플루오로아세트산 (0.5 ml)을 첨가했다. 15 분 후 혼합물을 농축시키고 테트라하이드로퓨란 (2 ml)에 재용해시켰다. 포름알데하이드 (37% 수성, 29.8 μl, 400 μmol) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (84.8 mg, 400 μl)를 첨가했다. 1 시간 후 혼합물을 소듐 하이드록사이드 (수성, 1M, 1 ml)로 희석하고 디클로로메탄 (3 x 1 ml)으로 추출했다. 유기상을 건조시키고 (상 분리기) 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 포함) 중의 30-70% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제했다. 수율: 32 mg, 26 %. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.50 (bs, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.96 - 6.83 (m, 2H), 6.80 (d, 2H), 6.59 (t, 1H), 4.77 (t, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.21 (q, 2H), 2.07 (dt, 1H), 1.90 (d, 2H), 1.02 (d, 6H).; LCMS: 494.3 $[M+H]^+$.

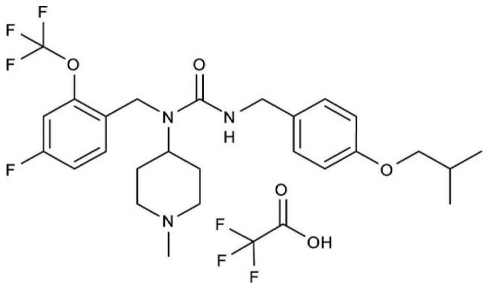
[0839] 실시예 102: 1-{[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (102)



[0840]

[0841] N-{[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-메틸피페리딘-4-아민 ([4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]메탄아민을 사용하여 중간체 6 (N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민과 유사하게 제조됨) 및 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠을 사용하여 화합물을 GP B와 유사하게 제조했다. 수율: 91%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 13.09 (bs, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 4.74 (t, 1H), 4.58 - 4.43 (m, 3H), 4.27 (d, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.59 (d, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.16 (q, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.91 (d, 2H), 1.02 (d, 6H).; LCMS: 512.3 $[M+H]^+$.

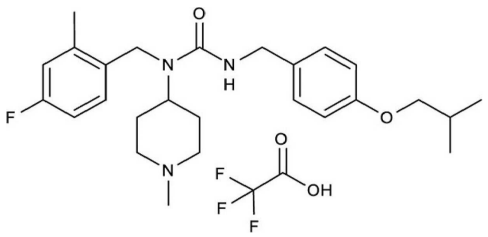
[0842] 실시예 103: 1-{[4-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (103)



[0843]

[0844] N-{[4-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}-1-메틸피페리딘-4-아민
([4-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]메탄아민을 사용하여 중간체 6과 유사하게 제조됨) 및 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠을 사용하여 화합물을 GP B와 유사하게 제조했다. 수율: 85%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 13.09 (bs, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 3H), 6.96 (t, 1H), 6.79 (d, 2H), 4.74 (t, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.59 (d, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.17 (q, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.91 (d, 2H), 1.02 (d, 6H).; LCMS: 512.3 $[M+H]^+$.

[0845] 실시예 104: 1-[(4-플루오로-2-메틸페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (104)

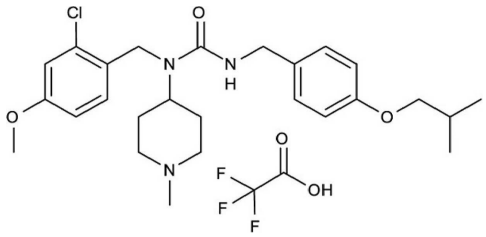


[0846]

[0847] N-[(4-플루오로-2-메틸페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 ((4-플루오로-2-메틸페닐)메탄아민을 사용하여 중간체 6과 유사하게 제조됨) 및 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠을 사용하여 화합물을 GP B와 유사하게 제조했다. 수율: 76%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.59 (bs, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 3H), 4.78 (t, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.28 (d, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 2.92 - 2.81 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (q, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.91 (d, 2H), 1.01 (d, 6H).; LCMS: 442.3 $[M+H]^+$.

[0848] 실시예 105: 1-[(2-클로로-4-메톡시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레

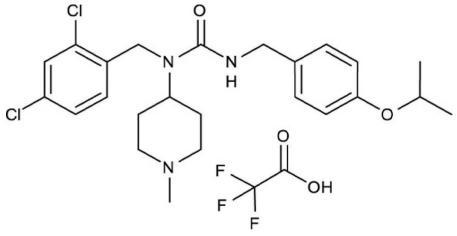
아; 트리플루오로아세트산 (105)



[0849]

[0850] N-[(2-클로로-4-메톡시페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 ((2-클로로-4-메톡시페닐)메탄아민을 사용하여 중간체 6과 유사하게 제조됨) 및 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠을 사용하여 화합물을 GP B와 유사하게 제조했다. 수율: 78%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 13.05 (bs, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.79 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.91 (d, 2H), 1.01 (d, 6H).; LCMS: 474.3 $[M+H]^+$.

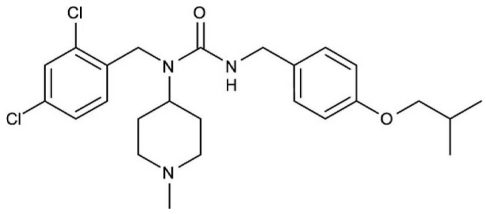
[0851] 실시예 106: 1-[(2,4-디클로로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (106)



[0852]

[0853] N-[(2,4-디클로로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 ((2,4-디클로로페닐)메탄아민을 사용하여 중간체 6과 유사하게 제조됨) 및 1-(이소시아네이토메틸)-4-(프로판-2-일옥시)벤젠을 사용하여 화합물을 GP B와 유사하게 제조했다. 수율: 78%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.28 (bs, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 4.77 (ddd, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 3.61 (d, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.25 - 2.08 (m, 2H), 1.92 (d, 2H), 1.32 (d, 6H).; LCMS: 463.9 $[M+H]^+$.

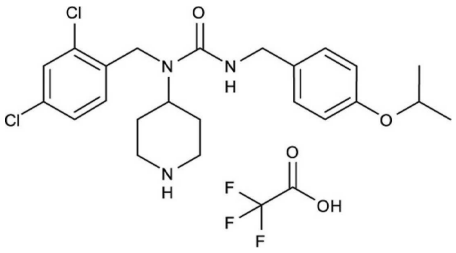
[0854] 실시예 107: 1-[(2,4-디클로로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아 (107)



[0855]

[0856] N-[(2,4-디클로로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 ((2,4-디클로로페닐)메탄아민을 사용하여 중간체 6과 유사하게 제조됨) 및 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠을 사용하여 화합물을 GP B와 유사하게 제조했다. 수율: 68%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.36 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.84 - 6.77 (m, 2H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 3H), 4.31 (d, 2H), 3.69 (d, 2H), 2.91 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.23 - 1.96 (m, 3H), 1.78 - 1.61 (m, 4H), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 6H).; LCMS: 478.0 $[M+H]^+$.

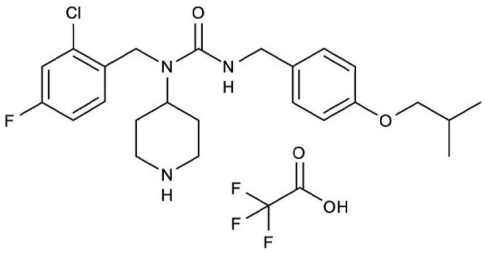
[0857] 실시예 108: 1-[(2,4-디클로로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (108)



[0858]

[0859] N-[(2,4-디클로로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 ((2,4-디클로로페닐)메탄아민을 사용하여 중간체 6과 유사하게 제조됨) 및 1-(이소시아네이토메틸)-4-(프로판-2-일옥시)벤젠을 사용하여 화합물을 실시예 4 (1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-(피페리딘-4-일)우레아)와 유사하게 제조했다. 수율: 61%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.48 (bs, 1H), 9.03 (bs, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 4.75 - 4.60 (m, 1H), 4.52 (dq, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.41 (d, 2H), 3.06 - 2.87 (m, 2H), 2.04 - 1.87 (m, 4H), 1.32 (d, 6H).; LCMS: 450.2 $[M+H]^{+}$.

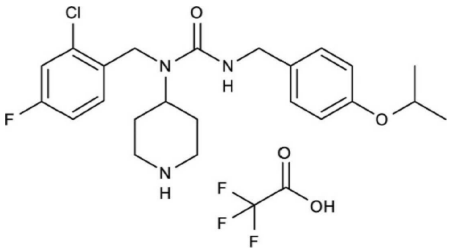
[0860] 실시예 109: 1-[(2-클로로-4-플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-(피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (109)



[0861]

[0862] N-[(2-클로로-4-플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 ((2-클로로-4-플루오로페닐)메탄아민을 사용하여 중간체 6과 유사하게 제조됨)을 사용하여 화합물을 실시예 4 (1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-(피페리딘-4-일)우레아)와 유사하게 제조했다. 수율: 45%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.44 (bs, 1H), 9.08 (bs, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.94 (td, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 2H), 4.80 - 4.63 (m, 1H), 4.60 - 4.45 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.54 - 3.38 (m, 2H), 3.10 - 2.92 (m, 2H), 2.07 (dt, 1H), 2.04 - 1.73 (m, 4H), 1.02 (d, 6H).; LCMS: 448.3 $[M+H]^{+}$.

[0863] 실시예 110: 1-[(2-클로로-4-플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (110)

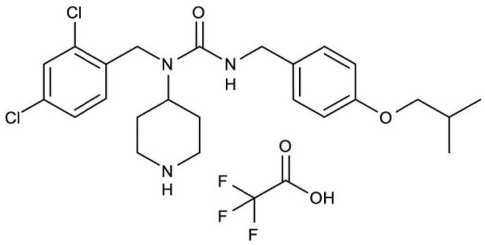


[0864]

[0865] N-[(2-클로로-4-플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 ((2-클로로-4-플루오로페닐)메탄아민을 사용하여 중간체 6과 유사하게 제조됨) 및 1-(이소시아네이토메틸)-4-(프로판-2-일옥시)벤젠을 사용하여 화합물을 실시예 4 (1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-(피페리딘-4-일)우레아)와 유사하게 제조했다. 수율: 60%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.57 (bs, 1H), 9.10 (bs, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.94 (td, 1H), 6.79 (d, 2H), 4.76 - 4.61 (m, 1H), 4.59 - 4.44 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.42 (d, 2H), 3.02 - 2.85 (m, 2H), 2.07 - 1.84 (m, 4H), 1.32 (d, 6H).; LCMS: 434.3 $[M+H]^{+}$.

[0866] 실시예 111: 1-[(2,4-디클로로페닐)메틸]-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-(피페리딘-4-일)우레아; 트리플

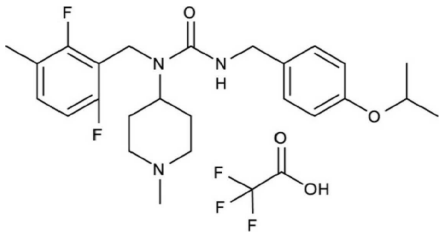
루오로아세트산 (111)



[0867]

[0868] N-[(2,4-디클로로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 ((2,4-디클로로페닐)메탄아민을 사용하여 중간체 6과 유사하게 제조됨)을 사용하여 화합물을 실시예 4 (1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1-(피페리딘-4-일)우레아)와 유사하게 제조했다. 수율: 40%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.51 (bs, 1H), 9.11 (bs, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.84 - 6.77 (m, 2H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.54 - 3.35 (m, 2H), 3.10 - 2.90 (m, 2H), 2.07 (dt, 1H), 2.00 - 1.73 (m, 4H), 1.02 (d, 6H).; LCMS: 464.2 $[M+H]^+$.

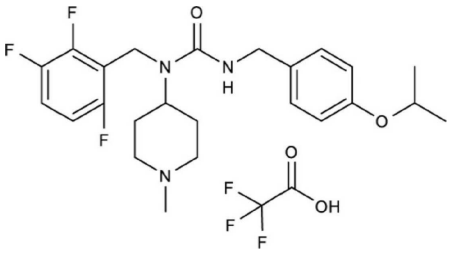
[0869] 실시예 112 (비교): 1-[(2,6-디플루오로-3-메틸페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (112)



[0870]

[0871] N-[(2,6-디플루오로-3-메틸페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 ((2,6-디플루오로-3-메틸페닐)메탄아민을 사용하여 중간체 6 (N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민)과 유사하게 제조됨) 및 1-(이소시아네이토메틸)-4-(프로판-2-일옥시)벤젠을 사용하여 화합물을 GP B와 유사하게 제조했다. 수율: 57%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.45 (bs, 1H), 7.19 - 7.06 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.88 - 6.71 (m, 3H), 5.06 (s, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.62 (d, 2H), 2.90 - 2.70 (m, 5H), 2.31 (qd, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.94 (d, 2H), 1.32 (d, 6H).; LCMS: 446.3 $[M+H]^+$.

[0872] 실시예 113 (비교): 1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}-1-[(2,3,6-트리플루오로페닐)메틸]우레아; 트리플루오로아세트산 (113)

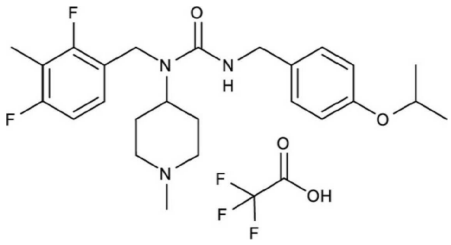


[0873]

[0874] 1-메틸-N-[(2,3,6-트리플루오로페닐)메틸]피페리딘-4-아민 ((2,3,6-트리플루오로페닐)메탄아민을 사용하여 중간체 6 (N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민)과 유사하게 제조됨) 및 1-(이소시아네이토메틸)-4-(프로판-2-일옥시)벤젠을 사용하여 화합물을 GP B와 유사하게 제조했다. 수율: 58%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.69 (bs, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.89 - 6.76 (m, 3H), 4.91 (s, 1H), 4.65 - 4.48 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.62 (d, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 5H), 2.47 - 2.27 (m, 2H), 1.96 (d, 2H), 1.33 (d, 6H).; LCMS: 450.3 $[M+H]^+$.

[0875] 실시예 114:

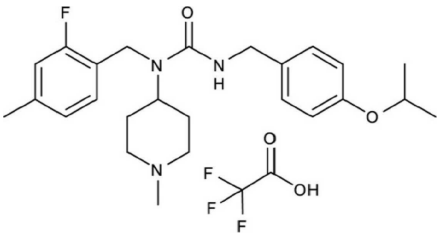
1-[(2,4-디플루오로-3-메틸페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (114)



[0876]

[0877] N-[(2,4-디플루오로-3-메틸페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 ((2,4-디플루오로-3-메틸페닐)메탄아민을 사용하여 중간체 6과 유사하게 제조됨) 및 1-(이소시아네이토메틸)-4-(프로판-2-일옥시)벤젠을 사용하여 화합물을 GP B와 유사하게 제조했다. 수율: 55%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.39 (bs, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.93 (q, 1H), 6.84 - 6.74 (m, 3H), 4.83 - 4.69 (m, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 1H), 4.51 (hept, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.61 (d, 2H), 2.95 - 2.75 (m, 5H), 2.28 - 2.11 (m, 5H), 1.92 (d, 2H), 1.32 (d, 6H).; LCMS: 446.3 $[M+H]^+$.

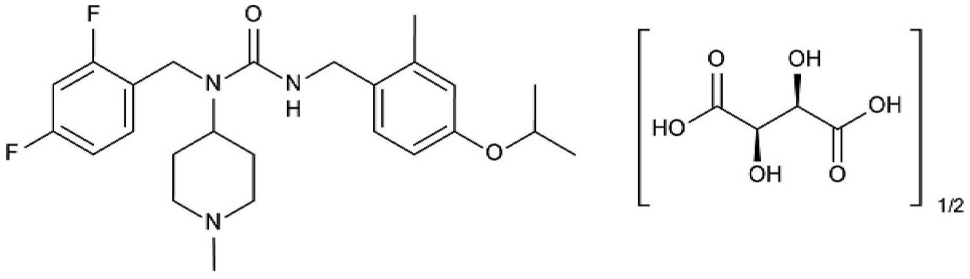
[0878] 실시예 115: 1-[(2-플루오로-4-메틸페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (115)



[0879]

[0880] N-[(2-플루오로-4-메틸페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 ((2-플루오로-4-메틸페닐)메탄아민을 사용하여 중간체 6과 유사하게 제조됨) 및 1-(이소시아네이토메틸)-4-(프로판-2-일옥시)벤젠을 사용하여 화합물을 GP B와 유사하게 제조했다. 수율: 59%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.15 (bs, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 3H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 6.82 - 6.74 (m, 2H), 4.85 - 4.70 (m, 2H), 4.53 - 4.47 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.62 (d, 2H), 2.95 - 2.76 (m, 5H), 2.33 (s, 3H), 2.27 - 2.10 (m, 2H), 1.94 (d, 2H), 1.32 (d, 6H).; LCMS: 428.3 $[M+H]^+$.

[0881] 실시예 116: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[2-메틸-4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 헤미타르트레이트 (116)



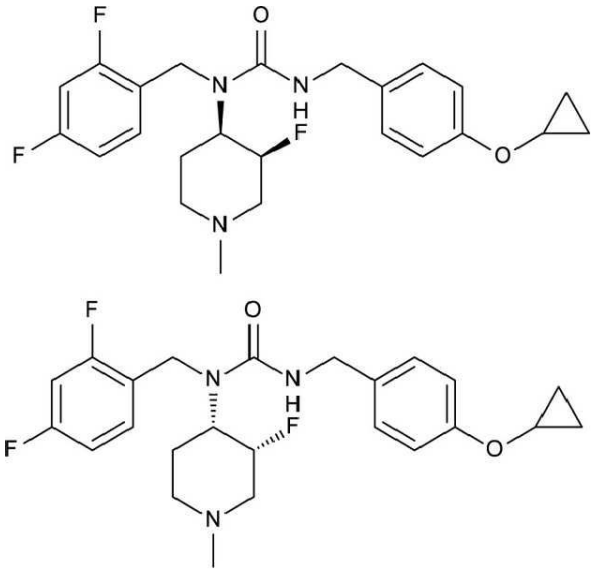
[0882]

[0883] 4-하이드록시-2-메틸-벤조니트릴 (1011 mg, 7.2 mmol), 포타슘 카르보네이트 (18.0 mmol, 2.49 g), 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (0.5 mmol, 190 mg), 2-아이오도프로판 (18 mmol, 1.82 ml) 및 DMF (5.0 ml)를 70 ℃에서 3 시간 동안 교반한 다음 0.5M NaOH 및 디에틸 에테르 사이에 분배시켰다. 유기상을 물로 수차례 세척한 다음, 건조시키고 증발시켜 중간체 니트릴 (1.34 g)을 수득했다. 이를 환류하는 테트라하이드로퓨란 (6 ml) 중의 리튬 알루미늄하이드라이드 (14.4 mmol, 552 mg)를 사용하여 1 시간 동안 환원시키고, 워크업하고, 중간체 벤질 아민 (1.29 g, 7.2 mmol, 100 % 수율)을 수득했다. 이 물질을 디클로로메탄 (10 ml)에 용해시키고, 피리딘 (14.4

mmol, 1.20 ml)을 첨가하고 이어서 얼음조에서 디클로로메탄 (4.0 ml)에 용해된 페닐 클로로포르메이트 (9.4 mmol, 1.22 ml)를 적가하고, 혼합물을 30 분 교반한 다음, 디클로로메탄 및 1M HCl 사이에 분배시키고, 유기상을 분리하고, 건조시키고 증발시켜 페닐 N-{[2-메틸-4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}카르바메이트 (2.39 g, 100 % 수율)를 오일로 수득했고 이는 천천히 결정화된다.

[0884] N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (2.24 mmol, 539 mg), 페닐 N-{[2-메틸-4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}카르바메이트 (750 mg, 2.51 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (4.5 mmol, 625 mg)를 톨루엔 (5.0 ml)에 현탁시켰다. 혼합물을 70 ℃에서 20 시간 동안 교반한 다음, 톨루엔 및 0.5 M NaOH 사이에 분배시키고, 유기상을 분리하고, 농축키시고, 미정제물을 에틸 아세테이트 중 5-50 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 순수한 분획을 수득했다. 이들 분획을 수집하고 증발시키고 잔류물을 디에틸 에테르 (10.0 ml)에서 20 분 교반하여 임의의 실리카를 침전시키고, 현탁액을 여과하고, 투명한 여과액을 증발시켜 표제 화합물을 유리 염기(703 mg, 1.57 mmol, 70 % 수율)로서 수득했다. 이 물질 (667 mg, 1.497 mmol) 및 L-(+)-타르타르산 (0.7485 mmol, 113 mg)을 메탄올 (4 ml)에 용해시키고, 용매를 증발로 제거하고 잔류물을 2-프로판올 (4 ml)에서 교반하고 초음파조에서 처리했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 진공 (0.5-1.0 mbar)에서 20 시간 동안 처리하고 표제 화합물 (840 mg, 100 % 수율)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.05 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.02 (t, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 3H), 4.31 (s, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.76 (d, 2H), 1.10 (d, 6H); LC-MS: 446.3 $[M+H]^+$.

[0885] 실시예 117: 1-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]-3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(3S,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일]우레아 및 1-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]-3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(3R,4S)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일]우레아 (117)

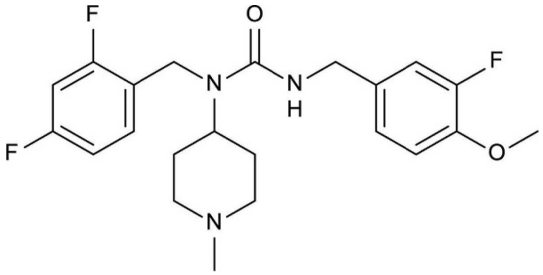


[0886]

[0887] tert-부틸 3-플루오로-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (3.0 g, 13.12 mmol), 디클로로메탄 (15 ml), 2,4-디플루오로벤질 아민 (13.8 mmol, 2.04 g) 및 아세트산 (300 µl)을 10 분 동안 교반하고 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (22.3 mmol, 4.87 g)를 첨가했다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음, 0.5 M NaOH 및 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고, 건조시키고, 용매를 제거했다. 미정제물을 석유 에테르 중 30-50 % 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물의 순수한 분획을 수득했다. 이들 분획을 수집하고, 증발시키고, 잔류물을 EtOAc/석유 에테르로부터 재결정화하여 tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (라세미 시스 화합물, 2.394 g, 53% 수율)를 수득했다. 이 시스 화합물 (183 mg, 0.53 mmol), 페닐 N-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]카르바메이트 (150 mg, 0.53 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (1.0 mmol, 138 mg)를 톨루엔 (1.0 ml)에 현탁시켰다. 혼합물을 70 ℃에서 14 시간 동안 교반한 다음, 톨루엔 및 0.5 M NaOH 사이에 분배시키고, 유기상을 분리하고, 물로 세척하고, 건조시킨 다음 농축시켰다. 미정제물을 석유 에테르 중 30-50 % 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 보호된 우레아 중간체를 수득했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 (2.0 ml) 및 트리플루오로아세트산 (2.0 ml)에서 30 분

동안 교반하고, 이후 이를 증발시키고 디클로로메탄 및 1 M NaOH 사이의 분배에 의해 유리 염기화시켰다. 유기상의 증발 후의 잔류물을 에틸 아세테이트 중 10-100 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 (156 mg, 0.36 mmol, 68 % 수율)를 수득했다. 이 물질 (149 mg, 0.34 mmol), 포름알데하이드 (1.08 mmol, 81 μl) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.1 mmol, 241 mg)를 테트라하이드로퓨란 (3.0 ml)에서 2 시간 동안 교반한 다음, 에테르 및 1 M NaOH 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고, 건조시키고, 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중 10-50 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (110 mg, 0.246 mmol, 72 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.19 (q, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.86 - 6.74 (m, 2H), 4.93 (d, 1H), 4.73 - 4.44 (m, 4H), 4.30 (d, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.24 (t, 1H), 3.05 (d, 1H), 2.59 - 2.14 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.63 (d, 1H), 0.81 - 0.69 (m, 4H); LC-MS: 448.3 $[M+H]^+$.

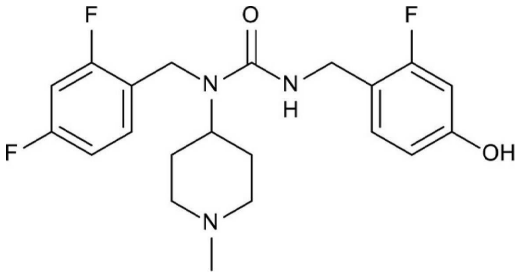
[0888] 실시예 118: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(3-플루오로-4-메톡시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아 (118)

[0889] 

[0890] 3-플루오로-4-메톡시벤조산 (975 mg, 5.73 mmol), 디클로로메탄 (5.0 ml), DMF (20 μl), 및 옥살릴 클로라이드 (17 mmol, 1.45 ml)를 1 시간 환류시키고, 휘발성 물질을 제거하고, 고체가 용해될 때까지 잔류물을 암모늄 하이드록사이드 (28 % 용액, 4 ml) 및 에탄올 (4 ml)에서 교반했다. 용액을 농축시키고 고체를 침전시키고, 고체를 여과로 수집하고 중간체 카르복스아미드 (713 mg, 4.21 mmol, 74 % 수율)를 수득했다. 이 물질 (705 mg, 4.16 mmol)을 1 시간 동안 환류하는 테트라하이드로퓨란 (5 ml) 중의 리튬 알루미늄하이드라이드 (2 당량, 8.3 mmol, 323 mg)를 사용하여 환원시키고, 이후 반응물을 2 M NaOH로 퀀칭하고 디에틸 에테르로 추출하고, 유기상을 수집하고 1 M HCl로 추출하고, 수성상을 분리하고 5 M NaOH로 염기성으로 만든 다음, 디에틸 에테르로 추출하고 유기상을 수집하고, 건조시키고 증발시켜 미정제 3-플루오로-4-메톡시-벤질아민 (495 mg, 3.19 mmol, 77 % 수율)을 수득했다. 이 물질을 디클로로메탄 (2 ml)에 용해시키고, 피리딘 (4.5 mmol, 360 μl)을 첨가하고 이어서 얼음조에서 디클로로메탄 (2.0 ml)에 용해된 페닐 클로로포르메이트 (3.5 mmol, 455 μl)를 적가하고, 혼합물을 30 분 교반한 다음, 디클로로메탄 및 0.5 M HCl 사이에 분배시키고, 유기상을 분리하고, 건조시키고, 증발시키고, 잔류물을 에탄올/물로부터 결정화하여 페닐 N-[(3-플루오로-4-메톡시페닐)메틸]카르바메이트 (357 mg, 1.3 mmol, 41 % 수율)를 수득했다.

[0891] N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (0.5 mmol, 95 %, 127 mg), 페닐 N-[(3-플루오로-4-메톡시페닐)메틸]카르바메이트 (152 mg, 0.55 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (1.0 mmol, 139 mg)를 톨루엔 (2.0 ml)에 현탁시켰다. 혼합물을 70 ℃에서 16 시간 동안 교반한 다음, 톨루엔 및 0.5 M NaOH 사이에 분배시키고, 유기상을 분리하고, 농축시키고, 생성물을 석유 에테르 중 에틸 아세테이트 중 5-100 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 분획을 수득하고, 이를 수집하고, 증발시키고, 잔류물을 에테르 (5.0 ml)에서 20 분 교반하여 임의의 실리카를 침전시키고, 현탁액을 여과하고, 투명한 여과액을 증발시켜 표제 화합물 (123 mg, 0.292 mmol, 58 % 수율)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.21 (q, 1H), 6.94 - 6.74 (m, 5H), 4.61 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 4.31 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.91 (d, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.24 - 1.86 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 4H); LC-MS: 422.2 $[M+H]^+$.

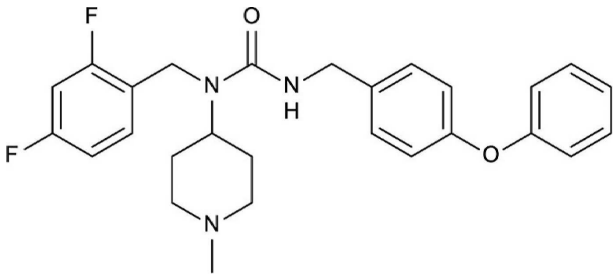
[0892] 실시예 119: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2-플루오로-4-하이드록시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아 (119)



[0893]

[0894] N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (0.42 mmol, 108 mg), 페닐 N-({4-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-2-플루오로페닐}메틸)카르바메이트 (0.42 mmol, 160 mg) 및 포타슘 카르보네이트 (0.7 mmol, 100 mg)를 톨루엔 (1.5 ml)에서 60 ℃에서 20 시간 동안 교반한 다음, 톨루엔 및 물 사이에 분배시키고, 유기상을 분리하고, 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중 5-100 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 분획을 수득하고, 이를 수집하고 증발시키고, 잔류물을 에테르에서 20 분 교반하여 임의의 실리카를 침전시키고, 현탁액을 여과하고, 투명한 여과액을 증발시켜 중간체 실릴화 화합물 (91 mg, 0.174 mmol, 41 % 수율)을 수득했다. 이 물질을 테트라하이드로퓨란 (1 ml)에 용해시키고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (테트라하이드로퓨란 중 1 M 용액, 1.0 mmol, 1.0 ml)를 첨가하고, 혼합물을 4 시간 동안 교반한 다음 농축시키고 pH 10-11에서 포화 포타슘 카르보네이트, 물 및 디에틸 에테르 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 건조시키고 증발시켜 미정제물을 수득하고 에틸 아세테이트 중 5-100 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 분획을 수득하고, 이를 증발시키고 잔류물을 디에틸 에테르/EtOAc에서 20 분 교반하여 임의의 실리카를 침전시키고, 현탁액을 여과하고, 투명한 여과액을 증발시켜 표제 화합물 (40 mg, 0.098 mmol, 56 % 수율)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.13 (q, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.84 - 6.73 (m, 2H), 6.46 - 6.37 (m, 2H), 4.74 (t, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.30 (d, 2H), 4.29 - 4.18 (m, 1H) 2.92 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.81 - 1.63 (m, 4H); LC-MS: 408.2 $[M+H]^{+}$.

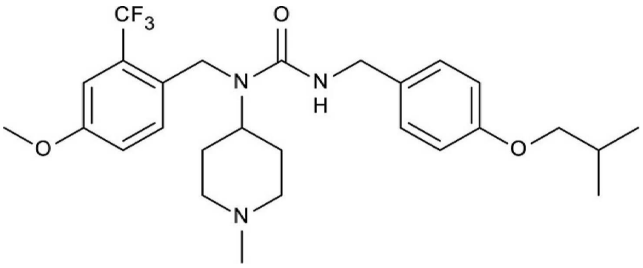
[0895] 실시예 120: 3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1-[(4-페녹시페닐)메틸]우레아 (120)



[0896]

[0897] p-(페녹시)-벤질아민 (2.88 mmol, 575 mg) 및 피리딘 (8.3 mmol, 670 μl)을 디클로로메탄 (5 ml)에 용해시키고 디클로로메탄 (3 ml) 중의 트리포스겐 (1.152 mmol, 342 mg)의 빙냉 용액에 적가했다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄 및 1 M 황산 사이에 분배시키고, 유기상을 분리하고, 건조시키고 증발시켜 미정제 1-(이소시아네이토메틸)-4-페녹시벤젠 (0.5 g)을 수득했고 이를 다음 단계에서 사용했다. N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (0.66 mmol, 167 mg)을 디클로로메탄 (2 ml)에 용해시키고 1-(이소시아네이토메틸)-4-페녹시벤젠 (300 mg, 1.3 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 18 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 중 0-30 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 잔류물을 수득했다. 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가하고 용액을 여과하여 임의의 고체를 제거했다. 투명한 용액을 증발시키고 182 mg을 수득했다. 이 물질을 헥산에서 트리투레이션하고 표제 화합물 (152 mg, 49 % 수율)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.33 (t, 2H), 7.22 (q, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 3H), 6.98 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.86 - 6.76 (m, 2H), 4.64 (t, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 5H), 3.03 (d, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.33 - 2.17 (m, 2H), 1.87 (d, 2H), 1.75 (m, 2H), LC-MS: 466.3 $[M+H]^{+}$.

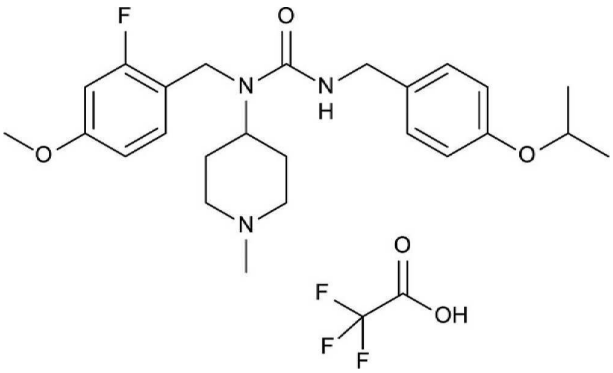
[0898] 실시예 121: 3-{[4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아 (121)



[0899]

[0900] N-메틸-4-피페리돈 (5.0 mmol, 583 mg)을 에탄올 (5.0 ml)에 용해시키고 [4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)페닐]메탄아민 (5.0 mmol, 1026 mg)에 이어서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (2.0 당량, 10.0 mmol, 2.2 g)를 첨가했다. 혼합물을 20 ℃에서 3 시간 동안 교반한 다음, 농축시키고 디에틸 에테르 및 수성 0.5 M NaOH 사이에 분배시키고, 유기상을 수집하고 수성 2 M HCl로 추출하고, 수성상을 분리하고 5 M NaOH로 염기성으로 만든 다음, 디에틸 에테르로 추출했다. 유기상을 수집하고 농축시키고 N-{[4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-메틸피페리딘-4-아민 (1.466 g, 96 % 수율)을 수득했다. 이 물질 (150 mg, 0.496 mmol)을 디클로로메탄 (2 ml)에 용해시키고 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠 (0.595 mmol, 123 mg)을 첨가했다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 잔류물을 석유 에테르 중 에틸 아세테이트 중 0-30 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (164 mg, 65 % 수율)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.36 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.78 (d, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.47 - 4.33 (m, 2H), 4.29 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (d, 2H), 2.89 (d, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.16 - 1.94 (m, 3H), 1.79 - 1.59 (m, 4H), 1.01 (d, 6H); LC-MS: 508.4 $[M+H]^+$.

[0901] 실시예 122: 1-[(2-플루오로-4-메톡시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸} 우레아; 트리플루오로아세트산 (122)

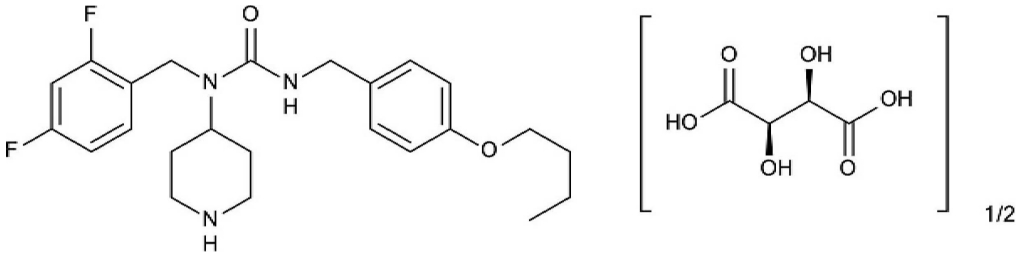


[0902]

[0903] (2-플루오로-4-메톡시페닐)메탄아민 하이드로클로라이드 (1.0 g, 5.2 mmol)를 디에틸 에테르 및 0.5 M NaOH 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고, 건조시키고, 증발시켜 (2-플루오로-4-메톡시페닐)메탄아민을 유리 염기 (699 mg, 4.50 mmol)로 수득했다. 이 물질에 N-메틸-4-피페리돈 (5.0 mmol, 583 mg), 에탄올 (5.0 ml) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (9.0 mmol, 1.97 g)를 첨가하고 혼합물을 20 ℃에서 18 시간 동안 교반한 다음, 디에틸 에테르 및 수성 0.5 M NaOH 사이에 분배시키고, 유기상을 분리하고 수성 2 M HCl로 추출하고, 수성상을 분리하고 5 M NaOH로 염기성으로 만든 다음 디에틸 에테르로 추출했다. 유기상을 분리하고, 농축시키고 N-[(2-플루오로-4-메톡시페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (1.059 g, 93 % 수율)을 수득했다. 이 화합물 (132 mg, 0.497 mmol)을 디클로로메탄 (2 ml)에 용해시키고 1-(이소시아네이토메틸)-4-(프로판-2-일옥시)벤젠 (0.596 mmol, 114 mg)을 첨가했다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 중 0-30 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 분획을 수득했다. 이들 분획을 조합하고 증발시켰다. 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가하고 용액을 여과하여 고체를 제거했다. 투명한 용액을 증발시키고 원하는 화합물을 유리 염기 (135.7 mg, 61 % 수율)로서 수득했다. 이 물질 (41 mg, 0.0924 mmol)을 디옥산 (1.0 ml)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (디옥산 중 1 M 용액, 1.1 당량, 0.102 mmol, 102 µl)을 첨가하고, 혼합물을 동결 건조시켜 표제 화합물 (49 mg)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 3H), 6.74 (dd, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.25 - 4.13 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.97 (d, 2H), 2.71 (d, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.71 (d,

2H), 1.24 (d, 6H); LC-MS: 444.3 $[M+H]^+$.

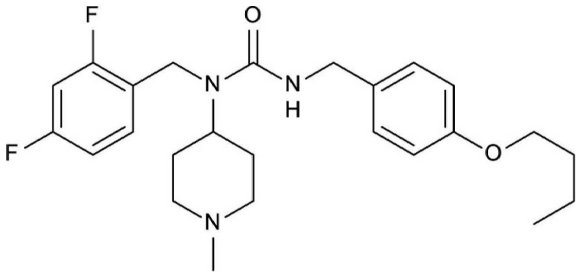
[0904] 실시예 123: 3-[(4-부톡시페닐)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)우레아; 헤미타르트레이트 (123)



[0905]

[0906] tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (1.00 g, 3.06 mmol)를 디클로로메탄 (10 ml)에 용해시키고 디클로로메탄 (2 ml)에 용해된 1-부톡시-4-(이소시아네이토메틸)벤젠 (735 mg, 3.4 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 18 시간 동안 교반한 다음, 증발시키고, 잔류물을 석유 에테르 중 30-50 % 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 (1.63 g)를 수득했다. 이 물질을 디클로로메탄 (6 ml) 및 트리플루오로아세트산 (4 ml)에서 20 분 동안 교반한 다음, 증발시키고 EtOAc 및 0.5 M NaOH 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 증발시키고, 잔류물을 헥산/EtOAc로부터 결정화하고, 고체를 단리하고 에테르에서 트리투레이션하고 3-[(4-부톡시페닐)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)우레아 (765 mg, 58 % 수율)를 수득했다. 이 물질 (71.8 mg, 0.166 mmol)을 2 -프로판올 (1 ml)에 용해시키고 L-(+)-타르타르산 (에탄올 중 2 M 용액, 1.1 당량, 0.0915 mmol, 229 µl)을 첨가했다. 1 분 후에 침전물이 형성되었고, 현탁액을 20 분 교반한 다음 여과하고 건조시켜 표제 화합물 (62.9 mg, 0.124 mmol, 75 % 수율)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.21 (q, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.98- 6.85 (m, 2H), 6.82 (d, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.36-4.21 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.39 (d, 2H), 2.99 (m, 2H), 1.97-1.79 (m, 4H), 1.74 (p, 2H), 1.50 (sext, 2H), 0.98 (t, 3H); LC-MS: 432.3 $[M+H]^+$.

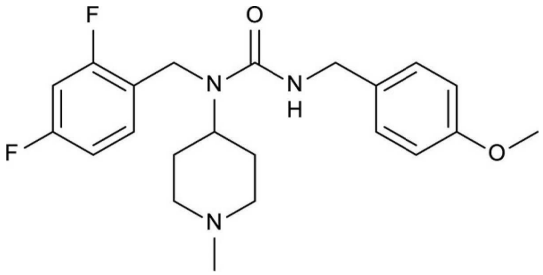
[0907] 실시예 124: 3-[(4-부톡시페닐)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아 (124)



[0908]

[0909] 3-[(4-부톡시페닐)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)우레아 (200 mg, 0.463 mmol)를 테트라하이드로퓨란 (3.0 ml)에 용해시키고 포름알데하이드 (1.16 mmol, 87 µl)에 이어서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.16 mmol, 254 mg)를 첨가했다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 디에틸 에테르 및 0.5 M NaOH 사이에 분배시키고, 유기상을 증발시키고, 잔류물을 디에틸 에테르에 현탁시켰다. 여과하여 166 mg을 수득하고 이를 에탄올/물로부터 결정화하고 표제 화합물 (108 mg, 52 % 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.21 (q, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.85 - 6.73 (m, 4H), 4.53 (t, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (d, 2H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 3.93 (t, 2H), 2.88 (d, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 6H), 1.48 (h, 2H), 0.97 (t, 3H); LC-MS: 446.3 $[M+H]^+$.

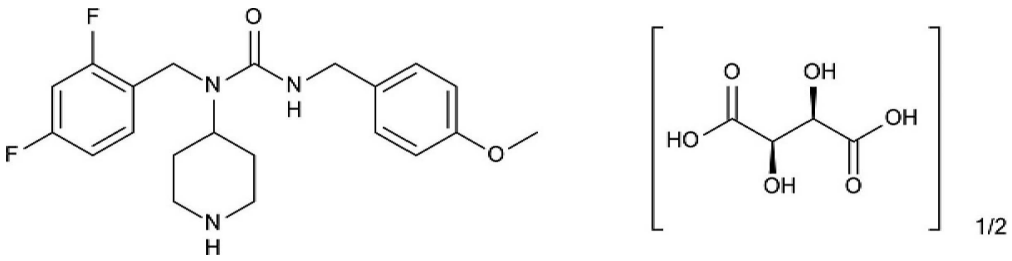
[0910] 실시예 125: 3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아 (125)



[0911]

[0912] 디클로로메탄 (1 ml) 중의 1-메톡시-4-(이소시아네이토메틸)벤젠 (172 mg 1,03 mmol)의 용액을 디클로로메탄 (2 ml) 중의 N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (중간체 2, 200 mg, 0.79 mmol)에 첨가했다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음, 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중 0-25 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (192 mg, 60 % 수율)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.85 - 6.73 (m, 4H), 4.55 (t, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (d, 2H), 4.32 - 4.21 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.89 (d, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 4H); LC-MS: 403.9 $[M+H]^+$.

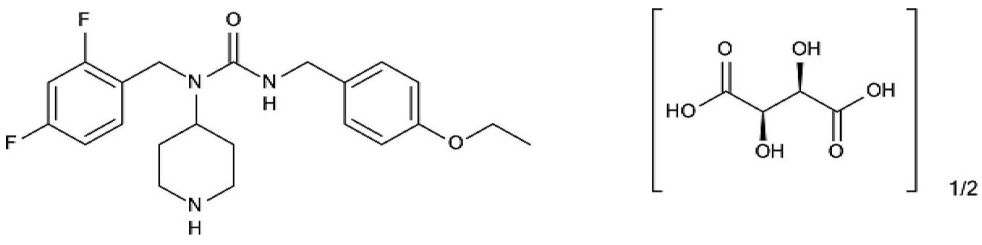
[0913] 실시예 126: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)우레아; 헤미타르트레이트 (126)



[0914]

[0915] tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.873 mmol)를 디클로로메탄 (2 ml)에 용해시키고 디클로로메탄 (1 ml)에 용해된 1-메톡시-4-(이소시아네이토메틸)벤젠 (190 mg, 1.14 mmol)에 첨가했다. 혼합물을 증발시키고 석유 에테르 중 50 % 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 (387 mg)를 수득했다. 이 물질을 디클로로메탄 (2 ml) 및 트리플루오로아세트산 (1 ml)에서 1 시간 동안 교반한 다음, 증발시키고 디에틸 에테르/EtOAc 및 0.5 M NaOH 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 증발시키고, 잔류물을 디에틸 에테르/헥산으로부터 결정화하고 표제 화합물을 유리 염기 (195 mg, 0.46 mmol, 53 % 수율)로서 수득했다. 이 물질 (163 mg, 0.418 mmol)을 2-프로판올 (3 ml)에 용해시키고 L -(+)-타르타르산 (에탄올 중 0.4 M 용액, 1.1 당량, 0.23 mmol, 575 μl)을 적가했고 이는 결정화를 야기했다. 결정을 여과에 의해 단리한 다음 MeOH/에탄올로부터 재결정화하여 표제 화합물 (130 mg, 유리 염기로부터 67 % 수율)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.21 (q, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.98- 6.86 (m, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.34-4.23 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.38 (d, 2H), 2.98 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 4H); LC-MS: 390.2 $[M+H]^+$.

[0916] 실시예 127: 3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(4-에톡시페닐)메틸]-3-(피페리딘-4-일)우레아; 헤미타르트레이트 (127)

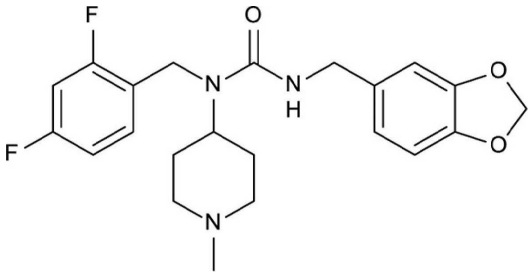


[0917]

[0918] tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1, 331 mg, 1.01 mmol)를

디클로로메탄 (2 ml)에 용해시키고, 디클로로메탄 (1 ml)에 용해된 1-에톡시-4-(이소시아네이토메틸)벤젠 (265 mg, 1.30 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 20 분 교반한 다음, 0.5 M NaOH 및 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기상을 증발시키고, 잔류물을 석유 에테르 중 30-50 % 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 (365 mg, 0.90 mmol, 89 % 수율)를 수득했다. 이 물질을 디클로로메탄 (2 ml) 및 트리플루오로아세트산 (1 ml)에서 20 분 동안 교반하고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 에테르 및 0.5 M NaOH 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 건조시키고 증발시키고, 잔류물을 EtOAc/헥산 다음 MeOH/물로부터 결정화하고 107 mg (0.26 mmol, 29 % 수율)을 수득했다. 이 물질을 2-프로판올 (1.0 ml)에 용해시키고 에탄올 (0.4 M, 1.1 당량, 0.146 mmol, 365 µl) 중의 L-(+)-타르타르산의 용액을 첨가했다. 결정을 여과에 의해 단리하고, 건조시키고, 표제 화합물 (119 mg, 0.248 mmol, 96 % 수율, 출발 물질로부터의 총 수율은 25 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.21 (q, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.98- 6.86 (m, 2H), 6.82 (d, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.34-4.23 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.00 (q, 2H), 3.38 (d, 2H), 2.98 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 4H), 1.37 (t, 3H); LC-MS: 404.2 $[M+H]^+$.

[0919] 실시예 128: 3-[(2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아 (128)

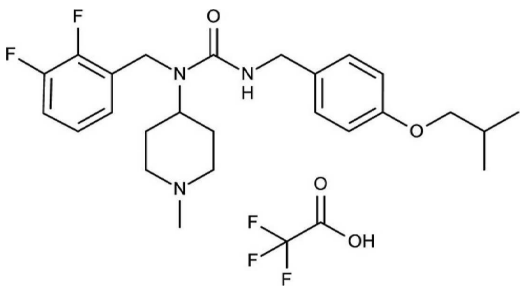


[0920]

[0921] 디에틸 에테르 (15 ml) 중의 2H-1,3-벤조디옥솔-5-카르보니트릴 (1.73 g, 11.75 mmol)을 디에틸 에테르 (15 ml) 중의 리튬 알루미늄하이드라이드 (55.2 mmol 하이드라이드, 13.8 mmol, 525 mg)의 혼합물에 일부분씩 첨가했다. 혼합물을 2 시간 동안 환류시킨 다음, 냉각시키고 워크업하고 (H_2O, 15 % NaOH, 3 x H_2O) 미정제 벤질 아민 (1.77 g, 정량적)을 수득했다. 이 아민 (1.0 g, 6.6 mmol) 및 피리딘 (1.1 당량, 17.6 mmol, 1.43 ml)을 디클로로메탄 (5.0 ml)에 용해시키고 디클로로메탄 (5.0 ml) 중의 트리포스겐 (2.7 mmol, 801 mg,)의 빙냉 혼합물에 적가했다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음, 차가운 0.5 M 황산 및 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고, 건조시키고 증발시켜 미정제 5-(이소시아네이토메틸)-2H-1,3-벤조디옥솔 (1.08 g, 92 % 수율)을 수득했다.

[0922] N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (250 mg, 1.01 mmol)을 디클로로메탄 (1 ml)에 용해시키고 디클로로메탄 (1 ml) 중의 5-(이소시아네이토메틸)-2H-1,3-벤조디옥솔 (215 mg, 1.21 mmol)을 한 번에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음 메탄올로 용리하는 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (275 mg, 66 % 수율)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.21 (q, 1H), 6.87 - 6.73 (m, 2H), 6.73 - 6.59 (m, 3H), 5.92 (s, 2H), 4.57 (t, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.26 (m, 1H), 2.88 (d, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 4H); LC-MS: 418.2 $[M+H]^+$.

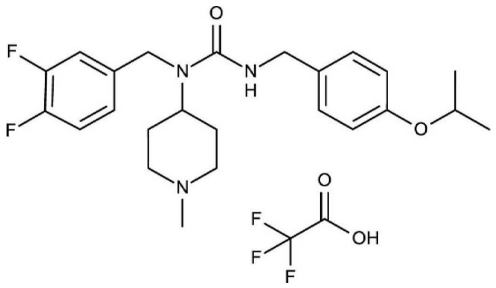
[0923] 실시예 129 (비교): 1-[(2,3-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (129)



[0924]

[0925] N-[(2,3-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 ((2,3-디플루오로페닐)메탄아민을 사용하여 중간체 6과 유사하게 제조됨) 및 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠을 사용하여 화합물을 GP B와 유사하게 제조했다. 수율: 87%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.10 - 6.97 (m, 4H), 6.91 (t, 1H), 6.76 (d, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.61 (dt, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.66 (d, 2H), 3.49 (d, 2H), 2.92 - 2.77 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.20 - 1.96 (m, 3H), 1.87 (d, 2H), 0.99 (d, 6H).; LCMS: 446.3 $[M+H]^{+}$.

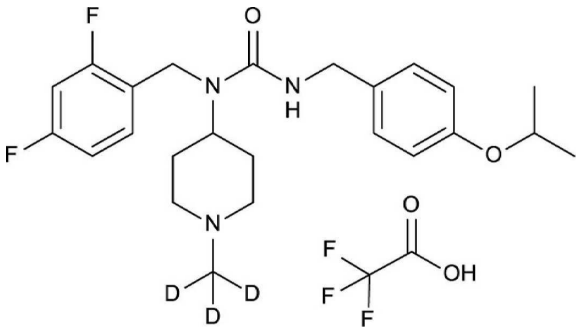
[0926] 실시예 130: 1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산(130)



[0927]

[0928] N-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 ((3,4-디플루오로페닐)메탄아민을 사용하여 중간체 6과 유사하제 제조됨) 및 1-(이소시아네이토메틸)-4-(프로판-2-일옥시)벤젠을 사용하여 화합물을 GP B와 유사하게 제조했다. 수율: 82%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.15 - 7.05 (m, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 3H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.81 - 6.75 (m, 2H), 4.72 (ddt, 2H), 4.50 (p, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.56 (d, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.18 (qd, 2H), 1.89 (d, 2H), 1.31 (d, 6H).; LCMS: 432.3 $[M+H]^{+}$.

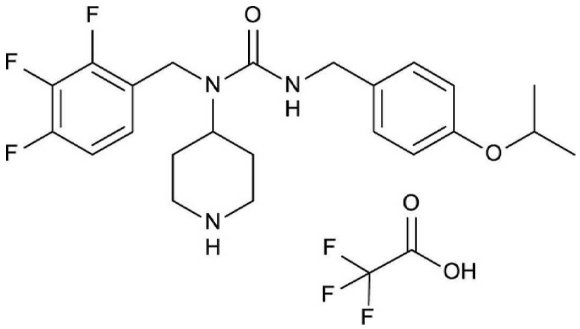
[0929] 실시예 131: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[1-($^{2}H_3$)메틸피페리딘-4-일]-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (131)



[0930]

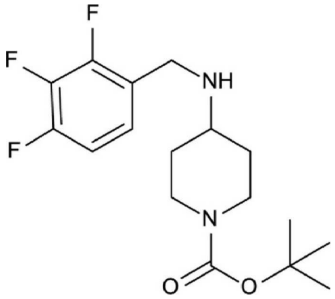
[0931] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아 (50 mg, 0.12 mmol)를 아세톤 (1 ml)에 용해시켰다. 포타슘 카르보네이트 (33 mg, 240 μmol)를 첨가했다. 아세톤 (170 μl) 중의 아이오도($^{2}H_3$)메탄 (15.6 mg, 108 μmol)의 용액을 첨가했다. 실온에서 60 분의 교반 후 혼합물을 여과하고 농축시키고 디클로로메탄 (1.5 ml)에 재용해시켰다. 디-tert-부틸 디카르보네이트 (31 mg, 144 μmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응물에 디클로로메탄 (2 ml)을 첨가했다. 혼합물을 소듐 하이드록사이드 (7x2 ml, 0.1 M)로 세척했다. 유기상을 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 25-50% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (11 mg, 17 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.83 (s, 1H), 7.12 (q, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.87 - 6.75 (m, 4H), 4.75 (t, 2H), 4.51 (hept, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.62 (d, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 1.92 (d, 2H), 1.32 (d, 6H); LCMS: 435.3 $[M+H]^{+}$

[0932] 실시예 132: 1-(피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}-1-[(2,3,4-트리플루오로페닐)메틸]우레아; 트리플루오로아세트산 (132)



[0933]

[0934] tert-부틸 4-{[(2,3,4-트리플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트



[0935]

[0936] tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (200 mg, 1.0 mmol) 및 (2,3,4-트리플루오로페닐)메탄아민 (178 mg, 1.1 mmol)을 에탄올 (2.5 ml)에 용해시켰다. 반응물을 20 분 동안 교반했다. 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (319 mg, 1,51 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄에 에 용해시키고 소듐 하이드록사이드 (물 중 0.5 M)를 첨가했다. 상을 분리했다. 수상을 디클로로메탄으로 두 번 더 추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조시켰다. 유기상을 농축시키고 미정제 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용했다.

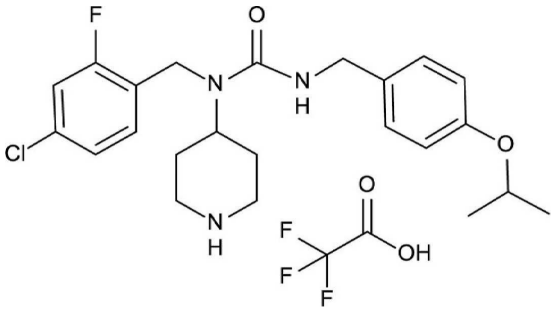
[0937] tert-부틸 4-[({[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}카르바모일)[(2,3,4-트리플루오로페닐)메틸]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[0938] 디클로로메탄 (1.0 ml) 중의 tert-부틸 4-{[(2,3,4-트리플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (79,2 mg, 0.23 mmol)의 용액에 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 1-(이소시아네이토메틸)-4-(프로판-2-일옥시)벤젠 (44.0 mg, 0.23 mmol)의 용액을 적가했다. 반응물을 실온에서 밤새 교반했다. 유기상을 농축시키고 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중 40-90 % 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 원하는 중간체 (84 mg)를 수득했다.

[0939] 1-(피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}-1-[(2,3,4-트리플루오로페닐)메틸]우레아; 트리플루오로아세트산

[0940] 디클로로메탄 (1.5 ml)에 용해된 tert-부틸 4-[({[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}카르바모일)[(2,3,4-트리플루오로페닐)메틸]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (82 mg, 0.15 mmol)를 얼음조에서 0 ℃로 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산 (0.76 ml)을 교반하며 적가했다. 냉각조를 제거하고 반응물을 실온에서 한 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 20-60% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (31 mg, 37 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.50 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.79 (d, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.60 - 4.45 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.40 (d, 2H), 3.01 - 2.85 (m, 2H), 1.98 (q, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.32 (d, 6H); LCMS: 436.3 $[M+H]^+$.

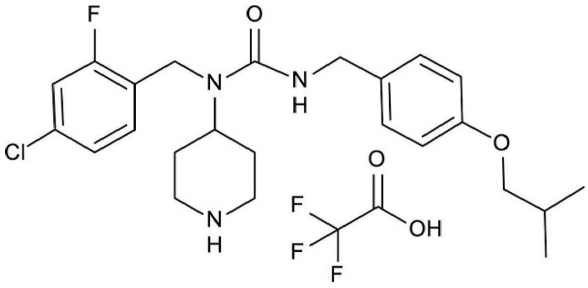
[0941] 실시예 133: 3-[(4-클로로-2-플루오로페닐)메틸]-3-(피페리딘-4-일)-1-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (133)



[0942]

[0943] (4-클로로-2-플루오로페닐)메탄아민을 사용하여 화합물을 실시예 132와 유사하게 제조했다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 20-55% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (53 mg, 42 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.56 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 3H), 7.03 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 4.73 - 4.56 (m, 2H), 4.51 (hept, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.40 (d, 2H), 3.02 - 2.85 (m, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.32 (d, 6H); LCMS: 434.3 $[M+H]^+$.

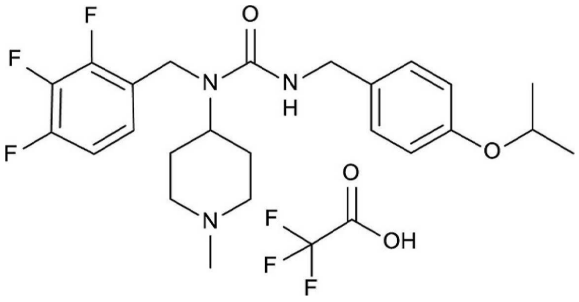
[0944] 실시예 134: 3-[(4-클로로-2-플루오로페닐)메틸]-1-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-3-(피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (134)



[0945]

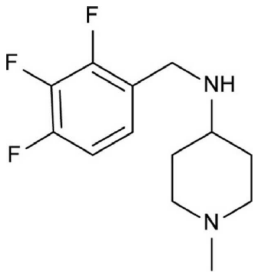
[0946] (4-클로로-2-플루오로페닐)메탄아민 및 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠을 사용하여 화합물을 실시예 132와 유사하게 제조했다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 20-60% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (71 mg, 68 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.57 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 4.67 - 4.57 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.41 (d, 2H), 3.04 - 2.88 (m, 2H), 2.07 (tt, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 4H), 1.02 (d, 6H); LCMS: 448.3 $[M+H]^+$

[0947] 실시예 135: 1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}-1-[(2,3,4-트리플루오로페닐)메틸]우레아; 트리플루오로아세트산 (135)



[0948]

[0949] 1-메틸-N-[(2,3,4-트리플루오로페닐)메틸]피페리딘-4-아민



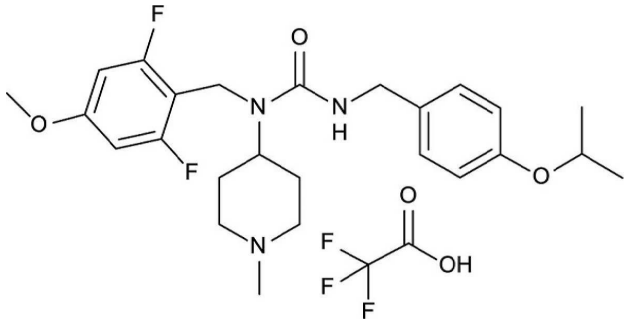
[0950]

[0951] 1-메틸피페리딘-4-온 (211 mg, 1.86 mmol) 및 (2,3,4-트리플루오로페닐)메탄아민 (300 mg, 1.86 mmol)을 에탄올 (7.5 ml)에 용해시켰다. 반응물을 20 분 동안 교반했다. 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (592 mg, 2,79 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 및 소듐 하이드록사이드 (물 중 0.5 M)에 용해시켰다. 상을 분리했다. 수상을 디클로로메탄으로 두 번 더 추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조시켰다. 유기상을 농축시키고 미정제 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용했다.

[0952] 1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}-1-[(2,3,4-트리플루오로페닐)메틸]우레아; 트리플루오로아세트산

[0953] 디클로로메탄 (0.65 ml) 중의 1-메틸-N-[(2,3,4-트리플루오로페닐)메틸]피페리딘-4-아민 (40.0 mg, 0.15 mmol)의 용액에 디클로로메탄 (0.65 ml) 중의 1-(이소시아네이토메틸)-4-(프로판-2-일옥시)벤젠 (52.3 mg, 0.23 mmol)의 용액을 적가했다. 반응물을 실온에서 밤새 교반했다. 유기상을 농축시키고 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 40-70% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (61 mg, 70 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.93 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 6.79 (d, 2H), 4.71 (ddd, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.50 (dq, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.34 - 2.20 (m, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.32 (d, 6H); LCMS: 450.3 $[M+H]^+$.

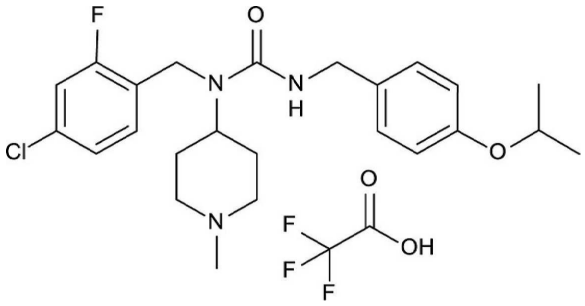
[0954] 실시예 136: 1-[(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (136)



[0955]

[0956] (2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)메탄아민을 사용하여 화합물을 실시예 135 (1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}-1-[(2,3,4-트리플루오로페닐)메틸]우레아)와 유사하게 제조했다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 30-60% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (39 mg, 44 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.00 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 6.41 (d, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.62 (t, 1H), 4.52 (p, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (d, 2H), 2.92 - 2.81 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.46 - 2.30 (m, 2H), 1.94 (d, 2H), 1.33 (d, 6H); LCMS: 462.3 $[M+H]^+$.

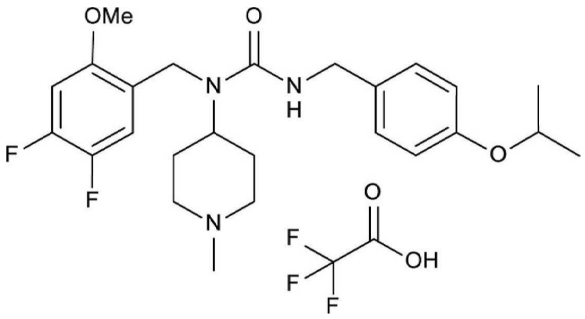
[0957] 실시예 137: 1-[(4-클로로-2-플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (137)



[0958]

[0959] (4-클로로-2-플루오로페닐)메탄아민을 사용하여 화합물을 실시예 135와 유사하게 제조했다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 35-65% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (61 mg, 60 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.64 (s, 1H), 7.10 (d, 3H), 7.02 (d, 2H), 6.82 - 6.76 (m, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.51 (dt, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 3.59 (d, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.34 - 2.19 (m, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.33 (d, 6H); LCMS: 448.3 $[M+H]^+$.

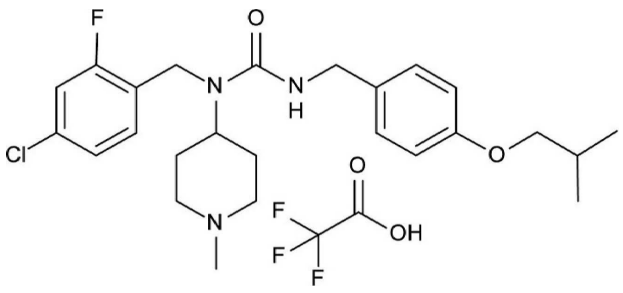
[0960] 실시예 138: 1-[(4,5-디플루오로-2-메톡시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (138)



[0961]

[0962] (4,5-디플루오로-2-메톡시페닐)메탄아민을 사용하여 화합물을 실시예 135와 유사하게 제조했다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 35-65% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (53 mg, 59 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.63 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.98 - 6.88 (m, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 4.82 - 4.72 (m, 2H), 4.51 (dq, 1H), 4.29 (d, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.58 (d, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.36 - 1.29 (m, 6H); LCMS: 462.3 $[M+H]^+$

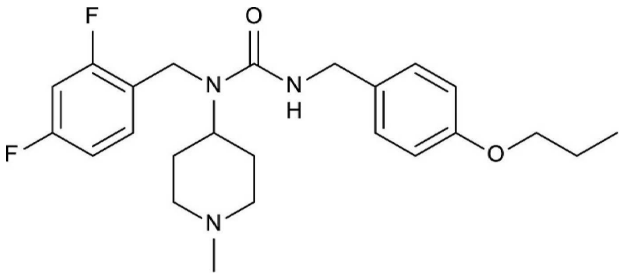
[0963] 실시예 139: 1-[(4-클로로-2-플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산 (139)



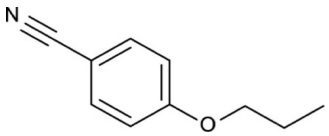
[0964]

[0965] (4-클로로-2-플루오로페닐)메탄아민 및 1-(이소시아네이토메틸)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠을 사용하여 화합물을 실시예 135와 유사하게 제조했다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 20-60% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (79 mg, 68 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.28 (s, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 3H), 7.02 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.60 (d, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.33 - 2.19

(m, 2H), 2.07 (hept, 1H), 1.92 (d, 2H), 1.02 (d, 6H); LCMS: 462.3 $[M+H]^+$.실시예 140: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-[(4-프로폭시페닐)메틸]우레아

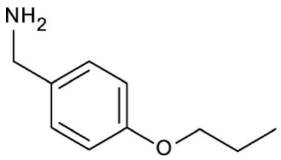
[0966] 

[0967] 4-프로폭시벤조니트릴

[0968] 

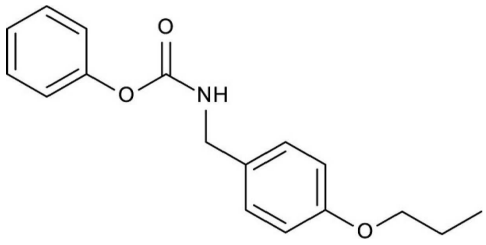
[0969] 4-하이드록시벤조니트릴 (6.00 g, 50.4 mmol), 포타슘 카르보네이트 (17.4 g, 126 mmol) 및 n-프로필 아이오다이드 (21.4 g, 126 mmol)를 DMF (70 ml) 중에서 70 ℃에서 12h 동안 가열했다. 냉각 후, 물 (150 ml)을 첨가하고 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (2 x 250ml)로 추출했다. 조합된 유기상을 물 (200 ml)로 세척하고, 건조시키고 (소듐 설페이트) 증발시켜 원하는 중간체 (8.00 g, 98%)를 수득했다.

[0970] 1-(4-프로폭시페닐)메탄아민

[0971] 

[0972] 4-프로폭시벤조니트릴 (8.00 g, 49.6 mmol)을 테트라하이드로퓨란 (50 ml)에 용해시켰다. 리튬 알루미늄하이드라이드 (2.82 g, 74.4 mmol)를 첨가하고 현탁액을 3h 동안 환류시켰다. 냉각 후, 반응 혼합물을 물 (3 ml), 수성 소듐 하이드록사이드 용액 (15%, 3 ml) 및 물 (9 ml)로 퀀칭했다. 침전물을 여과하고, 여과액을 건조시키고 (소듐 설페이트) 증발시켜 원하는 중간체 (7.00 g, 85%)를 수득했다.

[0973] 페닐 N-[(4-프로폭시페닐)메틸]카르바메이트

[0974] 

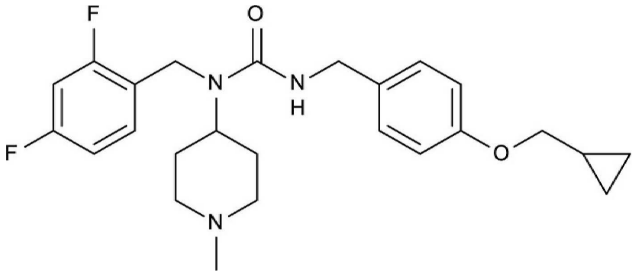
[0975] 1-(4-프로폭시페닐)메탄아민 (1.66 g, 10.0 mmol)을 디클로로메탄 (10 ml)에 용해시켰다. 피리딘 (1.22 ml, 15.1 mmol)을 첨가하고 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. 디클로로메탄 (10 ml)에 용해된 페닐 클로로포르메이트 (2.04g ml, 13.1 mmol)를 적가했다. 첨가 후, HCl (2M, 20 ml)을 첨가했다. 유기상을 물 (20 ml)로 세척하고, 건조시키고 (상 분리기) 증발시켰다. 미정제 생성물을 에틸아세테이트/헵탄으로부터 결정화하여 원하는 중간체 (1.8 g, 63%)를 수득했다.

[0976] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-[(4-프로폭시페닐)메틸]우레아

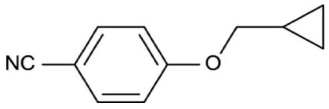
[0977] N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (480 mg, 2.0 mmol), 페닐 N-[(4-프로폭시페닐)메틸]카르바메이트 (741 mg, 2.6 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (414 mg, 3.0 mmol)를 톨루엔 (6 ml) 중에서 75 ℃에서 12h 동안 가열했다. 용매를 증발시키고 잔류물을 소듐 하이드록사이드 용액 (1M, 5 ml) 및 디에틸 에테르 (70 ml)로 처리했다. 유기상을 분리하고, 물 (10 ml)로 세척하고, 건조시키고 (소듐 설페이트) 증발시켰다. 미

정제 생성물을 1% 암모니아를 포함하는 디클로로메탄 중 10 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (390 mg, 45%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 6.84 (d, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.18 (d, 2H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.88 (d, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.88 (t, 2H), 1.70 (h, 2H), 1.56 - 1.41 (m, 4H), 0.96 (t, 3H); LCMS: 432.3 $[M+H]^+$.

[0978] 실시예 141: 3-{[4-(사이클로프로필메톡시)페닐]메틸}-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일) 우레아

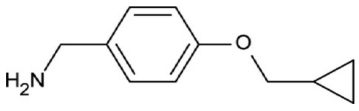
[0979] 

[0980] 4-(사이클로프로필메톡시)벤조니트릴

[0981] 

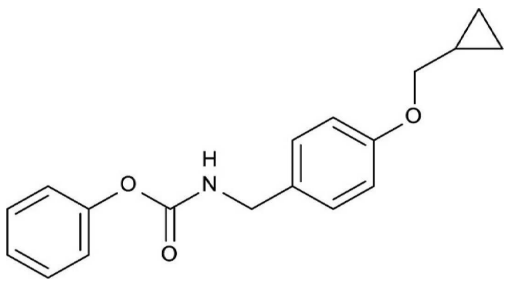
[0982] 4-하이드록시벤조니트릴 (1.02 g, 9.9 mmol), (클로로메틸)사이클로프로판 (2.35 g, 25.9 mmol), 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (369 mg, 1.0 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (4.14 g, 30 mmol)를 DMF (20 ml) 중에서 50 ℃에서 1 일 동안 가온했다. 실온으로 냉각시킨 후, 물 (50 ml)을 첨가하고 수성층을 디에틸 에테르 (2 x 200 ml)로 추출했다. 조합된 유기상을 물 (4 x 100 ml)로 세척하고, 건조시키고 (소듐 설페이트) 증발시켜 원하는 중간체를 황색 오일 (1.68g, 98%)로 수득했다.

[0983] 1-[4-(사이클로프로필메톡시)페닐]메탄아민

[0984] 

[0985] 4-(사이클로프로필메톡시)벤조니트릴 (1.68 g, 9.7 mmol)을 테트라하이드로퓨란 (10 ml)에 용해시키고 테트라하이드로퓨란 (6 ml) 중의 리튬 알루미늄 하이드라이드 (626 mg, 16.5 mmol)의 현탁액에 적가했다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 환류시킨 다음 물 (0.62 ml), NaOH (수성 용액 15%, 0.62 ml) 및 물 (1.86 ml)로 퀀칭했다. 현탁액을 여과하고, 건조시키고 (소듐 설페이트) 증발시켜 원하는 중간체 (1.32 g, 77%)를 수득했다._

[0986] 페닐 N-{[4-(사이클로프로필메톡시)페닐]메틸}카르바메이트

[0987] 

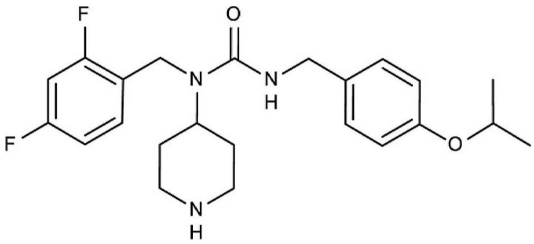
[0988] 1-[4-(사이클로프로필메톡시)페닐]메탄아민 (1.32 g, 7.4 mmol)을 디클로로메탄 (10 ml)에 용해시켰다. 용액을 0 ℃로 냉각시키고 피리딘 (0.9 ml)을 첨가했다. 디클로로메탄 (10 ml)에 용해된 페닐 클로로포르메이트 (1.2 ml, 9.7 mmol)를 적가했다. 반응물을 5 분 동안 교반한 다음 염산 (1 M, 20 ml)을 첨가하고, 유기상을 분리하고 물 (30 ml)로 세척하고, 건조시키고 (소듐 설페이트) 증발시켰다. 미정제 물질을 석유 에테르 중 20 % 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 원하는 중간체 (2.2 g,

89%)를 수득했다.

[0989] 3-{[4-(사이클로프로필메톡시)페닐]메틸}-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아

[0990] N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (685 mg, 2.85 mmol), 페닐 N-{[4-(사이클로프로필메톡시)페닐]메틸}카르바메이트 (975 mg, 3.28 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (563 mg, 4.08 mmol)를 톨루엔 (10 ml)에서 혼합하고 75 ℃에서 12 시간 동안 가온했다. 용매를 증발시키고 잔류물을 디에틸 에테르 (200 ml) 및 수성 소듐 하이드록사이드 용액 (1 M, 20 ml) 사이에 분배시켰다. 유기상을 물 (50 ml)로 세척하고, 건조시키고 (소듐 설페이트) 증발시켰다. 미정제 물질을 1% 암모니아를 포함하는 디클로로메탄 중 10 % 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (525 mg, 42%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.17 (d, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.77 (d, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (d, 2H), 1.61 - 1.45 (m, 4H), 1.27 - 1.14 (m, 1H), 0.58 - 0.51 (m, 2H), 0.32 - 0.26 (m, 2H); LCMS: 444.3[M+H]$^+$.

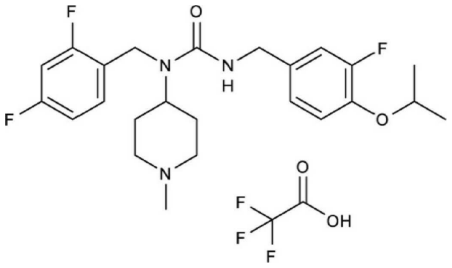
[0991] 실시예 142: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아 (142)



[0992]

[0993] TFA (4 ml)를 실온에서 CH_2Cl_2 (10 ml) 중의 tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]({[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}카르바모일)아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 75에서 제조된 1.20 g, 2.32 mmol)에 첨가했다. 실온에서 20 분의 교반 후 혼합물을 감압하에 농축시키고, $NaHCO_3$ (10 ml, sat. aq.) 및 디에틸 에테르 (150 ml)를 첨가했다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 원하는 중간체 (0.80 g)를 수득하고 이를 추가의 정제 없이 사용했고, 또는 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중 20-40% 아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제된 농축물을 얻어 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}우레아를 수득했다.

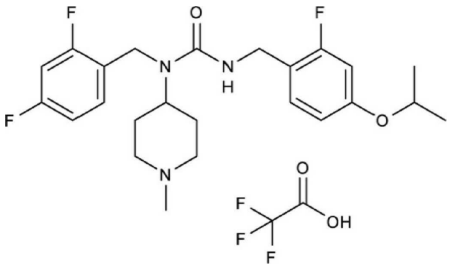
[0994] 실시예 143: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[3-플루오로-4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산



[0995]

[0996] N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 및 2-플루오로-4-(이소시아네이토메틸)-1-(프로판-2-일옥시)벤젠 (1.2:1)을 사용하여 화합물을 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아와 유사하게 제조했다. 수율: 60%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.71 (bs, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 1H), 6.90 - 6.76 (m, 5H), 4.85 - 4.64 (m, 2H), 4.58 - 4.44 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.60 (d, 2H), 2.93 - 2.70 (m, 5H), 2.28 - 2.10 (m, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.34 (d, 6H).; LCMS: 450.3 [M+H]$^+$.

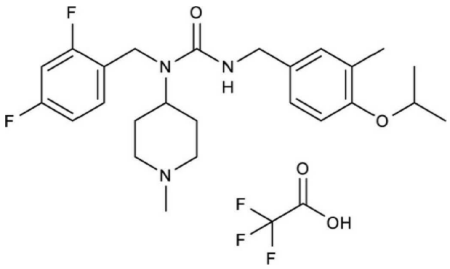
[0997] 실시예 144: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[2-플루오로-4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산



[0998]

[0999] N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 및 2-플루오로-1-(이소시아네이토메틸)-4-(프로판-2-일옥시)벤젠 (1.2:1)을 사용하여 화합물을 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아와 유사하게 제조했다. 수율: 58%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.89 (bs, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 6.88 - 6.73 (m, 2H), 6.58 (dd, 1H), 6.51 (dd, 1H), 4.80 - 4.63 (m, 2H), 4.48 (hept, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.30 (d, 2H), 3.59 (d, 2H), 2.88 - 2.72 (m, 5H), 2.17 (qd, 2H), 1.88 (d, 2H), 1.32 (d, 6H).; LCMS: 450.3 $[M+H]^+$.

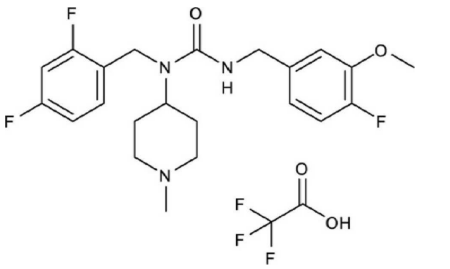
[1000] 실시예 145: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[3-메틸-4-(프로판-2-일옥시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산



[1001]

[1002] N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 및 4-(이소시아네이토메틸)-2-메틸-1-(프로판-2-일옥시)벤젠 (1.2:1)을 사용하여 화합물을 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(2-메틸프로폭시)페닐]메틸}우레아와 유사하게 제조했다. 수율: 74%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.76 (bs, 1H), 7.15 (q, 1H), 6.88 - 6.77 (m, 4H), 6.71 (d, 1H), 4.91 - 4.67 (m, 2H), 4.53 - 4.35 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 3.56 (d, 2H), 2.93 (q, 2H), 2.79 (d, 3H), 2.42 (q, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.92 (d, 2H), 1.32 (d, 6H).; LCMS: 446.3 $[M+H]^+$.

[1003] 실시예 146: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(4-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

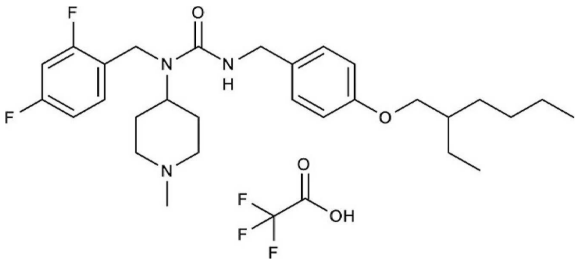


[1004]

[1005] N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 및 (4-플루오로-3-메톡시페닐)메탄아민 (1:1)을 사용하여 화합물을 3-[(1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아와 유사하게 제조했다. 트리에틸아민 대신 디이소프로필에틸아민을 사용했다. 수율: 62%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.41 (bs, 1H), 7.16 (q, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.84 (t, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.68 - 6.59 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.31 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (d, 2H), 2.95 - 2.83 (m,

2H), 2.80 (s, 3H), 2.42 - 2.25 (m, 2H), 1.92 (d, 2H).; LCMS: 422.3 $[M+H]^+$.

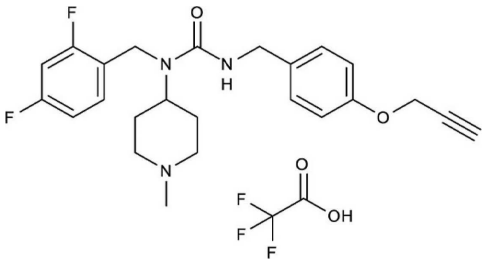
[1006] 실시예 147: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-({4-[(2-에틸헥실)옥시]페닐}메틸)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산



[1007]

[1008] 2-에틸헥산-1-올을 사용하여 화합물을 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-플루오로에톡시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아와 유사하게 제조했다. 테트라하이드로퓨란 중의 포타슘 tert-부톡사이드 대신 디메틸포름아미드 중의 소듐 하이드라이드를 사용했다. 수율: 53%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.44 (bs, 1H), 7.12 (q, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.86 - 6.79 (m, 4H), 4.80 - 4.63 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.81 (dd, 2H), 3.61 (d, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.17 (qd, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.70 (h, 1H), 1.57 - 1.28 (m, 8H), 0.97 - 0.88 (m, 6H).; LCMS: 502.4 $[M+H]^+$.

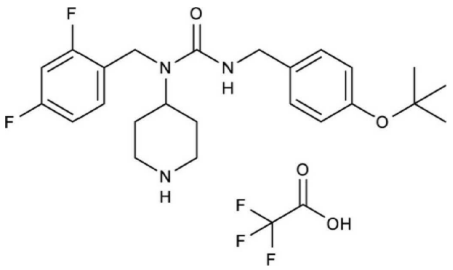
[1009] 실시예 148: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-{[4-(프로프-2-인-1-일옥시)페닐]메틸}우레아; 트리플루오로아세트산



[1010]

[1011] 프로프-2-인-1-올을 사용하여 화합물을 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[4-(2-플루오로에톡시)페닐]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아와 유사하게 제조했다. 테트라하이드로퓨란 중의 포타슘 tert-부톡사이드 대신 디메틸포름아미드 중의 소듐 하이드라이드를 사용하고 중간체 니트릴을 보란 대신 리튬 알루미늄 하이드라이드로 환원시켰다. 수율: 26%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 13.10 (bs, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.92 - 6.86 (m, 2H), 6.82 (t, 2H), 4.78 - 4.62 (m, 4H), 4.37 (s, 2H), 4.30 (d, 2H), 3.59 (d, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 5H), 2.52 (t, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 1.90 (d, 2H).; LCMS: 428.3 $[M+H]^+$.

[1012] 실시예 149: 3-{[4-(tert-부톡시)페닐]메틸}-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

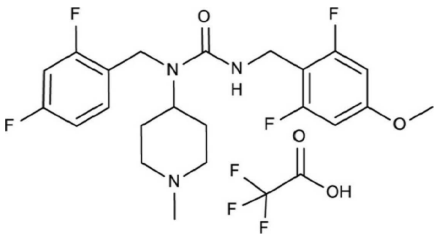


[1013]

[1014] 디클로로메탄 (1 ml) 중의 [4-(tert-부톡시)페닐]메탄아민 (27.7 mg, 154 μmol) 및 디이소프로필에틸아민 (53.8 μl, 309 μmol)을 tert-부틸 4-[(클로로카르보닐)[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (40 mg, 103 μmol)에 첨가했다. 실온에서 5 시간의 교반 후 혼합물을 염산 (수성, 1M, 1 ml)으로 세척하고 상-분리기를 사용하여 건조시켰다. 트리플루오로아세트산 (100 μl)을 첨가하고 혼합물을 30 분 동안 교

반한 후 이를 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 20-50% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (4.7 mg, 8 %)을 수득했다: ^{1}H NMR 9.36 (bs, 1H), 9.02 (bs, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.87 - 6.74 (m, 2H), 4.81 - 4.53 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.43 (d, 2H), 3.05 - 2.80 (m, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.33 (s, 9H).; LCMS: 432.3 $[M+H]^+$.

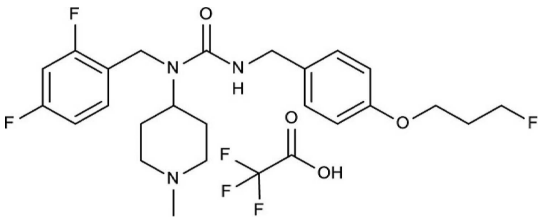
[1015] 실시예 150: 1-[(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)메틸]-3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산



[1016]

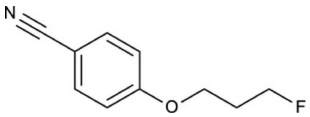
[1017] 피리딘 (137 mg, 1.73 mmol)을 실온에서 디클로로메탄 (2 ml) 중의 트리포스겐 (174 mg, 586 μmol)에 첨가하고, 이어서 (2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)메탄아민 (111 mg, 640 μmol)을 첨가했다. 실온에서 20 분의 교반 후 HCl (1 ml, 1 M 수성)를 혼합물에 첨가했다. 유기상을 분리하고 상 분리기를 사용하여 건조시켰다. N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (118 mg, 492 μmol)을 이 용액에 첨가했다. 실온에서 19 시간의 교반 후 혼합물을 농축시키고, 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 30-70% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (137.7 mg, 51 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.34 (bs, 1H), 7.05 (q, 1H), 6.90 - 6.68 (m, 2H), 6.38 (d, 2H), 4.87 - 4.62 (m, 2H), 4.41 - 4.25 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (d, 2H), 2.90 - 2.66 (m, 5H), 2.31 - 2.06 (m, 2H), 1.88 (d, 2H).; LCMS: 440.2 $[M+H]^+$.

[1018] 실시예 151: 3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-{[4-(3-플루오로프로폭시)페닐]메틸}-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산



[1019]

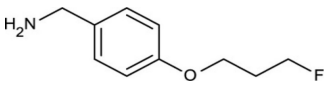
[1020] 4-(3-플루오로프로폭시)벤조니트릴



[1021]

[1022] 포타슘 카르보네이트 (670 mg, 4.85 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (2 ml) 중의 1-브로모-3-플루오로프로판 (275 mg, 1.95 mmol) 및 4-하이드록시벤조니트릴 (202 mg, 1.70 mmol)의 용액에 첨가했다. 실온에서 18 시간의 교반 후 혼합물을 에틸아세테이트 (10 ml)에 첨가하고 NaOH (3x10 ml, 1 M 수성)로 세척했다. 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 오일 (303 mg)로 농축시켰다.

[1023] [4-(3-플루오로프로폭시)페닐]메탄아민



[1024]

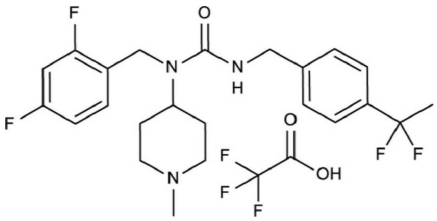
[1025] 보란 용액 (5 ml, 테트라하이드로퓨란 중 1 M)을 4 ℃에서 4-(3-플루오로프로폭시)벤조니트릴 (303 mg, 1.69 mmol)에 첨가했다. 실온에서 3 시간의 교반 후 추가의 보란 용액 (2 ml, 테트라하이드로퓨란 중 1 M)을 첨가했다. 50 ℃에서 18 시간의 교반 후, 메탄올을 적가하고 용액을 30 분 동안 환류 가열했다. 용액을 농축시키고,

디클로로메탄 (5 ml)에 재용해시키고 NaOH (5 ml, 1 M 수성)로 세척했다. 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 고체 (540 mg)로 농축시켰다.

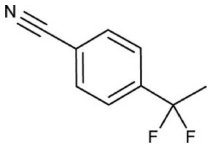
[1026] 3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-{[4-(3-플루오로프로폭시)페닐]메틸}-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

[1027] 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 [4-(3-플루오로프로폭시)페닐]메탄아민 (36.8 mg, 201 μmol)을 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 디포스겐 (26.7 μl, 221 μmol)에 첨가하고, 이어서 피리딘 (65 μl, 803 μmol)을 첨가했다. 실온에서 20 분의 교반 후 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (72.0 mg, 300 μmol)을 첨가했다. 실온에서 100 분의 교반 후 혼합물을 소듐 하이드록사이드 (2 ml, 1 M 수성)로 세척하고, 수성상을 디클로로메탄 (1 ml)로 추출하고, 조합된 유기상 상 분리기를 사용하여 건조시키고 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 20-50% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (33 mg, 3 단계에 걸쳐 50 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.89 (bs, 1H), 7.12 (q, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.89 - 6.76 (m, 4H), 4.78 - 4.64 (m, 3H), 4.58 (t, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.88 - 2.74 (m, 5H), 2.28 - 2.06 (m, 4H), 1.90 (d, 2H).; LCMS: 450.3 $[M+H]^+$.

[1028] 실시예 152: 1-{[4-(1,1-디플루오로에틸)페닐]메틸}-3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

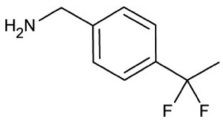
[1029] 

[1030] 4-(1,1-디플루오로에틸)벤조니트릴

[1031] 

[1032] 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드 (2 ml, 15.1 mmol)를 실온에서 디클로로메탄 (4 ml) 중의 4-아세틸벤조니트릴 (300 mg, 2.07 mmol)에 첨가했다. 혼합물을 2 시간에 걸쳐 50 ℃로 점차 가열했다. 이 온도에서 18 시간의 교반 후 혼합물을 얼음 위에서 10 분에 걸쳐 적가하고, 물을 첨가하고 혼합물을 디클로로메탄 (3x3 ml)으로 추출했다. 조합된 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 오일로 농축시켰다. 미정제 물질을 석유 에테르 중 3-50% 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 오일 (355 mg, 정량적)로 수득했다.

[1033] [4-(1,1-디플루오로에틸)페닐]메탄아민

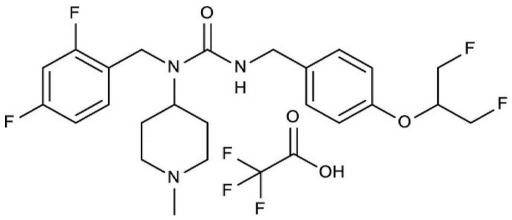
[1034] 

[1035] 디에틸 에테르 (1 ml) 중의 4-(1,1-디플루오로에틸)벤조니트릴 (149 mg, 891 μmol)의 용액을 0 ℃에서 디에틸 에테르 (1 ml) 중의 $LiAlH_4$ (67.7 mg, 1.78 mmol)의 현탁액에 2 분에 걸쳐 적가했다. 0 ℃에서 10 분의 교반 후 혼합물을 실온이 되게 했다. 이 온도에서 1 시간 후 혼합물을 환류 가열했다. 추가의 30 분 후 기체 방출이 중단될 때까지 Na_2SO_4 (십수화물)을 나누어 첨가했다. 생성된 슬러리를 셀라이트의 플러그에서 디에틸 에테르를 사용하여 여과했다. 용액을 농축시켜 원하는 중간체를 투명한 오일 (119 mg, 78%)로 수득했다.

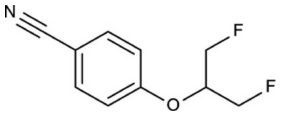
[1036] 1-{[4-(1,1-디플루오로에틸)페닐]메틸}-3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

[1037] 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 [4-(1,1-디플루오로에틸)페닐]메탄아민 (54.6 mg, 319 μmol)을 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 디포스겐 (19.5 μl, 162 μmol)에 첨가하고, 이어서 피리딘 (51.6 μl, 638 μmol)을 첨가했다. 실온에서 10 분의 교반 후 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (93.4 mg, 389 μmol)을 첨가했다. 실온에서 170 분의 교반 후 혼합물을 소듐 하이드록사이드 (2 ml, 1 M 수성)로 세척하고, 수성상을 디클로로메탄 (3x0.5 ml)로 추출하고, 조합된 유기상 상 분리기를 사용하여 건조시키고 오일 (173 mg)로 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 20-50% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (78 mg, 44 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.73 (bs, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.21 - 7.09 (m, 3H), 6.82 (t, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.74 - 4.59 (m, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 4H), 3.58 (d, 2H), 2.88 - 2.71 (m, 5H), 2.29 - 2.11 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 5H).; LCMS: 438.3 $[M+H]^+$.

[1038] 실시예 153: 3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-({4-[(1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시]페닐}메틸)-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

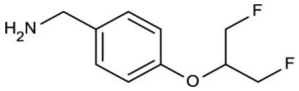
[1039] 

[1040] 4-[(1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시]벤조니트릴

[1041] 

[1042] 1,3-디플루오로프로판-2-올 (192 μl, 2.48 mmol)을 디옥산 (2 ml) 중의 포타슘 tert-부톡사이드 (280 mg, 2.5 mmol)에 첨가했다. 실온에서 7 분의 교반 후 디옥산 (2 ml) 중의 4-플루오로벤조니트릴 (209 mg, 1.73 mmol)의 용액을 첨가했다. 실온에서 17 시간의 교반 후 반응 혼합물을 물 (5 ml) 위의 디에틸 에테르 (5 ml)의 층에 첨가했다. 수성상을 디에틸 에테르 (3x5 ml)로 추출하고 조합된 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 백색 고체 (190 mg, 56 %)로 농축시켰다.

[1043] {4-[(1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시]페닐}메탄아민

[1044] 

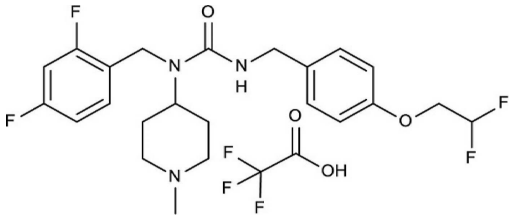
[1045] 보란 용액 (2 ml, 테트라하이드로퓨란 중 1 M)을 4 ℃에서 4-[(1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시]벤조니트릴 (89.2 mg, 452 μmol)에 첨가했다. 실온에서 1 시간의 교반 후 용액을 40 ℃로 1 시간 동안 가열했다. 용액을 농축시키고, 메탄올 (2 ml)에 재용해시키고, 1 시간 동안 환류 가열하고 농축시켰다. NaOH (1 ml, 1 M 수성)를 첨가하고 수용액을 에틸 아세테이트 (2x1 ml)로 추출했다. 조합된 유기상을 상 분리기를 사용하여 건조시키고 오일 (81.5 mg, 90%)로 농축시켰다.

[1046] 3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-({4-[(1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시]페닐}메틸)-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

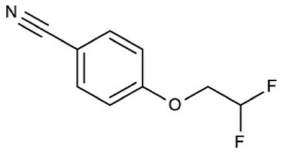
[1047] 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 {4-[(1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시]페닐}메탄아민 (40.7 mg, 202 μmol)을 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 디포스겐 (12.2 μl, 101 μmol)에 첨가하고, 이어서 디이소프로필에틸아민 (70.5 μl, 405 μmol)을 첨가했다. 실온에서 15 분의 교반 후 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (58.3 mg, 243 μmol)을 첨가했다. 실온에서 2 시간의 교반 후 혼합물을 오일로 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 15-50% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (21 mg, 18 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 13.09 (bs, 1H), 7.12 (q, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.81 (t, 2H), 4.80 - 4.53 (m, 7H), 4.37 (s, 2H), 4.29 (d, 2H),

3.57 (d, 2H), 2.89 - 2.72 (m, 5H), 2.19 (q, 2H), 1.89 (d, 2H).; LCMS: 468.3 $[M+H]^+$.

[1048] 실시예 154: 3-{[4-(2,2-디플루오로에톡시)페닐]메틸}-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

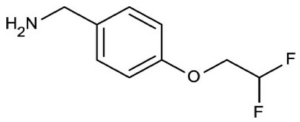
[1049] 

[1050] 4-(2,2-디플루오로에톡시)벤조니트릴

[1051] 

[1052] 2,2-디플루오로에탄-1-올 (125 μl, 1.98 mmol)을 테트라하이드로퓨란 (1.5 ml) 중의 포타슘 tert-부톡사이드 (202 mg, 1.8 mmol)에 첨가했다. 실온에서 5 분의 교반 후 테트라하이드로퓨란 (1.5 ml) 중의 4-플루오로벤조니트릴 (200 mg, 1.65 mmol)의 용액을 첨가했다. 실온에서 45 분의 교반 후 반응 혼합물을 NaOH (3 ml, 1 M 수성) 위의 에틸 아세테이트 (5 ml)의 층에 첨가했다. 유기상을 NaOH (3x3 ml, 1 M 수성)로 세척하고, 유기상을 분리하고, 상 분리기를 사용하여 건조시키고 백색 고체 (256 mg, 85 %)로 농축시켰다.

[1053] [4-(2,2-디플루오로에톡시)페닐]메탄아민

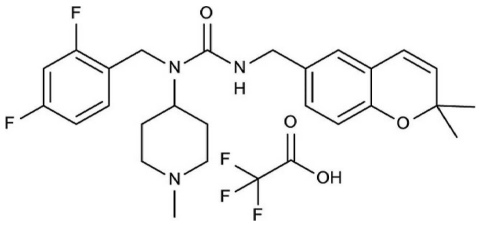
[1054] 

[1055] 보란 용액 (4 ml, 테트라하이드로퓨란 중 1 M)을 4 ℃에서 4-(2,2-디플루오로에톡시)벤조니트릴 (200 mg, 1.09 mmol)에 첨가했다. 실온에서 17 시간의 교반 후 용액을 농축시키고, 메탄올 (2 ml)에 재용해시키고, 1 시간 동안 환류 가열하고 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (5 ml)에 용해시키고 NaOH (5 ml, 1 M 수성)로 세척하고, 유기상을 분리하고, 상 분리기를 사용하여 건조시키고 오일 (219 mg, 정량적)로 농축시켰다.

[1056] 3-{[4-(2,2-디플루오로에톡시)페닐]메틸}-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

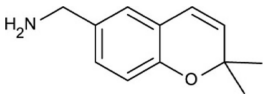
[1057] 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 디포스겐 (33 μl, 275 μmol)을 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 [4-(2,2-디플루오로에톡시)페닐]메탄아민 (103 mg, 550 μmol)에 첨가하고, 이어서 디이소프로필에틸아민 (192 μl, 1.10 mmol)을 첨가했다. 실온에서 20 분의 교반 후 디클로로메탄 (1 ml) 중의 N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (145 mg, 605 μmol)을 첨가했다. 실온에서 30 분의 교반 후 NaOH (2 ml, 1 M 수성)를 첨가하고, 유기상을 분리하고, 건조시키고 (상 분리기) 오일 (303 mg)로 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 20-50% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (102 mg, 33 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.60 (bs, 1H), 7.12 (q, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.87 - 6.76 (m, 4H), 6.06 (tt, 1H), 4.82 - 4.62 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.14 (td, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.30 - 2.11 (m, 2H), 1.89 (d, 2H).; LCMS: 454.2 $[M+H]^+$.

[1058] 실시예 155: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,2-디메틸-2H-크로멘-6-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산



[1059]

[1060] (2,2-디메틸-2H-크로멘-6-일)메탄아민



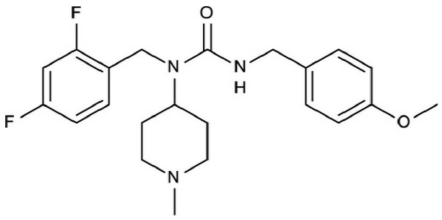
[1061]

[1062] 디에틸 에테르 (2 ml) 중의 2,2-디메틸-2H-크로멘-6-카르보니트릴 (300 mg, 1.62 mmol)의 용액을 0 ℃에서 디에틸 에테르 (3 ml) 중의 리튬 알루미늄 하이드라이드 (135 mg, 3.56 mmol)의 현탁액에 적가했다. 0 ℃에서 30 분의 교반 후 혼합물을 실온이 되게 했다. 1 시간의 교반 후 실온에서, 기체 방출이 중단될 때까지 소듐 설페이트 십수화물을 나누어 첨가했다. 혼합물을 여과하고 유기 용액을 오일 (269 mg, 88 %)로 농축시켰다.

[1063] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,2-디메틸-2H-크로멘-6-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

[1064] 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 (2,2-디메틸-2H-크로멘-6-일)메탄아민 (68.7 mg, 363 μmol)을 디클로로메탄 (0.5 ml)중의 디포스겐 (22 μl, 183 μmol)에 첨가하고, 이어서 디이소프로필에틸아민 (190 μl, 1.09 mmol)을 첨가했다. 실온에서 10 분의 교반 후 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (110 mg, 456 μmol)을 첨가했다. 실온에서 2 시간의 교반 후 용액을 오일로 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 20-40% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (164 mg, 79 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.62 (bs, 1H), 7.12 (q, 1H), 6.86 - 6.78 (m, 3H), 6.71 - 6.61 (m, 2H), 6.21 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 4.78 - 4.63 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.18 (qd, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.40 (s, 6H).; LCMS: 456.3 $[M+H]^+$.

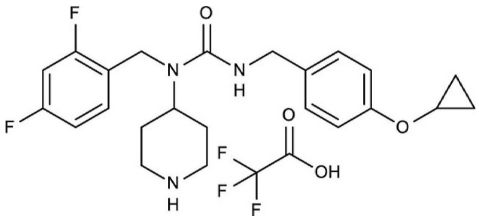
[1065] 실시예 156: 3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아



[1066]

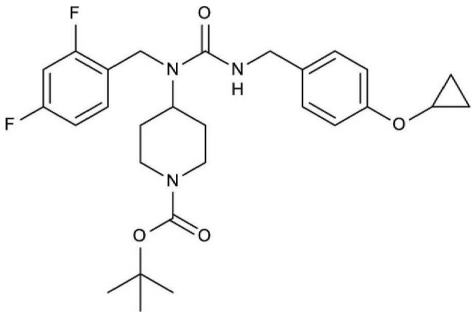
[1067] 디클로로메탄 (1 ml) 중의 1-메톡시-4-(이소시아네이토메틸)벤젠 (172 mg 1,03 mmol)의 용액을 디클로로메탄 (2 ml) 중의 N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 (200 mg, 0.79 mmol)에 첨가했다. 혼합물을 1 h 교반한 다음, 증발시키고 잔류물을 에틸 아세테이트 중 0-25% 메탄올로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (192 mg, 60 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.85 - 6.73 (m, 4H), 4.55 (t, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (d, 2H), 4.32 - 4.21 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.89 (d, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 4H); LC-MS: 403.9 $[M+H]^+$.

[1068] 실시예 157: 1-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]-3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산



[1069]

[1070] tert-부틸 4-({[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]카르바모일}[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노)피페리딘-1-카르복실레이트



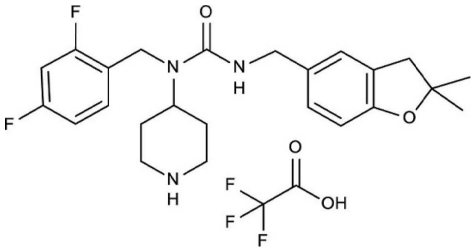
[1071]

[1072] tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (0.45 mmol, 147 mg), 페닐 N-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]카르바메이트 (130 mg, 0.45 mmol) 및 Cs_2CO_3 (0.8 mmol, 261 mg)를 톨루엔 (2.0 ml)에 현탁시켰다. 혼합물을 70 ℃에서 2 h 동안 교반한 다음, 디에틸 에테르 및 NaOH (0.1 M, 수성) 사이에 분배시키고, 고체를 여과로 제거하고, 유기상을 분리하고, 농축시키고, 잔류물을 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 중간체 (115 mg, 50 %)를 수득했다.

[1073] 1-[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]-3-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

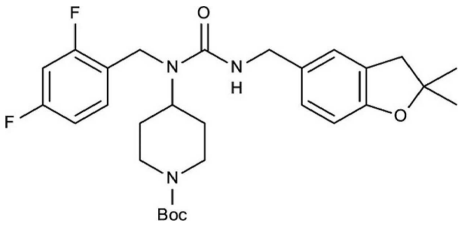
[1074] tert-부틸 4-({[(4-사이클로프로폭시페닐)메틸]카르바모일}[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (115 mg, 0.223 mmol)를 얼음조에서 디클로로메탄 (1 ml)에 용해시키고 트리플루오로아세트산 (1 ml)을 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반한 다음, 이소프로필 아세테이트로부터 두 번 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고 동결 건조시켜 표제 화합물 (107.4 mg, 91%)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.46 (bs, 1H), 9.00 (bs, 1H), 7.15 (q, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.87 - 6.77 (m, 2H), 4.70 (bs, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.42 (d, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.09 - 1.80 (m, 4H), 0.75 (m, 4H); LC-MS: 416.3 $[M+H]^+$.

[1075] 실시예 158: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산



[1076]

[1077] tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]({[(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]카르바모일})아미노}피페리딘-1-카르복실레이트



[1078]

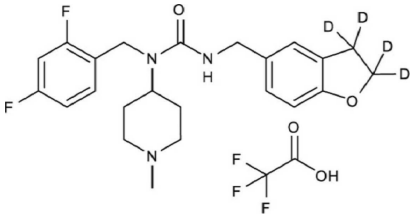
[1079] (2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메탄아민; 하이드로클로라이드 (25 mg, 0.141 mmol) 및 트리에틸아민 (39,3 μl, 0.28 mmol)을 디클로로메탄 (0.5 ml)에 용해시키고 디클로로메탄 (0.5 ml) 중의 디포스겐 (14.6 mg, 74 μmol)의 용액에 천천히 첨가했다. 반응물을 실온에서 30 분 동안 교반했다. tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (48 mg, 0.15 mmol)를 디클로로메탄 (0.5 ml)에 용해시키고 용액을 반응물에 첨가하고 밤새 교반했다. 혼합물을 농축시키고 석유 에테르 중 30-70 % 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 중간체 (57 mg, 76%)를 수득했다.

[1080] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

[1081] tert-부틸 4-{[(2,4-디플루오로페닐)메틸]({[(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]카르바모일})아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (57 mg, 0.11 mmol)를 디클로로메탄 (1.1 ml)에 용해시켰다. 용액을 0 ℃로 냉각시키고 트리플루오로아세트산

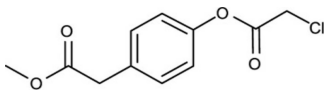
[1082] (0.16 ml)을 첨가하고 0 ℃에서 30 분 동안 교반했다. 용액을 농축시켰다. 미정제 물질을 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중의 20-55% 아세토니트릴로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (23 mg, 39 %)을 수득했다: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.36 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 6.91 - 6.76 (m, 4H), 6.61 (d, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.43 (d, 2H), 3.05 - 2.88 (m, 4H), 2.10 - 1.83 (m, 4H), 1.46 (s, 6H); LCMS: 430.3 $[M+H]^{+}$.

[1083] 실시예 159: 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[2,3-디하이드로(2,2,3,3-$^{2}H_4$)-1-벤조퓨란-5-일]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산 (160)



[1084]

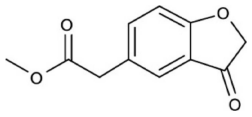
[1085] 4-(2-메톡시-2-옥소에틸)페닐 2-클로로아세테이트



[1086]

[1087] 클로로아세틸 클로라이드 (877 μl, 11 mmol)를 디클로로메탄 (10 ml) 중의 메틸 2-(4-하이드록시페닐)아세테이트 (1.66 g, 10 mmol) 및 트리에틸아민 (2.09 ml, 15 mmol)에 첨가했다. 1 시간의 교반 후 실온에서 혼합물을 농축시켰다. 미정제 물질을 석유 에테르 중 10-25% 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 중간체 (2.23 g, 92%)를 수득했다.

[1088] 메틸 2-(3-옥소-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)아세테이트

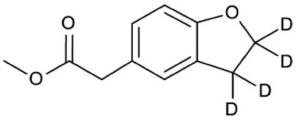


[1089]

[1090] 알루미늄 트리클로라이드 (3.85 g, 28.8 mmol)를 4-(2-메톡시-2-옥소에틸)페닐 2-클로로아세테이트 (1.75 mg,

7.21 mmol)에 첨가하고 혼합물을 180 ℃로 가열했다. 30 분 후, 고체 미정제물을 주위 온도로 냉각시키고 염산(수성, 1M, 100 ml)에 첨가했다. 생성된 혼합물을 1 시간 동안 교반한 후 에틸 아세테이트 (3 x 100 ml)로 추출했다. 유기상을 건조시키고 (소듐 설페이트), 여과하고 농축시켰다. 미정제 물질을 석유 에테르 중 25-100% 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 중간체 (486 mg, 35%)를 수득했다.

[1091] 메틸 2-[2,3-디하이드로(2,2,3,3-$^{2}H_4$)-1-벤조퓨란-5-일]아세테이트

[1092] 

[1093] 메틸 2-(3-옥소-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)아세테이트 (380 mg, 1.84 mmol)를 아세트산-d1 (3.8 ml)에 용해시키고 혼합물을 100 ℃로 가열했다. 30 분 후, 혼합물을 농축시키고, 아세트산-d1 (3.8 ml)에 재용해시키고 100 ℃에서 추가 30 분 동안 교반한 후 주위 온도로 냉각시키고 농축시켰다. 미정제물을 아세트산-d1 (3.8 ml)에 용해시키고 아연 (361 mg, 5.53 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 100 ℃로 가열하고 30 분 동안 교반한 후 주위 온도로 냉각시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 물질을 석유 에테르 중 5-20% 에틸 아세테이트로 용리하는, 실리콘 디옥사이드 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 중간체 (76 mg, 21%)를 수득했다.

[1094] 1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-{[2,3-디하이드로(2,2,3,3-$^{2}H_4$)-1-벤조퓨란-5-일]메틸}-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산

[1095] N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-메틸피페리딘-4-아민 및 메틸 2-[2,3-디하이드로(2,2,3,3-$^{2}H_4$)-1-벤조퓨란-5-일]아세테이트를 사용하여 화합물을 실시예 8 (1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1-벤조퓨란-5-일)메틸]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)우레아; 트리플루오로아세트산)과 유사하게 제조했다. 수율: 34%. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.31 (bs, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.87 - 6.78 (m, 3H), 6.67 (d, 1H), 4.77 (t, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 5H), 2.38 (q, 2H), 1.92 (d, 2H).; LCMS: 420.0 $[M+H]^{+}$.

[1096] 전술한 실시예는 청구된 구체예를 어떻게 만들고 사용하는지에 대한 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제공하기 위해 제공되며, 여기에 개시된 것의 범위를 제한하도록 의도되지 않는다. 당업자에게 명백한 변형은 다음의 청구범위의 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허, 및 특허 출원은 각각의 그러한 간행물, 특허, 및 특허 출원이 본원에 참조로 포함된 것으로 구체적이고 개별적으로 지시된 바와 같이 본원에 참조로 포함된다.

[1097] **검사**

[1098] 수용체 활성의 시험관내 측정

[1099] 수용체 선택 및 증폭 (R-SAT) 검사. 기능적 수용체 검사인 Receptor Selection and Amplification Technology (R-SAT®)를 사용하여 (앞서 설명한 절차를 약간 수정함 (Brann, M. R. 미국 특허 5,707,798, 1998; Chem. Abstr. 1998,128, 111548) 5-HT2A 수용체에서의 활성에 대해 화합물을 스크리닝했다. 간략하게, NIH3T3 세포를 96 웰 조직 배양 플레이트에서 70-80% 합류(confluence)까지 성장시켰다. 제조사의 프로토콜에 따라 세포를 수퍼펙트(superfect) (Qiagen Inc.)를 사용하여 플라스미드 DNA로 12-16 h 동안 형질주입시켰다. R-SAT는 일반적으로 50 ng/웰의 수용체 및 20 ng/웰의 β-갈락토시데이스 플라스미드 DNA로써 수행되었다. 사용된 모든 수용체 작제물은 전술한 바와 같이 pSI 포유동물 발현 벡터 (Promega Inc) 안에 있었다. 5-HT2A 수용체 유전자는 공개된 서열에 기초한 올리고데옥시뉴클레오타이드를 사용하여 뇌 cDNA로부터 네스티드(nested) PCR (중합효소 연쇄반응)에 의해 증폭되었다 (Saltzman et. Al, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1991,181, 1469). 대규모 형질주입의 경우, 세포를 12-16 h 동안 형질주입시킨 다음, 트립신 처리하고 DMSO에서 동결시켰다. 동결된 세포를 나중에 해동시키고, 화학식(I)에 따른 화합물을 포함하는 96 웰 플레이트의 웰당 10,000-40,000 세포로 플레이팅했다. 기능적 길항제 검사를 수행하기 위해, 세포 및 화합물을 5-HT2A에서 고정된 농도(사전에 결정된 EC50의 대략 3 x)의 작용제 (보통 5-CT) 또는 다른 수용체에 대한 다른 적절한 작용제와 추가로 조합했다. 두 방법 모두,

이후 세포를 5% 주위 CO_2를 포함하는 가습 분위기에서 5 일 동안 성장시켰다. 이후 배지를 플레이트로부터 제거하고 표지 유전자 활성을 b-갈락토시데이스 기질 o-니트로페닐 b-D-갈락토피라노사이드 (ONPG, 5% NP-40를 포함하는 PBS 중)의 첨가에 의해 측정했다. 결과적인 비색 반응은 420 nM에서 분광광도계 플레이트 판독기 (Titertek Inc.)에서 측정되었다. 모든 데이터는 컴퓨터 프로그램 XLFit (IDBSm)를 사용하여 분석되었다. 효능은 대조군 화합물 (5-HT2A의 경우에 리탄세린)에 의한 억제와 비교한 최대 억제 백분율이다. IC_{50}은 50% 최대 억제를 발생시키는 몰로 나타낸 계산된 농도이다. RSAT 검사에서 측정된 IC_{50}은 Cheng and Prussoff, Biochem Pharmacol.,1973 Dec 1;22(23):3099-108의 방법을 사용하여 Ki 값으로 변환되었다. pKi는 로그(Ki)의 음수이다.

[1100] hERG 검사: 상이한 클래스에 속하는 약물이 QT 연장 및 일부 경우에서 심각한 심실부정맥과 관련이 있는 것으로 나타났다. 이러한 이상사례에 대한 가장 흔한 메커니즘은 하나 이상의 심장 포타슘 채널, 특히 hERG의 억제이다. 이 전류는 심장 근세포 재분극에 중요하며 QT 간격을 연장시키는 약물의 일반적인 목표이다. 따라서 이 연구의 테스트 물품은 hERG 채널을 억제하는 능력을 결정하기 위해 특징규명되었다. 이온 채널 활성은 hERG mRNA를 발현하는 안정하게 형질주입된 중국 햄스터 난소(Chinese Hamster Ovary, CHO) 세포주를 사용하여 AVIVA Biosciences Corporation (San Diego, CA)에서 측정되었다. CHO 세포주에서 발현된 이러한 클로닝된 채널의 약리학은 천연 조직에서 관찰된 것과 매우 유사하다.

[1101] 세포: hERG 채널을 안정적으로 발현하는 AVIVA의 CHO 세포주를 연구에 사용했다. 세포를 10% FBS, 1% 페니실린/스트렙토마이신 및 500 μg/ml G418을 포함하는 DMEM/F12에서 배양했다. 테스트 전에, Accumax (Innovative Cell Technologies)를 사용하여 세포를 수확했다.

[1102] 용액: 전기생리학적 기록을 위해, 다음 용액을 사용했다: 외부 용액: 2 mM $CaCl_2$; 2 mM $MgCl_2$; 4 mM KCl; 150 mM NaCl; 10 mM 글루코스; 10 mM HEPES; 305-315 mOsm; pH 7.4 (5M NaOH로 조정됨); 내부 용액: 140 mM KCl; 10 mM $MgCl_2$; 6 mM EGTA; 5 mM HEPES-Na; 5 mM ATP-Mg; 295-305 mOsm; pH 7.25 (1M KOH로 조정됨).

[1103] 전기생리학: 전세포 기록은 AVIVA의 SealChip™기술과 함께 PX 7000A (Axon Instruments)를 사용하여 수행되었다. 세포는 -80 mV의 유지 전위에서 전압 클램핑되었다. 이후 hERG 전류는 300 ms 동안 -50 mV까지의 탈분극 단계에 의해 활성화되었다. -50 mV에서의 이 첫 번째 단계는 꼬리 전류의 피크 진폭을 측정하기 위한 기준으로 사용되었다. 그 다음, 채널을 활성화시키기 위해 +20 mV까지의 전압 단계가 5 s 동안 적용되었다. 마지막으로, 5 s 동안 -50 mV까지 돌아가는 단계가 활성화를 제거하고 비활성화 꼬리 전류가 기록되었다.

[1104] 테스트 물품 취급 및 희석: 모든 테스트 물품은 스폰서가 제공한 10 mM DMSO 저장 용액으로부터 제조되었다. 용액은 20 분 동안의 초음파 처리에 이어서, 격렬한 볼텍싱에 의해 혼합되었다. 테스트 전에, 화합물은 외부 용액을 사용하여 유리 바이알에서 테스트 농도까지 희석되었다. 희석물은 사용 전에 20 분 이내에 제조되었다.

[1105] 전기생리학 절차: 전세포 형상(whole cell configuration)을 달성한 후, 안정성을 평가하기 위해 세포를 90 s 동안 모니터링한 다음 외부 용액으로 66 s 동안 세척했다. 앞서 설명한 전압 프로토콜(도 1)을 이후 절차 전반에 걸쳐 12 s마다 세포에 적용했다. 문턱값 (품질 관리 섹션 참조) 위의 기록 파라미터를 갖는 안정한 세포만이 약물 첨가 절차에 들어가도록 허용되었다. 기준을 확립하기 위해 0.1% DMSO (비히클)를 포함하는 외부 용액을 세포에 적용했다. 전류를 3 내지 10 분 동안 안정하시킨 후, 테스트 물품을 적용했다. 테스트 물품 용액을 4 가지의 개별 첨가로 세포에 첨가했다. 테스트 물품의 효과가 정상 상태에 도달할 때까지 최대 12 분까지 세포를 테스트 용액에 두었다. 그 다음, 1 μM 시사프라이드 (양성 대조군)를 첨가했다. 마지막으로, 회복 전류가 정상 상태에 도달할 때까지 외부 용액을 사용한 세척을 수행했다.

[1106] 데이터 분석: DataXpress (Axon Instruments), Clampfit (Axon Instruments) 및 Origin (OriginLab Corporation) 소프트웨어를 사용하여 데이터 분석을 수행했다.

[1107] 품질 관리: 보고서에 포함된 데이터는 다음의 모든 기준을 충족시키는 실험으로부터 비롯되었다: 기록 파라미터: 막 저항 (Rm): > 200 MΩ; 접근 저항 (Ra): < 10 MΩ; 꼬리 전류 진폭: > 150 pA; 약리학적 파라미터: 1 μM 시사프라이드: > 95% 억제.

[1108] 베타-어레스틴 동원 검사:

[1109] Tango Technology를 사용하는 GPCR 신호전달 검출

[1110] 베타-어레스틴을 통한 GPCR 신호전달은 Thermofisher에서 Tango Technology에 의해 검출되었다. 이 기술은 세포

내 베타-어레스틴 단백질 및 표적 수용체의 상호작용에 기초한다. 표적 수용체에 대한 리간드 결합 시, 프로테이스 태그된 어레스틴이 자극되고 GPCR의 C-말단에서 엔지니어링된 프로테이스 부위로 동원되며, 이는 테트링된 전사인자의 방출을 촉발한다. 이후 유리 전사인자는 핵으로 들어가 베타-락타메이스 (bla) 활성을 자극한다.

[1111] 테스트 화합물은 100% DMSO에서 원하는 출발 농도의 1000X (이상)에서 수용된다. 1000X 테스트 화합물은 100% DMSO에서 연속으로 희석된다 (10 포인트 ½-로그 증분).

[1112] 기질 로딩 용액:

[1113] 기질 로딩 용액은 세 가지 시약으로 구성된다: 용액 A (1 mM LiveBLAzer™-FRET B/G 기질); 용액 B, 및 용액 C.

[1114] 작용제 검사 프로토콜:

[1115] 이용된 플레이트 유형 및 먼저 플레이트로의 세포 (단계 1) 또는 화합물 (단계 2)의 첨가는 각 세포주에 의해 지시되고 세포주-특이적 검사 조건에서 기재되어 있다.

[1116] 바코드 Corning 384 웰 편평 투명 바닥 흑색 폴리스티렌 TC-처리 마이크로플레이트 (Corning Cat. #3712); 바코드 Corning 384 웰 편평 투명 바닥 흑색 폴리스티렌 폴리-D-리신 코팅 마이크로플레이트 (Corning Cat. #3664)

[1117] 1. 적절한 세포 밀도로 검사 배지에 희석된 32 μL의 세포를 검사 플레이트에 첨가한다. 필요한 경우, 화합물을 첨가하기 전에 세포를 37℃/5% CO2에서 (세포주 세부사항에 따라) 6 또는 16-24 시간 동안 인큐베이션한다.

[1118] 2. 40 nL의 1000X 화합물 또는 공지 활성화제 적정 더하기 4 μL의 검사 배지를 검사 플레이트의 세포에 첨가한다.

[1119] 3. 4 μL의 검사 배지를 모든 웰에 첨가하여 최종 검사 부피를 40 μL로 만든다.

[1120] 4. 검사 플레이트를 가습 인큐베이터에서 (세포주 세부사항에 따라) 5 또는 16 시간 동안 37℃/5% CO2에서 인큐베이션한다.

[1121] 5. 8 μL의 기질 로딩 용액을 검사 플레이트에 첨가한다.

[1122] 6. 검사 플레이트를 어둠 속에서 2 시간 동안 실온에서 인큐베이션한다.

[1123] 7. 검사 플레이트를 형광 플레이트 판독기 (Tecan Safire2)에서 판독하고 데이터를 분석한다.

[1124] 길항제 검사 프로토콜:

[1125] 단계 3에서 첨가하기 위한 공지 활성화제의 EC80 농도를 얻기 위해 작용제 검사 스크린 (상기 참조)을 수행한다.

[1126] 1. 적절한 세포 밀도로 검사 배지에 희석된 32 μL의 세포를 검사 플레이트에 첨가한다. 필요한 경우, 화합물을 첨가하기 전에 세포를 37℃/5% CO2에서 (세포주 세부사항에 따라) 6 또는 16-24 시간 동안 인큐베이션한다.

[1127] 2. 40 nL의 1000X 화합물 또는 공지 길항제 적정 더하기 4 μL의 검사 배지를 검사 플레이트의 세포에 첨가하고 가습 인큐베이터에서 30 분 동안 37℃/5% CO2에서 인큐베이션한다.

[1128] 3. 작용제 검사에서 결정된 바와 같은 4 μL의 작용제의 10X EC80 농축물을 테스트 화합물 및 공지 억제제를 포함하는 모든 웰에 첨가하여 최종 검사 부피를 40 μL로 만든다.

[1129] 4. 4 μL의 검사 배지를 잔여 대조군 웰에 첨가하여 부피를 40 μL로 만든다.

[1130] 5. 검사 플레이트를 가습 인큐베이터에서 (세포주 세부사항에 따라) 5 또는 16 시간 동안 37℃/5% CO2에서 인큐베이션한다.

[1131] 6. 8 μL의 기질 로딩 용액을 검사 플레이트에 첨가한다.

[1132] 7. 검사 플레이트를 어둠 속에서 2 시간 동안 실온에서 인큐베이션한다.

[1133] 8. 검사 플레이트를 형광 플레이트 판독기 (Tecan Safire2)에서 판독하고 데이터를 분석한다.

[1134] 다음의 대조군은 각각의 개별 세포주에 대해 각 플레이트에서 수행된다:

[1135] 완전 작용제 대조군

[1136] 완전 작용제 대조군은 0.1% DMSO, 세포 및 최대 농도의 공지 작용제 (stim)를 포함한다. 작용제 모드에서, 완전 작용제 대조군은 검사의 상단 또는 100% 활성화를 결정하기 위해 사용된다. 길항제 모드에서, 완전 작용제 대조군은 이전의 작용제 실험으로부터 선택된 EC80 농도를 사용하는 검사에서 사용된 실제 EC80을 결정하기 위해 사용된다.

[1137] 작용제 없는 대조군

[1138] 작용제 없는 대조군은 0.1% DMSO, 세포 및 작용제 (stim) 대신 검사 배지를 포함한다. 작용제 모드에서, 이는 검사의 하단 또는 0% 활성화를 결정하기 위해 사용된다. 길항제 모드에서, 이는 최대 억제 또는 100% 억제를 결정하기 위해 사용된다.

[1139] 무세포 대조군

[1140] 무세포 대조군은 0.1% DMSO 및 검사 배지를 포함한다. 이는 쿠마린 및 플루오레세인 파장 모두에 대한 배경 형광을 결정하기 위해 사용된다. 이 값은 배경 차감에 사용된다.

[1141] EC80 대조군 (길항제 모드만)

[1142] EC80 대조군은 작용제 실험을 통해 결정된 검사 배지 중의 공지 작용제의 농도이다. 길항제 모드에서, EC80 대조군은 활성화 또는 0% 억제의 실제 기준을 결정하기 위해 사용된다.

[1143] 공지 작용제 (작용제 모드) 또는 길항제 (길항제 모드) 역가측정

[1144] 세포주가 사전에 결정된 바와 같이 예상된 EC50/IC50 범위 내에서 활성화 또는 억제됨을 보장하기 위해 공지 작용제 또는 길항제 역가측정이 각 세포주에 대해 플레이트마다 수행된다.

[1145] 그래핑 소프트웨어

[1146] SelectScreen Cell-Based GPCR Profiling Service는 IDBS의 XLfit를 사용한다. 용량 반응 곡선은 모델 번호 205 (에스자형 용량-응답 모델)에 대한 곡선 적합이다. 기능적 검사로써 관찰될 수 있는 여러 상이한 화합물 특징을 다루기 위한 데이터 분석 도구에 대해 사내에서 맞춤형 로직이 구축되었다. 이 로직을 사용하여 각각의 주어진 화합물에 대한 상대 EC50/IC50 값이 제공된다.

[1147] 데이터 포인트의 각 세트에 대해 다음 식이 사용되었다:

[1148] 식:

[1149] 배경-차감된 형광 (F1 = 형광 강도):

[1150] F1 샘플 - F1 무세포 대조군

[1151] 방출 비율 (배경 형광에 대해 보정된 값 사용):

[1152] 쿠마린 방출 (460 nm)/플루오레세인 방출 (530 nm)

[1153] 응답 비율:

[1154] 방출 비율 화합물 / 방출 비율 작용제 없음 대조군

[1155] % 활성화 - 작용제 검사:

[1156] {(응답 비율 화합물 - 응답 비율 작용제 없음 대조군) / 응답 비율 완전 작용제 대조군 - 응답 비율 작용제 없음 대조군} * 100

[1157] % 억제 - 길항제 검사:

[1158] {1 - (응답 비율 화합물 - 응답 비율 작용제 없음 대조군 / 응답 비율 EC80 대조군 - 응답 비율 작용제 없음 대조군)} * 100

[1159] pIC_{50}: 50% 억제를 야기하는 농도의 음의 로그

[1160] 본원에 제공된 화합물은 상기 기재된 바와 같이 검사되었다. 아래의 데이터는 본원에 제공된 화합물이 약제로서 유용할 수 있음을 나타낸다.

[1161] 표의 데이터는 예를 들어 다음 지침을 사용하여 해석될 수 있다

[1162] 고 친화성 pKi ≥ 8.4

[1163] 중 친화성 pKi ≥ 7.7.

[1164] 표 2 - 예시된 화합물의 pKi 값

[1165]

화합물	5-HT2a (pKi) (R-SAT)	5HT2A (pIC50) 베타-어레스틴	hERG (%억제 (1μM))
1a/1b	7.6		
2	5.5		
3	8.9		33
4	8.6		11
5	9.0		29
6	8.7		70
7	8.7		87
8	9.1		22
9	8.1		63
10	9.0		10
11	1.0		
12	1.0		
13	10.1		34
13b	7.2		
14	8.8		77
15	8.5		19
16	8.7		29
17	9.4		32
18	9.5		17
19	8.8		33
20	8.8		30
21		6.7	
22		1.0	10
23		7.8	13
24		6.9	10
25		7.0	
26	1.0		
27		7.1	
28	8.4		32
29	8.0		

30	7.2		
31	8.2		
32	8.1		
33	1.0		
34		6.5	
35		6.7	
36		7.6	29
37		6.2	8
38		8.4	
39		7.8	21
40		1.0	9
41		1.0	23
42		6.6	
43		6.9	42
44		6.8	70
46	9.1		
47	6.9		
48	7.0		
49	8.2		
50	7.0		
51	7.6		
52	7.4		8
53	7.6		
54	8.1		
55		1.0	10
56		1.0	
57	1.0		
58	6.8		
59	7.8		
60	1.0		
61	7.8		23
62	7.1		32
63	7.1		

[1166]

64	1.0		
65	1.0		
66	1.0		
67	7.1		
68	7.7		
69	6.2		
70	7.3		
71	7.9		
72	7.8		
73	8.2		
74	7.4		
75		8.4	
76	8.4		12
77	7.1		
78	8.2		
80	8.6		
81		1.0	
82		1.0	
83	6.8		
84	7.3		
85	8.4		
85	8.8		
86	1.0		
87	8.0		
88	7.2		
89	1.0		
90	7.9		
91	7.8		
92	9.5		45
93	7.4		
94	7.0		
95	7.3		8
96	8.0		

[1167]

97	7.4		
98	8.5		62
99	7.1		
100	7.7		
101	7.1		
102	1.0		
103	6.6		
104	7.4		
105	7.0		
106	7.3		
107	6.9		43
108	7.1		
109	7.6		
110	7.6		
111	7.1		
112	7.4		
113	6.9		
114	8.2		
115	9.5		49
116	7.2		
117	9.4		
118	8.0		
119	7.2		
120	8.1		
121	6.9		
122	8.1		
123	7.8		
124	8.0		
125	8.4		17
126	8.1		15
127	8.2		9
128	8.1		
129	7.3		

[1168]

130	7.1		
131	9.2		
132	7.1		
133	8.3		
134	8.4		
135	7.8		
136	8.1		
137	8.4		37
138	2.8		13
139	8.4		35
140	8.5		
141	9.2		42
142	9.0		8
143	9.3		41
144	9.0		37
145	8.8		39
146	8.3		
147	8.5		
148	8.7		33
149	9.0		40
150	8.3		
151	8.7		16
152	8.6		38
153	8.8		29
154	8.9		23
155	9.8		47
156	8.4		17
157	9.2		20
158	9.1		8
159	8.1		

[1169]