



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0100329
(43) 공개일자 2016년08월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4155 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) A61K 31/453 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4155 (2013.01)
A61K 31/337 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7018773
(22) 출원일자(국제) 2014년12월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2016년07월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/071617
(87) 국제공개번호 WO 2015/095767
국제공개일자 2015년06월25일
- (30) 우선권주장
61/919,235 2013년12월20일 미국(US)
- (71) 출원인
3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴 코트
- (72) 발명자
호이어, 티모시 셀
미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴 코트, 3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드 내
오슬롭, 요한 디.
미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴 코트, 3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
손민

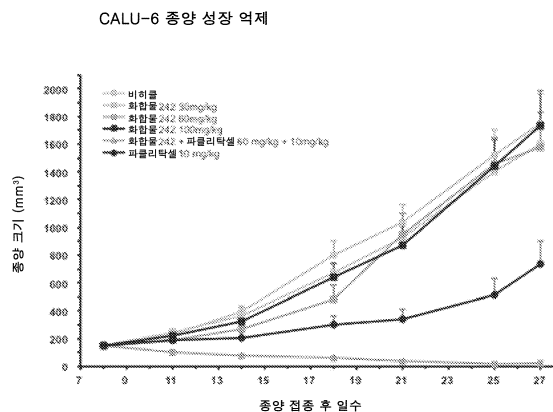
전체 청구항 수 : 총 161 항

(54) 발명의 명칭 지질 합성의 헤테로사이클릭 조절물질 및 이들의 조합물

(57) 요약

지질 합성의 헤테로사이클릭 조절물질이 제공될 뿐만 아니라 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그와 같은 화합물을 포함하는 약제학적 조성물; 및 그와 같은 화합물 및 그와 같은 화합물과 다른 치료제의 조합물을 투여하여 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법이 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/4178 (2013.01)
A61K 31/4196 (2013.01)
A61K 31/422 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
A61K 31/445 (2013.01)
A61K 31/453 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

맥도웰, 로버트 에스.

미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴
 코트, 3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드
 내

존슨, 러셀

미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴
 코트, 3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드
 내

양, 한비아오

미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴
 코트, 3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드
 내

에반치크, 마르크

미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴
 코트, 3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드
 내

자하리아, 크리스티아나 에이.

미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴
 코트, 3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드
 내

카이, 하잉

미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴
 코트, 3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드
 내

후, 릴리 더블유.

미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴
 코트, 3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드
 내

듀크, 그레고리

미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴
 코트, 3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드
 내

오홀, 야미니

미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴
 코트, 3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드
 내

오패럴, 마리

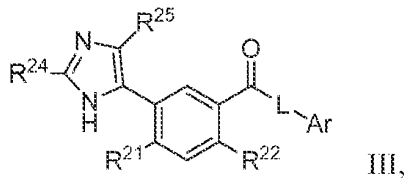
미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1050 해밀턴
 코트, 3-브이 바이오사이언시스, 인코포레이티드
 내

명세서

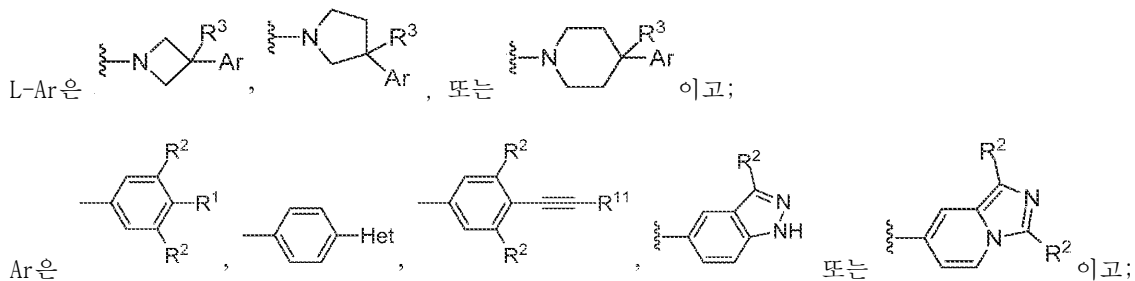
청구범위

청구항 1

대상체에게 치료적 유효량의 (i) 하기 구조 III을 갖는 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염인 제1 치료제 및 (ii) 제2 치료제를 투여하여 상기 대상체에서 지방산 신타제 경로의 조절이상(disregulation)을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법:



식 중:



Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

R^1 은 H, -CN, 할로젠, C_1 - C_4 알킬, -O-(C_3 - C_5 사이클로알킬), -O-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -O-(C_1 - C_4 알킬)이되, R^1 이 H, -CN 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

R^3 은 H 또는 F이고;

R^{11} 은 H 또는 - CH_3 이고;

R^{21} 은 H, 할로젠, C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

R^{22} 는 H, 할로젠, 또는 C_1 - C_2 알킬이고;

R^{24} 는 H, -CN, -(C_1 - C_4 알킬)-CN, C_1 - C_4 알킬, -(C_1 - C_4 알킬)-OH, -(C_1 - C_4 알킬)-N(R^{241})₂, -(C_1 - C_4 알킬)_t-O_u-(C_3 - C_6 사이클로알킬), -(C_1 - C_4 알킬)_t-O_u-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -(C_1 - C_4 알킬)-O-(C_1 - C_4 알킬)이되,

t는 0 또는 1이고;

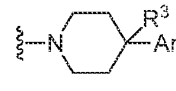
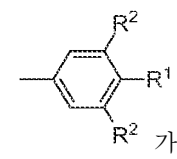
u는 0 또는 1이고;

단, u가 1일 때, t는 1이고; 그리고

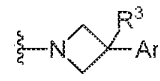
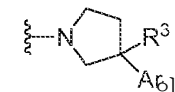
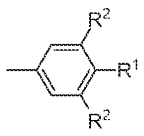
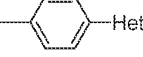
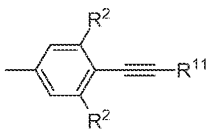
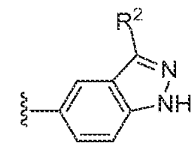
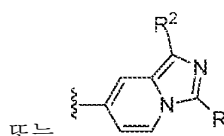
각각의 R^{241} 은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_2 알킬이고; 그리고

R^{25} 는 할로젠, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 알킬 또는 사이클로프로필이다.

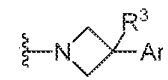
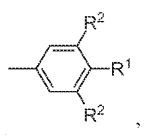
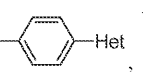
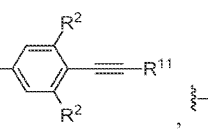
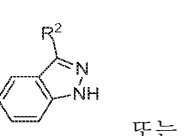
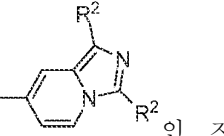
청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, L-Ar이  일 때, Ar은 가 아닌, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

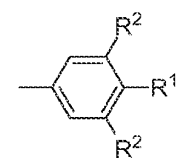
청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, L-Ar은 , 또는 고, Ar은 , , ,  또는 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 4

청구항 3에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, L-Ar은 이고, Ar은 , , ,  또는 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, Ar은 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^1 은 할로젠, $-\text{CN}$ 또는 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 할로알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^1 은 $-\text{CN}$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^2 는 H인, 지방산 신타제 경로의

조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{21} 은 할로젠, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{21} 은 C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{21} 은 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{21} 은 C_1-C_2 알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{21} 은 $-CH_3$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 14

청구항 1 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{22} 은 H 또는 C_1-C_2 알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{22} 은 H 또는 $-CH_3$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{22} 은 $-CH_3$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 17

청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{24} 은 H, $-CN$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-CN$, C_1-C_4 알킬, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-OH$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-N(R^{241})_2$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(4- \text{ 내지 } 6- \text{ 원 헤테로사이클})$ 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{24} 은 H, C_1-C_4 알킬, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-OH$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-$

$N(R^{241})_2$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(4\text{- 내지 } 6\text{-원 헤테로사이클})$ 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 19

청구항 18에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{24} 는 C_1-C_4 알킬 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{24} 는 $-(C_1-C_2 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 21

청구항 20에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{24} 는 $-CH_2-O-CH_3$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 22

청구항 19에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{24} 는 C_1-C_2 알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 23

청구항 22에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{24} 는 $-CH_3$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 24

청구항 18에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{24} 는 C_3-C_6 사이클로알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 25

청구항 17에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{24} 는 $-CN$ 또는 $-(C_1-C_2 \text{ 알킬})-CN$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 26

청구항 25에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{24} 는 $-CN$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 27

청구항 25에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{24} 는 $-(C_1-C_2 \text{ 알킬})-CN$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 28

청구항 17에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{24} 는 H , $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$ 또는 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 29

청구항 17에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{24} 는 메틸, 이소프로필, 사이클로프로필, -CN, 또는 $-(C_1-C_2 \text{ 알킬})-CN$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 30

청구항 1 내지 20, 22, 24 내지 25, 27 및 29 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{24} 는 C_1-C_2 알킬, 옥소, -CN, 할로젠, 알카노일, 알콕시카보닐, -OH 및 C_1-C_2 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되는, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 31

청구항 30에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{24} 는 메틸, -F, 메톡시, $-C(=O)CH_3$ 및 $-C(=O)-OCH_3$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되는, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 32

청구항 30 또는 31에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{24} 는 동일 또는 상이한 2개의 치환체로 치환되는, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 33

청구항 30 또는 31에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{24} 는 동일 또는 상이한 3개의 치환체로 치환되는, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 34

청구항 1 내지 33 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{25} 는 할로젠, -CN, C_1-C_2 알킬 또는 사이클로프로필인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 35

청구항 34에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{25} 는 할로젠, C_1-C_2 알킬 또는 사이클로프로필인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 36

청구항 34에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{25} 는 -CN, -Cl 또는 $-CH_3$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 37

청구항 36에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{25} 는 -Cl인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 38

청구항 36에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{25} 는 $-CH_3$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 39

청구항 1 내지 35 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{25} 는 -OH, 할로젠, C_1-C_2 알킬 및 알킬카보닐옥시로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되는, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 40

청구항 39에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{25} 는 -F, 메틸 및 $-O-C(=O)-CH_3$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되는, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 41

청구항 39 또는 40에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{25} 는 동일 또는 상이한 2개의 치환체로 치환되는, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

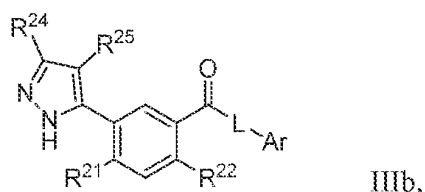
청구항 42

청구항 39 또는 40에 있어서, 상기 구조 III을 갖는 화합물에서, R^{25} 는 동일 또는 상이한 3개의 치환체로 치환되는, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

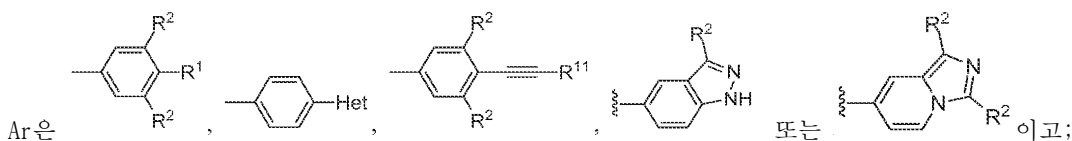
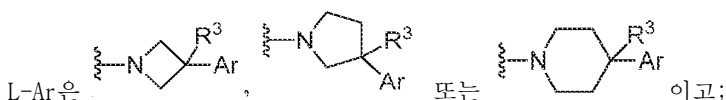
청구항 43

대상체에게 치료적 유효량의 (i) 하기 구조 IIIb를 갖는 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염인 제1 치료제 및 (ii) 제2 치료제를 투여하여 상기 대상체에서 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법:

(i) 제1 치료제로서, 상기 제1 치료제는 구조 IIIb의 화합물:



식 중:



Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

R^1 은 H, -CN, 할로젠, C_1-C_4 알킬, $-O-(C_3-C_5)$ 사이클로알킬), $-O-(4- \text{ 내지 } 6\text{-원 헤테로사이클})$ 또는 $-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이되, R^1 이 H, -CN 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C_1-C_4 알킬이고;

R^3 은 H 또는 F이고;

R^{11} 은 H 또는 $-CH_3$ 이고;

R^{21} 은 H, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

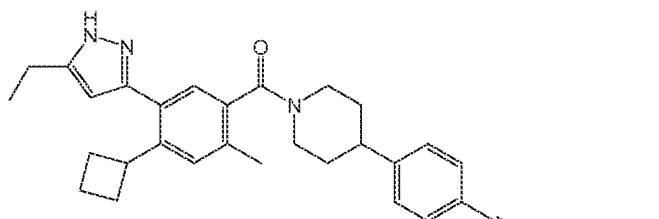
R^{22} 는 H, 할로젠 또는 C_1-C_2 알킬이고; 그리고

각각의 R^{24} 및 R^{25} 는 독립적으로 H, 할로젠, $-CN$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-CN$, C_1-C_4 알킬, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-OH$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-N(R^{241})_2$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(C_3-C_5 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(4- \text{ 내지 } 6-원 \text{ 헤테로사이클})$ 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이되,

각각의 t는 독립적으로 0 또는 1이고;

각각의 u는 독립적으로 0 또는 1이고; 그리고

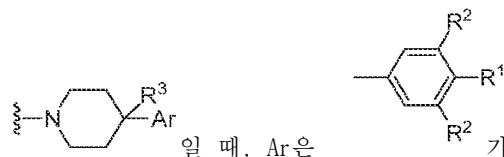
각각의 R^{241} 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_2 알킬이되



상기 화합물은

청구항 44

청구항 43에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, L-Ar이



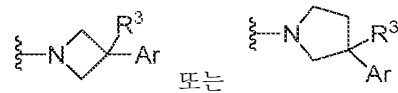
일 때, Ar은

가

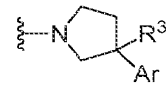
아닌, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 45

청구항 43에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, L-Ar은



또는

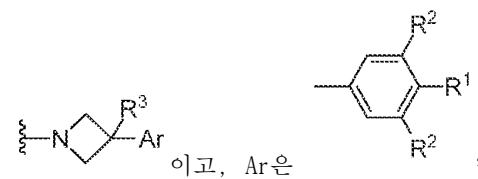


이고, Ar은

인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 46

청구항 45에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, L-Ar은



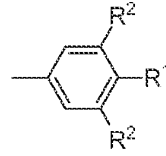
이고, Ar은

,

인, 지방산 신타제 경로의 조절

이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 47



청구항 46에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, Ar은 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 48

청구항 43 내지 47 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R¹은 할로젠, -CN 또는 C₁-C₂ 할로알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 49

청구항 48에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R¹은 -CN인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 50

청구항 43 내지 49 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R²는 H인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 51

청구항 43 내지 50 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R²¹은 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₅ 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 52

청구항 51에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R²¹은 C₁-C₄ 알킬, C₃-C₅ 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 53

청구항 52에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R²¹은 C₁-C₂ 알킬 또는 C₃-C₅ 사이클로알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 54

청구항 53에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R²¹은 C₁-C₂ 알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 55

청구항 54에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R²¹은 -CH₃인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 56

청구항 43 내지 55 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{22} 는 H 또는 C_1-C_2 알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 57

청구항 56에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{22} 는 H 또는 $-CH_3$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 58

청구항 57에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{22} 는 $-CH_3$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 59

청구항 43 내지 58 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, 각각의 R^{24} 및 R^{25} 는 독립적으로 H, $-CN$, C_1-C_4 알킬, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-OH$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-N(R^{241})_2$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(C_3-C_5 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(4- \text{ 내지 } 6- \text{ 원 헤테로사이클})$ 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 60

청구항 59에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, 각각의 R^{24} 및 R^{25} 는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(4- \text{ 내지 } 6- \text{ 원 헤테로사이클})$ 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 61

청구항 43 내지 58 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{24} 는 H, C_1-C_4 알킬, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-OH$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-N(R^{241})_2$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(C_3-C_5 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(4- \text{ 내지 } 6- \text{ 원 헤테로사이클})$ 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 62

청구항 43 내지 58 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{24} 는 $-CN$, $-Cl$, C_1-C_4 알킬 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 63

청구항 62에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{24} 는 C_1-C_4 알킬 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 64

청구항 63에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{24} 는 $-(C_1-C_2 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 65

청구항 63에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{24} 는 C_1-C_4 알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 66

청구항 65에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{24} 는 $-CH_3$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 67

청구항 43 내지 58 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{24} 는 수소인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 68

청구항 43 내지 65 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{24} 는 할로젠, C_3-C_5 사이클로알킬 및 C_1-C_2 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되는, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 69

청구항 68에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{24} 는 $-F$, 사이클로프로필 및 $-OCH_3$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되는, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 70

청구항 68 또는 69에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{24} 는 동일 또는 상이한 2개의 치환체로 치환되는, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 71

청구항 68 또는 69에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{24} 는 동일 또는 상이한 3개의 치환체로 치환되는, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 72

청구항 43 내지 58 또는 61 내지 71 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{25} 는 할로젠, 메틸, 에틸 또는 사이클로프로필인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 73

청구항 43 내지 58 또는 61 내지 71 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{25} 는 $-CN$, $-Cl$, C_1-C_4 알킬, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O-(C_3-C_5 \text{ 사이클로알킬})$ 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 74

청구항 73에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{25} 는 $-CN$, $-Cl$, $-CH_3$, $-O-(C_3-C_5 \text{ 사이클로알킬})$ 또는 $-O-(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 75

청구항 73에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{25} 는 -CN, -Cl 또는 C_1-C_4 알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 76

청구항 75에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{25} 는 $-CH_3$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 77

청구항 75에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{25} 는 -Cl인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 78

청구항 43 내지 75 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{25} 는 하나 이상의 할로젠으로 치환되는, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 79

청구항 78에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{25} 는 하나 이상의 -F로 치환되는, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 80

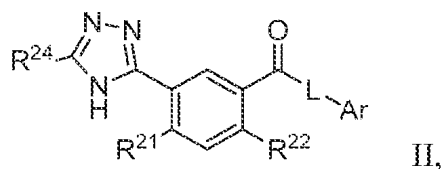
청구항 78 또는 79에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{25} 는 2개의 치환체로 치환되는, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 81

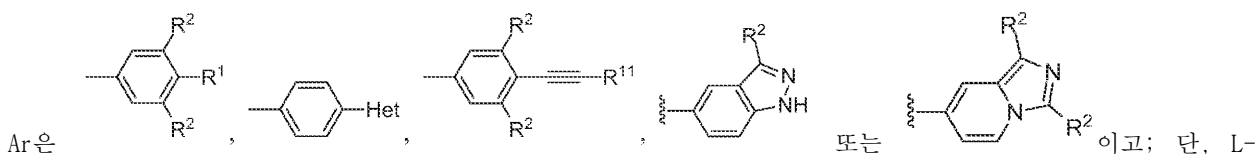
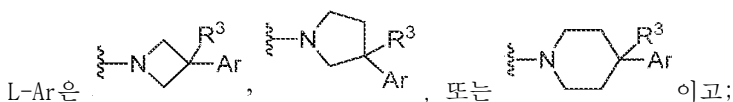
청구항 78 또는 79에 있어서, 상기 구조 IIIb를 갖는 화합물에서, R^{25} 는 3개의 치환체로 치환되는, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

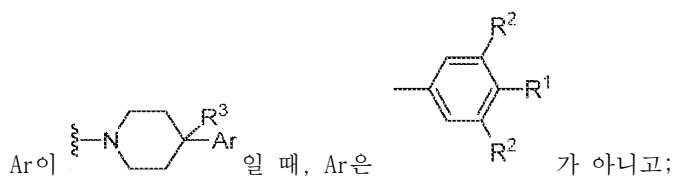
청구항 82

대상체에게 치료적 유효량의 (i) 하기 구조 II를 갖는 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염인 제1 치료제 및 (ii) 제2 치료제를 투여하여 상기 대상체에서 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법:



식 중:





Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

R¹은 H, -CN, 할로젠, C₁-C₄ 알킬, -O-(C₃-C₅ 사이클로알킬), -O-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -O-(C₁-C₄ 알킬)이되, R¹이 H, -CN 또는 할로젠이 아닐 때, R¹은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

각각의 R²는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

R³은 H 또는 F이고;

R¹¹은 H 또는 -CH₃이고;

R²¹은 H, 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₅ 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

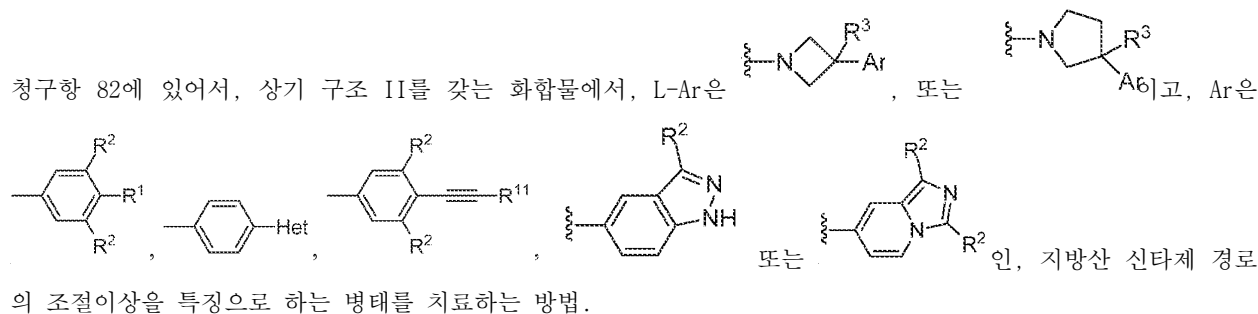
R²²는 H, 할로젠, 또는 C₁-C₂ 알킬이고; 그리고

R²⁴는 H, C₁-C₄ 알킬, -(C₁-C₄ 알킬)-OH, -(C₁-C₄ 알킬)_t-N(R²⁴¹)₂, -(C₁-C₄ 알킬)_t-O_t-(C₃-C₅ 사이클로알킬), -(C₁-C₄ 알킬)_t-O_t-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -(C₁-C₄ 알킬)_t-O-(C₁-C₄ 알킬)이되,

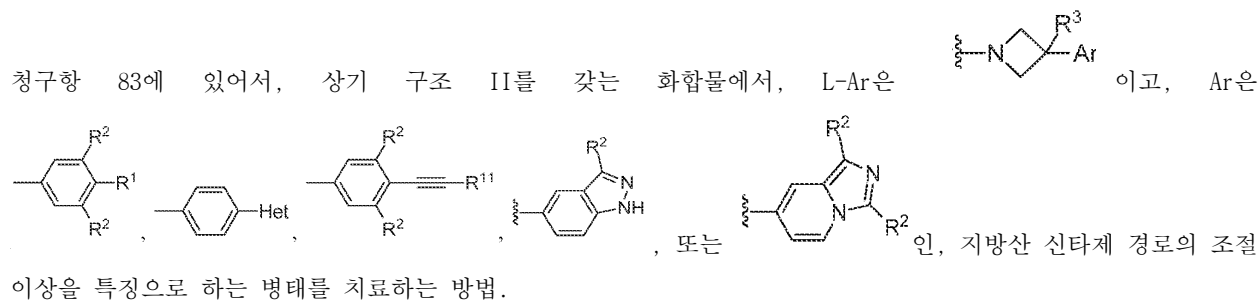
각각의 t는 독립적으로 0 또는 1이고; 그리고

각각의 R²⁴¹은 독립적으로 H 또는 C₁-C₂ 알킬이다.

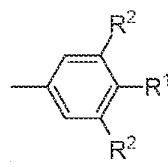
청구항 83

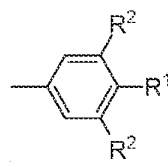


청구항 84



청구항 85



청구항 84에 있어서, 상기 구조 II를 갖는 화합물에서, Ar은  인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 86

청구항 82 내지 85 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 II를 갖는 화합물에서, R¹은 할로젠, -CN 또는 C₁-C₂ 할로알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 87

청구항 86에 있어서, 상기 구조 II를 갖는 화합물에서, R¹은 -CN인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 88

청구항 82 내지 87 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 II를 갖는 화합물에서, R²는 H인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 89

청구항 82 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 II를 갖는 화합물에서, R²¹은 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₅ 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 90

청구항 82 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 II를 갖는 화합물에서, R²¹은 H, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₅ 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 91

청구항 89 또는 90에 있어서, 상기 구조 II를 갖는 화합물에서, R²¹은 C₁-C₂ 알킬 또는 C₃-C₅ 사이클로알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 92

청구항 91에 있어서, 상기 구조 II를 갖는 화합물에서, R²¹은 C₁-C₂ 알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 93

청구항 91에 있어서, 상기 구조 II를 갖는 화합물에서, R²¹은 C₃-C₅ 사이클로알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 94

청구항 82 내지 93에 있어서, 상기 구조 II를 갖는 화합물에서, R²²는 H 또는 C₁-C₂ 알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 95

청구항 94에 있어서, 상기 구조 II를 갖는 화합물에서, R^{22} 는 H인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 96

청구항 94에 있어서, 상기 구조 II를 갖는 화합물에서, R^{22} 는 C_1-C_2 알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 97

청구항 96에 있어서, 상기 구조 II를 갖는 화합물에서, R^{22} 는 $-CH_3$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 98

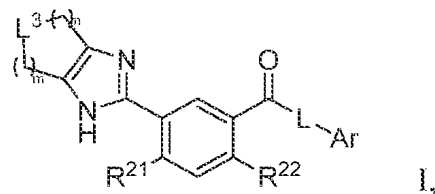
청구항 82 내지 97 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 II를 갖는 화합물에서, R^{24} 는 C_1-C_4 알킬 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_n$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 99

청구항 98에 있어서, 상기 구조 II를 갖는 화합물에서, R^{24} 는 $-(C_1-C_2 \text{ 알킬})_t-O-(C_1-C_2 \text{ 알킬})_n$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 100

대상체에게 치료적 유효량의 (i) 하기 구조 I의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염인 제1 치료제 및 (ii) 제2 치료제를 투여하여 상기 대상체에서 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법:

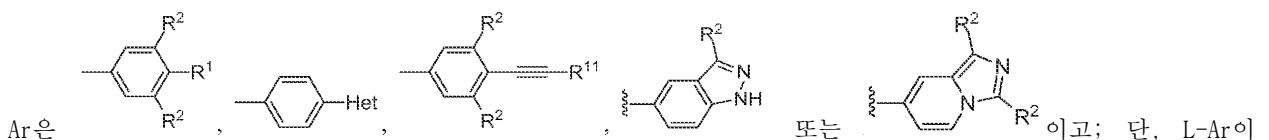
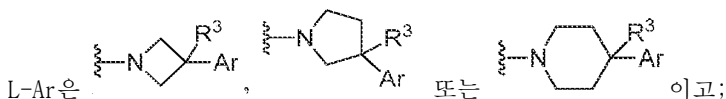


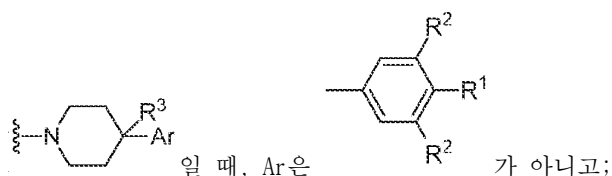
식 중:

L^3 은 $-CH_2-$, $-CHR^{50}-$, $-O-$, $-NR^{50}-$, $-NC(O)R^{50}-$ 또는 $-NC(O)OR^{50}-$ 이 되, R^{50} 는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

n 는 1, 2, 또는 3이고;

m 는 1 또는 2이고, 단, $n+m \geq 3$ 이고;





Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

R^1 은 H, -CN, 할로젠, C_1 - C_4 알킬, -O-(C_3 - C_5 사이클로알킬), -O-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -O-(C_1 - C_4 알킬)이되, R^1 이 H, -CN 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

R^3 은 H 또는 F이고;

R^{11} 은 H 또는 -CH₃이고;

R^{21} 은 H, 할로젠, C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고; 그리고

R^{22} 는 H, 할로젠, 또는 C_1 - C_2 알킬이다.

청구항 101

청구항 100에 있어서, 상기 구조 I을 갖는 화합물에서, L-Ar은 또는 이고, Ar은 , , , 또는 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 102

청구항 101에 있어서, 상기 구조 I을 갖는 화합물에서, L-Ar은 이고, Ar은 , , , 또는 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 103

청구항 100 내지 102 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 I을 갖는 화합물에서, R^1 은 H, -CN, - C_1 - C_4 알킬, -O-(C_3 - C_5 사이클로알킬), -O-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -O-(C_1 - C_4 알킬)이되, R^1 이 H 또는 -CN이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되는, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하

는 방법.

청구항 104

청구항 100 내지 102 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 I을 갖는 화합물에서, R^1 은 할로젠, -CN 또는 C_1-C_2 할로알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 105

청구항 104에 있어서, 상기 구조 I을 갖는 화합물에서, R^1 은 -CN 또는 C_1-C_2 할로알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 106

청구항 105에 있어서, 상기 구조 I을 갖는 화합물에서, R^1 은 -CN인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 107

청구항 104에 있어서, 상기 구조 I을 갖는 화합물에서, R^1 은 -Cl인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 108

청구항 100 내지 107 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 I을 갖는 화합물에서, R^2 는 H인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 109

청구항 100 내지 108 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 I을 갖는 화합물에서, R^{21} 은 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 110

청구항 109에 있어서, 상기 구조 I을 갖는 화합물에서, R^{21} 은 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 111

청구항 110에 있어서, 상기 구조 I을 갖는 화합물에서, R^{21} 은 C_3-C_5 사이클로알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 112

청구항 100 내지 111 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 I을 갖는 화합물에서, R^{22} 는 H 또는 C_1-C_2 알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 113

청구항 112에 있어서, 상기 구조 I을 갖는 화합물에서, R^{22} 는 H인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 114

청구항 112에 있어서, 상기 구조 I을 갖는 화합물에서, R^{22} 는 C_1-C_2 알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 115

청구항 114에 있어서, 상기 구조 I을 갖는 화합물에서, R^{22} 는 $-CH_3$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 116

청구항 100 내지 115 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 I을 갖는 화합물에서, L^3 은 $-N(CH_3)-$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 117

청구항 100 내지 116 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 I을 갖는 화합물에서, n 은 2이고 m 은 2인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 118

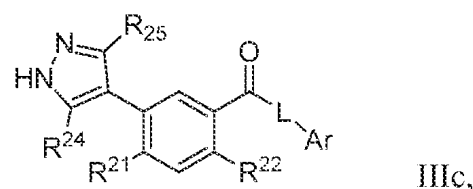
청구항 100 내지 116 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 I을 갖는 화합물에서, n 은 1 또는 2인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 119

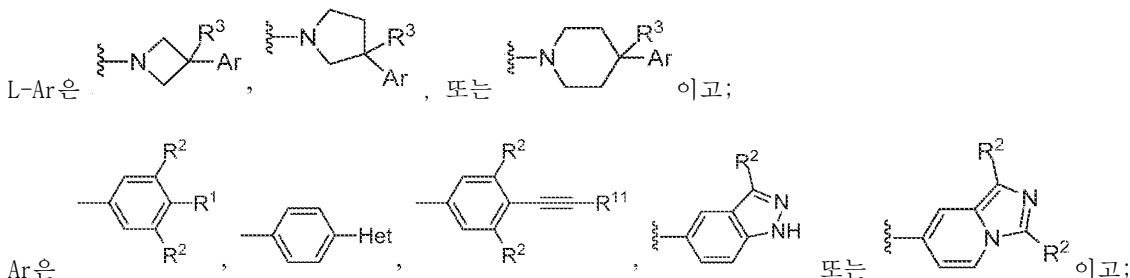
청구항 100 내지 116 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 I을 갖는 화합물에서, n 은 1이고 m 은 2인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 120

대상체에게 치료적 유효량의 (i) 하기 구조 IIIC를 갖는 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염인 제1 치료제 및 (ii) 제2 치료제를 투여하여 상기 대상체에서 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법:



식 중:



Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

R^1 은 H, $-CN$, 할로젠, C_1-C_4 알킬, $-O-(C_3-C_5$ 사이클로알킬), $-O-(4-$ 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 $-O-(C_1-C_4$ 알킬)이되, R^1 이 H, $-CN$ 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C_1-C_4 알킬이고;

R^3 은 H 또는 F이고;


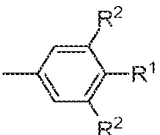
R^{11} 은 H 또는 $-CH_3$ 이고;

R^{21} 은 H, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

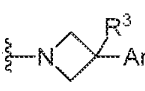
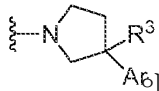
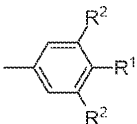
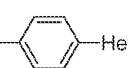
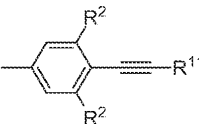
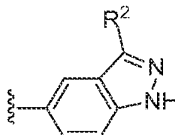
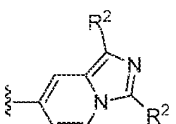
R^{22} 는 H, 할로겐 또는 C_1-C_2 알킬이고; 그리고

각각의 R^{24} 및 R^{25} 는 독립적으로 H, $-C_1-C_4$ 알킬, 또는 할로겐이다.

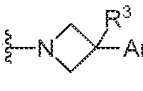
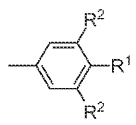
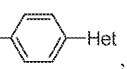
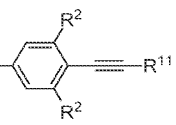
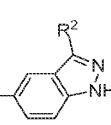
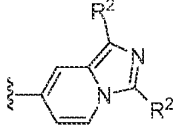
청구항 121

청구항 120에 있어서, 상기 구조 IIIc를 갖는 화합물에서, L-Ar은 , Ar은 가 아닌, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 122

청구항 120에 있어서, 상기 구조 IIIc를 갖는 화합물에서, L-Ar은 , 또는 고, Ar은 , , ,  또는 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 123

청구항 122에 있어서, 상기 구조 IIIc를 갖는 화합물에서, L-Ar은 이고, Ar은 , , ,  또는 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 124

청구항 120 내지 123 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 IIIc를 갖는 화합물에서, R^1 은 할로겐, $-CN$ 또는 C_1-C_2 할로알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 125

청구항 120 내지 124 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 IIIc를 갖는 화합물에서, R^{21} 은 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를

치료하는 방법.

청구항 126

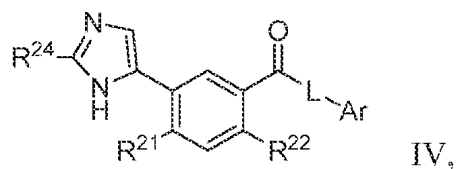
청구항 125에 있어서, 상기 구조 IIIc를 갖는 화합물에서, R^{21} 은 $-CH_3$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 127

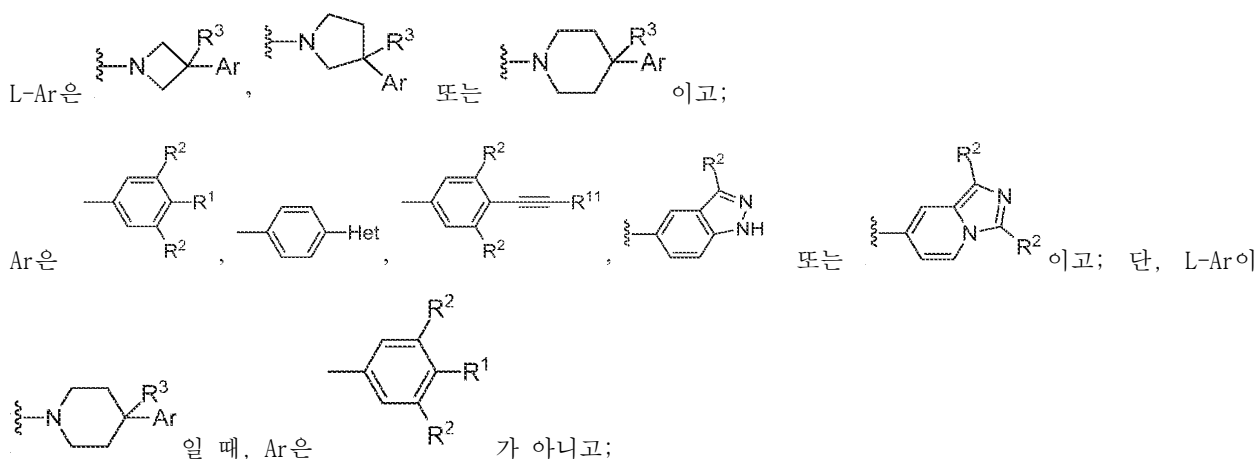
청구항 120 내지 126 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 IIIc를 갖는 화합물에서, R^{22} 는 H인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 128

대상체에게 치료적 유효량의 (i) 하기 구조 IV를 갖는 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염인 제1 치료제 및 (ii) 제2 치료제를 투여하여 상기 대상체에서 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법:



식 중:



Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

R^1 은 H, $-CN$, 할로젠, C_1-C_4 알킬, $-O-(C_3-C_5$ 사이클로알킬), $-O-(4-$ 내지 $6-$ 원 헤테로사이클) 또는 $-O-(C_1-C_4$ 알킬)이되, R^1 이 H, $-CN$ 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C_1-C_4 알킬이고;

R^3 은 H 또는 F이고;

R^{11} 은 H 또는 $-CH_3$ 이고;

R^{21} 은 H, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

R^{22} 는 H, 할로젠 또는 C_1-C_2 알킬이고; 그리고

R^{24} 는 H, C_1-C_4 알킬, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-OH$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-N(R^{241})_2$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(C_3-C_5 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(4\text{- 내지 } 6\text{-원 헤테로사이클})$ 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이되,

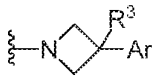
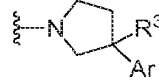
t 는 0 또는 1이고;

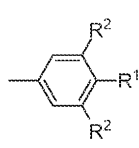
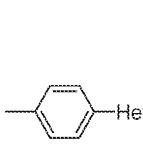
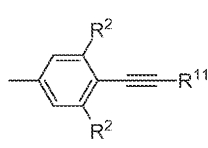
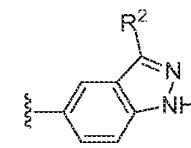
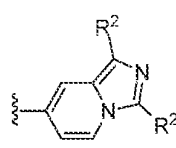
u 는 0 또는 1이고;

단, u 가 1일 때, t 는 1이고; 그리고

R^{241} 은 H 또는 C_1-C_2 알킬이다.

청구항 129

청구항 128에 있어서, 상기 구조 IV를 갖는 화합물에서, L-Ar은  또는  이고, Ar은

, , ,  또는  인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 130

청구항 128 또는 129에 있어서, 상기 구조 IV를 갖는 화합물에서, R^1 은 할로젠, $-CN$ 또는 C_1-C_2 할로알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 131

청구항 130에 있어서, 상기 구조 IV를 갖는 화합물에서, R^1 은 $-CN$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 132

청구항 128 내지 131 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 IV를 갖는 화합물에서, R^2 는 H인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 133

청구항 128 내지 132 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 IV를 갖는 화합물에서, R^{21} 은 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 134

청구항 133에 있어서, 상기 구조 IV를 갖는 화합물에서, R^{21} 은 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 135

청구항 134에 있어서, 상기 구조 IV를 갖는 화합물에서, R^{21} 은 C_1-C_2 알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 136

청구항 134에 있어서, 상기 구조 IV를 갖는 화합물에서, R^{21} 은 C_3-C_5 사이클로알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 137

청구항 128 내지 136 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 IV를 갖는 화합물에서, R^{22} 는 H 또는 C_1-C_2 알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 138

청구항 137에 있어서, 상기 구조 IV를 갖는 화합물에서, R^{22} 는 H인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 139

청구항 137에 있어서, 상기 구조 IV를 갖는 화합물에서, R^{22} 는 C_1-C_2 알킬인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 140

청구항 139에 있어서, 상기 구조 IV를 갖는 화합물에서, R^{22} 는 $-CH_3$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 141

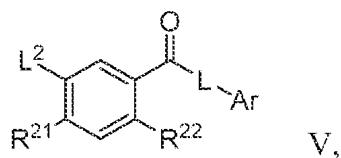
청구항 128 내지 140 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 IV를 갖는 화합물에서, R^{24} 는 C_1-C_4 알킬 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 142

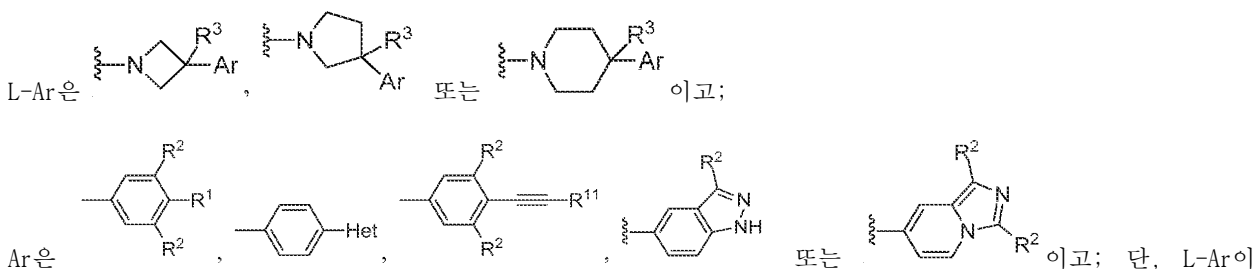
청구항 141에 있어서, 상기 구조 IV를 갖는 화합물에서, R^{24} 는 $-(C_1-C_2 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

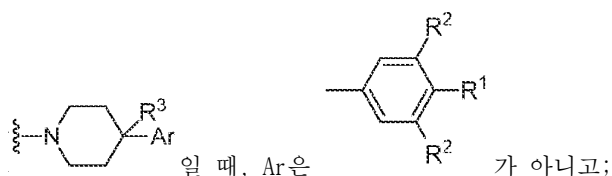
청구항 143

대상체에게 치료적 유효량의 (i) 하기 구조 V를 갖는 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염인 제1 치료제 및 (ii) 제2 치료제를 투여하여 상기 대상체에서 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법:



식 중:





L^2 는 $-NHR^{35}$ 또는 $-C(O)NHR^{351}$ 이되, R^{351} 은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

R^1 은 H, $-CN$, 할로젠, C_1-C_4 알킬, $-O-(C_3-C_5$ 사이클로알킬), $-O-(4- 내지 6-원 헤테로사이클)$, $-O-(C_1-C_4$ 알킬) 이되, R^1 이 H, $-CN$ 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C_1-C_4 알킬이고;

R^3 은 H 또는 F이고;

R^{11} 은 H 또는 $-CH_3$ 이고;

R^{21} 은 H, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

R^{22} 는 H, 할로젠, 또는 C_1-C_2 알킬이고; 그리고

R^{35} 는 $-C(O)R^{351}$, $-C(O)NHR^{351}$, $C(O)OR^{351}$ 또는 $S(O)_2R^{351}$ 이되, R^{351} 은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

청구항 144

청구항 143에 있어서, 상기 구조 V를 갖는 화합물에서, $L-Ar$ 이

일 때, Ar은

가 아닌, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 145

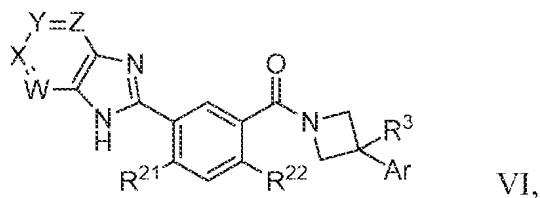
청구항 143 또는 144에 있어서, 상기 구조 V를 갖는 화합물에서, L^2 는 $-NHR^{35}$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 146

청구항 143 또는 144에 있어서, 상기 구조 V를 갖는 화합물에서, L^2 는 $-C(O)NHR^{351}$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 147

대상체에게 치료적 유효량의 (i) 하기 구조 VI을 갖는 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염인 제1 치료제 및 (ii) 제2 치료제를 투여하여 상기 대상체에서 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법:

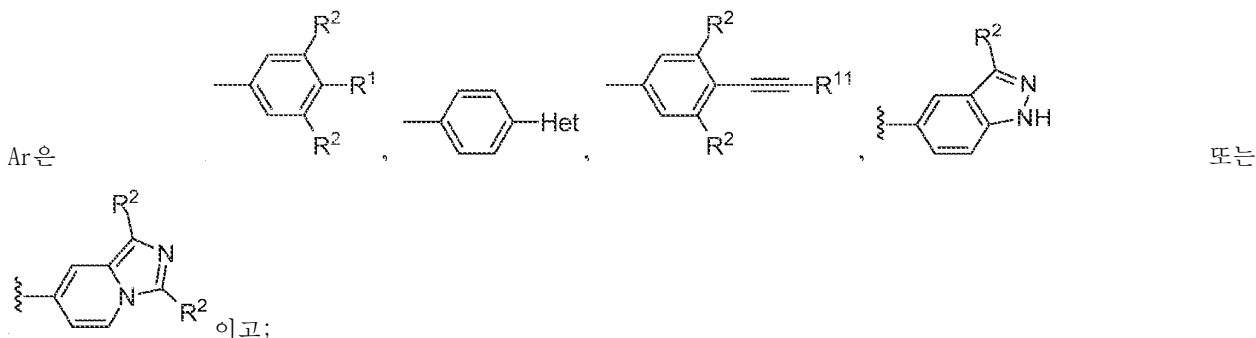


식 중:

각각의 W, X, Y 및 Z는 독립적으로 -N- 또는 -CR²⁶-이고, 단, W, X, Y 및 Z 중 2개 이하는 -N-이고;

각각의 R²⁶는 독립적으로 H, C₁-C₄ 알킬, -O-(C₁-C₄ 알킬), -N(R²⁷)₂, -S(O)₂-(C₁-C₄ 알킬), 또는 -C(O)-(C₁-C₄ 알킬)이고;

각각의 R²⁷는 독립적으로 H 또는 C₁-C₄ 알킬이거나 둘 모두의 R²⁷는 C₁-C₄ 알킬이고, 이들이 부착되는 N과 함께 3-내지 6-원 고리를 형성하되, 상기 고리는 임의로, 상기 고리의 구성원 중 하나로서 하나의 산소 원자를 포함하고;



Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

R¹은 H, -CN, 할로젠, C₁-C₄ 알킬, -O-(C₃-C₅ 사이클로알킬), -O-(4- 내지 6-원 헤테로사이클), -O-(C₁-C₄ 알킬) 이되, R¹이 H, -CN 또는 할로젠이 아닐 때, R¹은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

각각의 R²는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

R³은 H 또는 F이고;

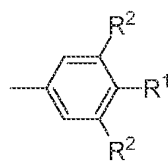
R¹¹은 H 또는 -CH₃이고;

R²¹은 H, 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₅ 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고; 그리고

R²²는 H, 할로젠 또는 C₁-C₂ 알킬이다.

청구항 148

청구항 147에 있어서, 상기 구조 VI을 갖는 화합물에서, Ar은



인, 지방산 신타제 경로의 조절이

상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 149

청구항 147 또는 148에 있어서, 상기 구조 VI을 갖는 화합물에서, Y는 $-CR^{26}-$ 이되, R^{26} 는 $-N(R^{27})_2$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 150

청구항 147 내지 149 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조 VI을 갖는 화합물에서, X는 $-N-$ 인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 151

청구항 1 내지 150 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태는 바이러스 감염인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 152

청구항 151에 있어서, 상기 바이러스 감염은 C형 간염 감염인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 153

청구항 151에 있어서, 상기 바이러스 감염은 호흡기 바이러스 감염인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 154

청구항 153에 있어서, 상기 호흡기 바이러스는 RSV, CMV, 플루(Flu), PIV3, HSV1/2, HRV16, 및 Cox A24로 이루어진 군으로부터 선택되는, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 155

청구항 1 내지 150 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태는 암인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 156

청구항 155에 있어서, 상기 암은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법: 유방암; 외투 세포 림프종; 신장 세포 암종; 급성 골수성 백혈병(AML); 만성적 골수성 백혈병(CML); 미만성 큰 B 세포 림프종(DLBCL); 육종; 횡문근육종; 난소암; 자궁내막 종양; 비소세포 폐 암종(NSCLC); 소세포, 편평상피, 대세포 및 선암종; 폐암; 결장암; 결장직장 종양; KRAS-돌연변이된 결장직장 종양; 위 암종; 간세포 종양; 간 종양; 일차 흑색종; 췌장암; 전립선 암종; 갑상선 암종; 여포성 갑상선 암종; 역형성 대세포 림프종(ALCL); 과오종, 혈관근육지방종, TSC-관련된 및 산발적 림프관형혈관종증: 코든 질환(다중 과오종 증후군); 경화 혈관종; 포이즈-제거스 증후군(PJS); 두경부암; 신경섬유종증; 황반 변성; 황반 부종; 골수 백혈병; 전신 낭창; 및 자가면역 림프증식성 증후군(ALPS).

청구항 157

청구항 156에 있어서, 상기 암은 유방암, 폐암, 난소암, 췌장암 또는 결장암인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 158

청구항 157에 있어서, 상기 암은 췌장암인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 159

청구항 155 내지 158 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 치료제는 하기로부터 선택된 암 치료제인, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법: 파클리탁셀, 독소루비신, 빈크리스틴, 악티노마이신 D, 알트레타민, 아스파라기나제, 블레오마이신, 부셀판, 카바지탁셀, 카페시타빈, 카보플라틴, 카무스틴, 클

로르암부실, 시스플라틴, 사이클로포스파마이드, 사이타라빈, 다카바진, 다우노루비신, 도세탁셀, 에피루비신, 에토포사이드, 플루다라빈, 플루오로우라실, 젬시타빈, 하이드록시우레아, 아이다루비신, 이포스파마이드, 이리노테칸, 로무스틴, 멜팔란, 머캅토포린, 메토크세이트, 미토마이신, 미토잔트론, 옥살리플라틴, 프로카바진, 스테로이드, 스트렙토존신, 탁소테레, 타모졸로마이드, 티오구아닌, 티오테파, 토뮤텍스, 토포테칸, 트레오셀판, 우라실-테구푸르, 빈블라스틴, 빈데신, 니블루맙, 펠브롤리주맙, MPDL3280A, MEDI4736, 올라파렘, 에블로티닙, 네시투무맙, 트라스투주맙, 페르투주맙, 라파티닙, 크리조티닙, 카보잔티닙, 오나르투아맙, 라무시루맙, 베바시주맙, 엔잘루타마이드, 아비라테론, 타목시펜, 코비메티닙, 베무라페닙, 에버롤리무스, 라파티닙, 트라스투주맙, 카디줄라, 시롤리무스, 아바스틴, 넥사바르, 수텐트, 엑셈테산, 페모라, 엔잘루타마이드, 바이칼루타마이드, 타핀라르, 및 벨보라프.

청구항 160

청구항 1 내지 159 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 및 제2 치료제는 동일한 투여량 단위로 투여되는, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

청구항 161

청구항 1 내지 159 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 및 제2 치료제는 개별의 투여량 단위로 투여되는, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원들에 대한 교차참조

[0002] 본원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에, 2013년 12월 20일자로 제출된, 미국 가특허 출원 번호 61/919,235의 이점을 주장한다. 전술한 출원은 본원에 그 전체가 참고로 편입되어 있다.

[0003] 본 개시내용은 일반적으로 지질 합성의 헤테로사이클릭 조절물질 및 그것의 사용 방법에 관한 것이다. 본 지질 합성의 헤테로사이클릭 조절물질은 지방산 신타제 경로 및/또는 지방산 신타제 기능을 조절함으로써 대상체에서 지방산 신타제 기능의 조절이상을 특징으로 하는 장애의 치료에 사용될 수 있다.

배경 기술

[0004] 바이러스 질환은 다수의 인간 집단을 위협하는 유의미한 건강 관심사이다. 건강 관리 전문가의 관심사인 바이러스성 감염과 관련된 몇몇 특징은 그것의 높은 전염 성질 (예를 들면, HIV, SARS, 등) 및 높은 변이성을 포함한다. 몇몇 바이러스는 또한 발암성이다 (예컨대 HPV, EBV 및 HBV). 바이러스가 구조적으로 가장 단순한 유기체 중 하나이지만, 그것은 가장 제어하기 어려운 것 중 하나이며 항바이러스 약물 R&D를 위한 만만찮은 난제를 제공하는 것으로 여겨진다.

[0005] 지금까지는, 인플루엔자에 대해 아만타딘 및 오셀타미비르, HSV-관련된 감염에 대해 아사이클로비르, CMV 감염에 대해 강시클로비르, 및 AIDS 치료를 위한 공-제형화된 약물 (에파비렌즈, 엠트리시타빈, 및 톨로비르 디소프록실 푸마레이트)을 포함하는 다중 제제와 같이, 환자에서 널리 사용되는 몇몇 항바이러스 약물이 있다. 이들 약물은 바람직하지 않은 다양한 신경적, 대사적 및 면역학적 부작용을 갖는다. 따라서, 신규한 항바이러스 요법의 개발은 의료 및 약제 연구 및 개발의 주요 주안점이 되었다.

[0006] C형 간염 바이러스 (HCV)에 의한 감염은 심각한 건강 문제이다. 전세계적으로 1억 7천만 명이 HCV에 만성적으로 감염된 것으로 추정된다. HCV 감염은 만성적 간염, 간경변, 간부전 및 간세포 암종을 야기할 수 있다. 따라서 만성적 HCV 감염은 간-관련된 조기 사망률의 주요 전세계적 원인이다.

[0007] HCV 감염에 대한 현재 표준의 관리 치료 레지멘은, 종종 직접 작용하는 프로테아제 저해제 (텔라프레비르 또는 보세프레비르)의 부가와 함께, 인터페론-알파 및 리바비린과의 병용 요법을 수반한다. 상기 치료는 다루기 힘들고 때때로 쇠약하게 하는 중증 부작용을 갖는다. 이러한 이유로, 많은 환자는 질환의 초기 단계에서 치료받지 못한다. 추가로, 몇몇 환자 집단은 치료에 오랫동안 반응하지 않는다. HCV 감염의 신규하고 효과적인 치료 방법이 시급하게 필요하다.

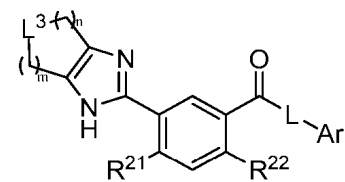
[0008] 암을 치료하는데 현재 이용되는 우세한 치료적 접근법은 원발성 종양의 수술적 제거, 종양 조사, 및 항-유사분

열 세포독성 약물의 비경구 적용을 포함한다. 불행하게도, 단지 비교적 적은 단면의 암 환자만이 특정 경로에 "중독된" 종양을 가지며, 따라서 신규 표적화된 제제로 치료될 수 있다. 이들 장기간 확립된 요법의 계속된 우세는 대부분의 암에 대한 생존율의 향상 결여로 반영된다. 제한된 임상적 성공 이외에, 유해한 부작용이 고전적 요법과 동반된다. 방사선- 및 세포독성-기반 요법 둘 모두는 빠르게 분열하는 조혈 및 창자 상피 세포를 파괴시켜 손상된 면역 기능, 빈혈, 및 손상된 영양소 흡수를 초래한다. 수술 중재는 종종 종양 세포를, 전이성 종양이 차후에 확립될 수 있는 순환 또는 림프 시스템으로 방출시킨다. 암의 치료를 위한 향상된 방법이 필요하다.

요약

본 개시내용 향상된 항바이러스 및 항암 활성을 갖는 지질 합성의 헤테로사이클릭 조절물질을 제공하여 항바이러스 및 항암 치료에 대한 결핍, 및 그와 같은 화합물 및 그와 같은 화합물과 다른 치료제의 조합물을 투여하여 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법을 다루고 있다.

다양한 측면에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물:

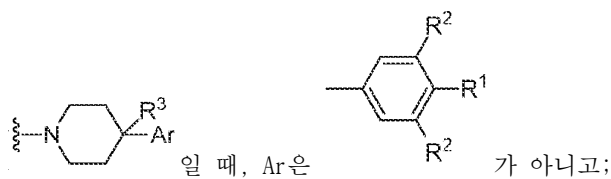
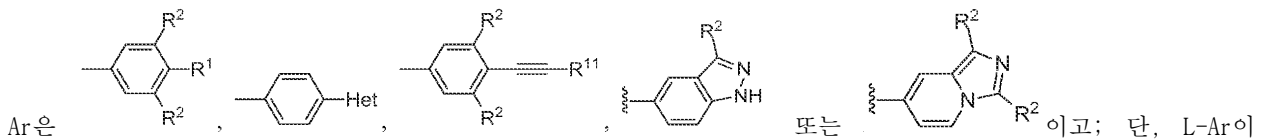
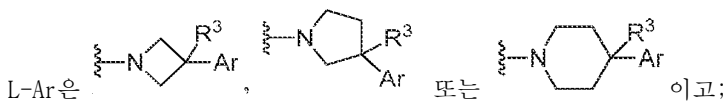


I, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 식 중:

L^3 는 $-CH_2-$, $-CHR^{50}-$, $-O-$, $-NR^{50}-$, $-NC(O)R^{50}-$ 또는 $-NC(O)OR^{50}-$ 이고, 여기서 R^{50} 는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

n 는 1, 2, 또는 3이고;

m 는 1 또는 2이고, 단, $n+m \geq 3$ 이고;



Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

R^1 는 H, $-CN$, 할로젠, C_1-C_4 알킬, $-O-(C_3-C_5$ 사이클로알킬), $-O-(4-$ 내지 $6-$ 원 헤테로사이클) 또는 $-O-(C_1-C_4$ 알킬)이고, 여기서 R^1 이 H, $-CN$ 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C_1-C_4 알킬이고;

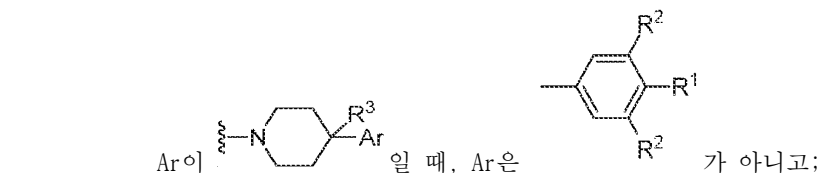
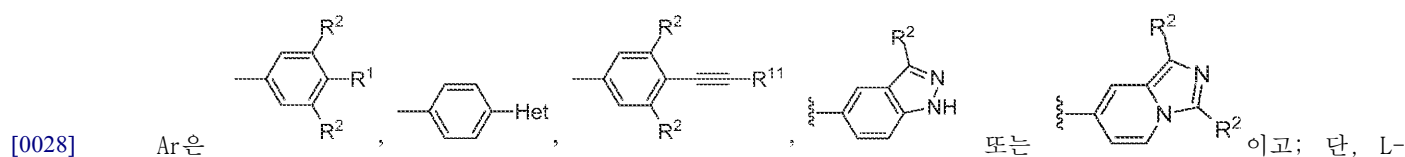
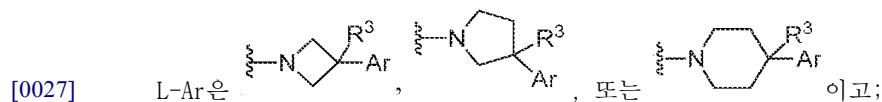
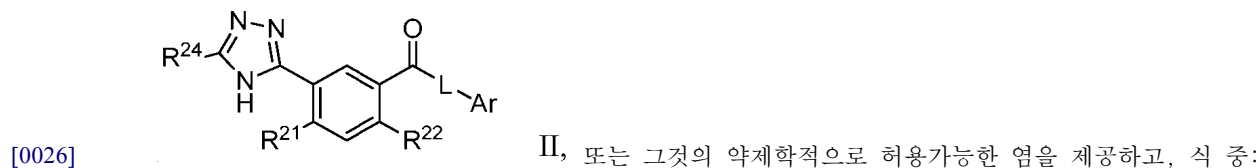
R^3 는 H 또는 F이고;

R^{11} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고;

R^{21} 는 H, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고; 그리고

[0024] R^{22} 는 H, 할로젠, 또는 C_1 - C_2 알킬이다.

[0025] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물:



[0029] Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0030] R^1 는 H, -CN, 할로젠, C_1 - C_4 알킬, -O-(C_3 - C_5 사이클로알킬), -O-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -O-(C_1 - C_4 알킬)이고, 여기서 R^1 이 H, -CN 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0031] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

[0032] R^3 는 H 또는 F이고;

[0033] R^{11} 는 H 또는 -CH₃이고;

[0034] R^{21} 는 H, 할로젠, C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

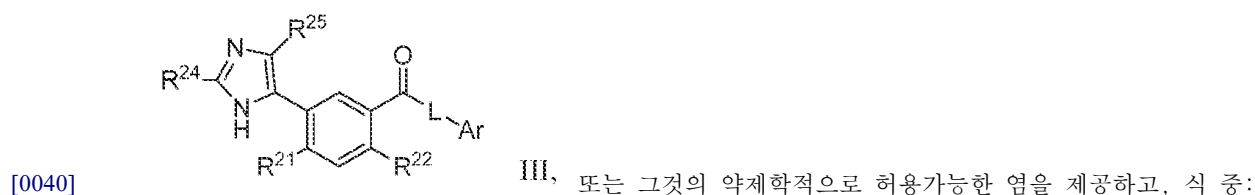
[0035] R^{22} 는 H, 할로젠, 또는 C_1 - C_2 알킬이고; 그리고

[0036] R^{24} 는 H, C_1 - C_4 알킬, -(C_1 - C_4 알킬)-OH, -(C_1 - C_4 알킬)_t-N(R^{241})₂, -(C_1 - C_4 알킬)_t-O-(C_3 - C_5 사이클로알킬), -(C_1 - C_4 알킬)_t-O-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -(C_1 - C_4 알킬)_t-O-(C_1 - C_4 알킬)이고, 식 중:

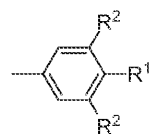
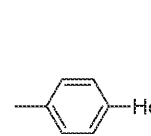
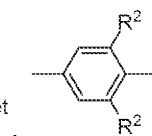
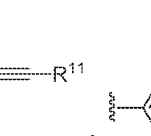
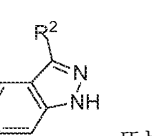
[0037] 각각의 t는 독립적으로 0 또는 1이고; 그리고

[0038] 각각의 R^{241} 는 독립적으로 H 또는 C_1 - C_2 알킬이다.

[0039] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물:



[0041] L-Ar은 , , 또는  이고;

[0042] Ar은 , , ,  또는  이고;

[0043] Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0044] R¹는 H, -CN, 할로젠, C₁-C₄ 알킬, -O-(C₃-C₅ 사이클로알킬), -O-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -O-(C₁-C₄ 알킬)이고, 여기서 R¹이 H, -CN 또는 할로젠이 아닐 때, R¹은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0045] 각각의 R²는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

[0046] R³는 H 또는 F이고;

[0047] R¹¹는 H 또는 -CH₃이고;

[0048] R²¹는 H, 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₅ 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0049] R²²는 H, 할로젠, 또는 C₁-C₂ 알킬이고;

[0050] R²⁴는 H, -CN, -(C₁-C₄ 알킬)-CN, C₁-C₄ 알킬, -(C₁-C₄ 알킬)-OH, -(C₁-C₄ 알킬)-N(R²⁴¹)₂, -(C₁-C₄ 알킬)_t-O_u-(C₃-C₆ 사이클로알킬), -(C₁-C₄ 알킬)_t-O_u-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -(C₁-C₄ 알킬)-O-(C₁-C₄ 알킬)이고, 식 중:

[0051] t는 0 또는 1이고;

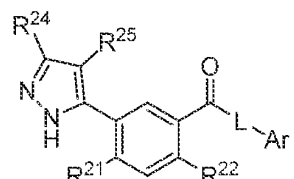
[0052] u는 0 또는 1이고;

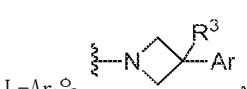
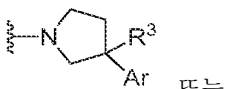
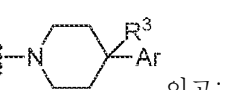
[0053] 단, u가 1일 때, t는 1이고; 그리고

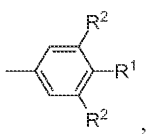
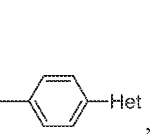
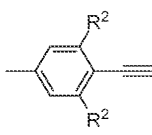
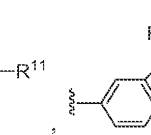
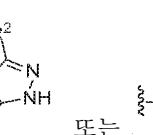
[0054] 각각의 R²⁴¹는 독립적으로 H 또는 C₁-C₂ 알킬이고; 그리고

[0055] R²⁵는 할로젠, -CN, -(C₁-C₄ 알킬)-CN, C₁-C₂ 알킬 또는 사이클로프로필이다.

[0056] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물:

[0057]  IIIb, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 식 중:

[0058] L-Ar은 ,  또는  이고;

[0059] Ar은 , , ,  또는  이고;

[0060] Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0061] R^1 는 H, -CN, 할로젠, C_1 - C_4 알킬, -O-(C_3 - C_5 사이클로알킬), -O-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -O-(C_1 - C_4 알킬)이고, 여기서 R^1 이 H, -CN 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0062] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

[0063] R^3 는 H 또는 F이고;

[0064] R^{11} 는 H 또는 -CH₃이고;

[0065] R^{21} 는 H, 할로젠, C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0066] R^{22} 는 H, 할로젠 또는 C_1 - C_2 알킬이고; 그리고

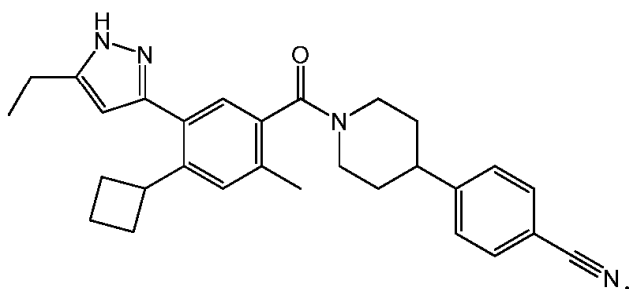
[0067] 각각의 R^{24} 및 R^{25} 는 독립적으로 H, 할로젠, -CN, -(C_1 - C_4 알킬)-CN, C_1 - C_4 알킬, -(C_1 - C_4 알킬)-OH, -(C_1 - C_4 알킬)-N(R^{241})₂, -(C_1 - C_4 알킬)_t-O_u-(C_3 - C_5 사이클로알킬), -(C_1 - C_4 알킬)_t-O_u-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -(C_1 - C_4 알킬)_t-O-(C_1 - C_4 알킬)이고, 식 중:

[0068] 각각의 t는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0069] 각각의 u는 독립적으로 0 또는 1이고; 그리고

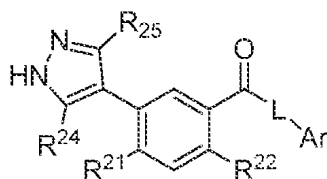
[0070] 각각의 R^{241} 는 독립적으로 H 또는 C_1 - C_2 알킬이고,

[0071] 상기 화합물은 하기의 것이 아니다:



[0072]

[0073] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 구조 IIIc의 화합물:



[0074] IIIc, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 식 중:

[0075] L-Ar은 이고;

[0076] Ar은 이고;

[0077] Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0078] R^1 는 H, -CN, 할로젠, C_1-C_4 알킬, -O-(C_3-C_5 사이클로알킬), -O-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -O-(C_1-C_4 알킬)이고, 여기서 R^1 이 H, -CN 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0079] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0080] R^3 는 H 또는 F이고;

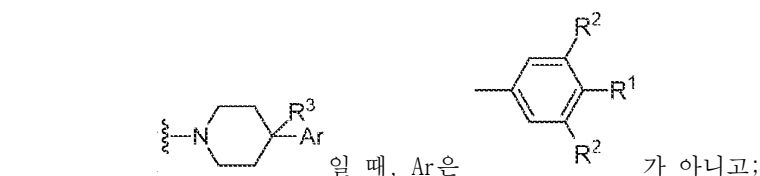
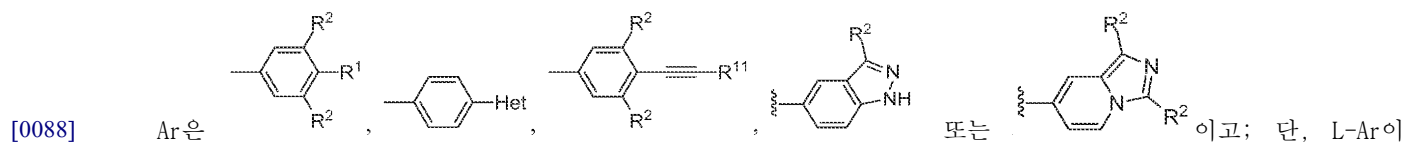
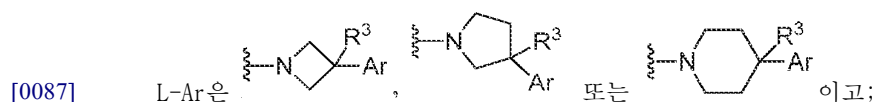
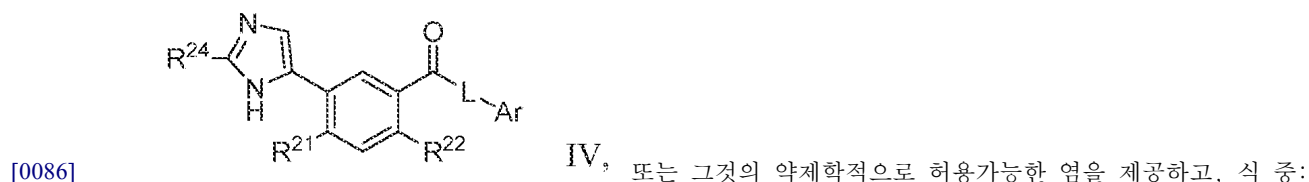
[0081] R^{11} 는 H 또는 -CH₃이고;

[0082] R^{21} 는 H, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0083] R^{22} 는 H, 할로젠 또는 C_1-C_2 알킬이고; 그리고

[0084] 각각의 R^{24} 및 R^{25} 는 독립적으로 H, - C_1-C_4 알킬, 또는 할로젠이다.

[0085] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물:



[0089] Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0090] R^1 는 H, -CN, 할로젠, C_1-C_4 알킬, -O-(C_3-C_5 사이클로알킬),

[0091] -O-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -O-(C_1-C_4 알킬)이고, 여기서 R^1 이 H, -CN 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0092] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0093] R^3 는 H 또는 F이고;

[0094] R^{11} 는 H 또는 -CH₃이고;

[0095] R^{21} 는 H, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0096] R^{22} 는 H, 할로젠 또는 C_1-C_2 알킬이고; 그리고

[0097] R^{24} 는 H, C_1-C_4 알킬, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-OH$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-N(R^{241})_2$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(C_3-C_5 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(4- \text{ 내지 } 6- \text{ 원 } \text{ 헤테로사이클})$ 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이고, 식 중:

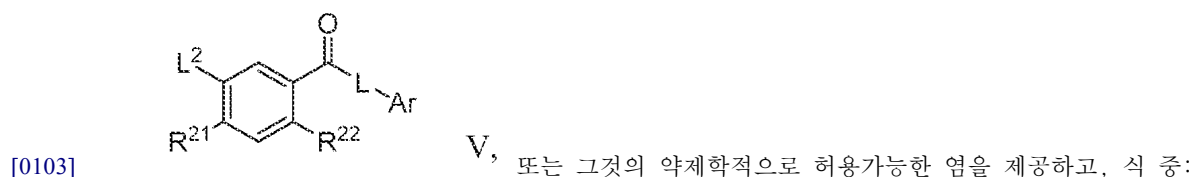
[0098] t는 0 또는 1이고;

[0099] u는 0 또는 1이고;

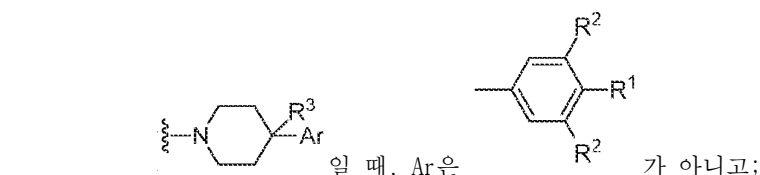
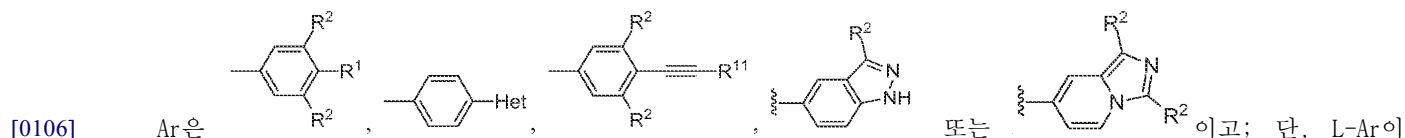
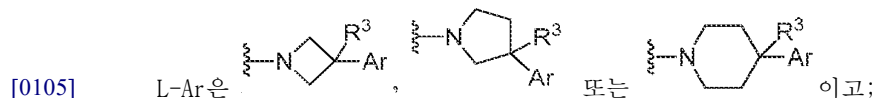
[0100] 단, u가 1일 때, t는 1이고; 그리고

[0101] R^{241} 는 H 또는 C_1-C_2 알킬이다.

[0102] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 구조 V의 화합물:



[0104] L-Ar은 , 또는 이고;



[0107] L^2 는 $-NHR^{35}$ 또는 $-C(O)NHR^{351}$ 이고, 여기서 R^{351} 는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬, 4- 내지 6- 원 헤테로사이클, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0108] Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0109] R^1 는 H, $-CN$, 할로젠, C_1-C_4 알킬, $-O-(C_3-C_5 \text{ 사이클로알킬})$, $-O-(4- \text{ 내지 } 6- \text{ 원 } \text{ 헤테로사이클})$, $-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이고, 여기서 R^1 이 H, $-CN$ 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0110] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0111] R^3 는 H 또는 F이고;

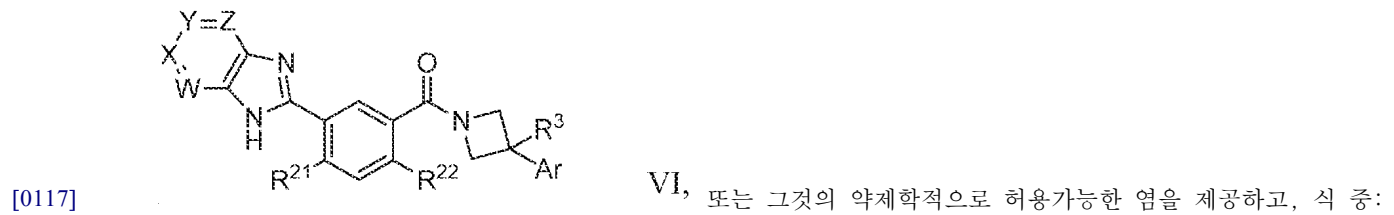
[0112] R^{11} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고;

[0113] R^{21} 는 H, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0114] R^{22} 는 H, 할로젠, 또는 C_1-C_2 알킬이고; 그리고

[0115] R^{35} 는 $-C(O)R^{351}$, $-C(O)NHR^{351}$, $C(O)OR^{351}$ 또는 $S(O)_2R^{351}$ 이고, 여기서 R^{351} 는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬, 4- 내지 6- 원 헤테로사이클, 아릴 또는 헤테로아릴.

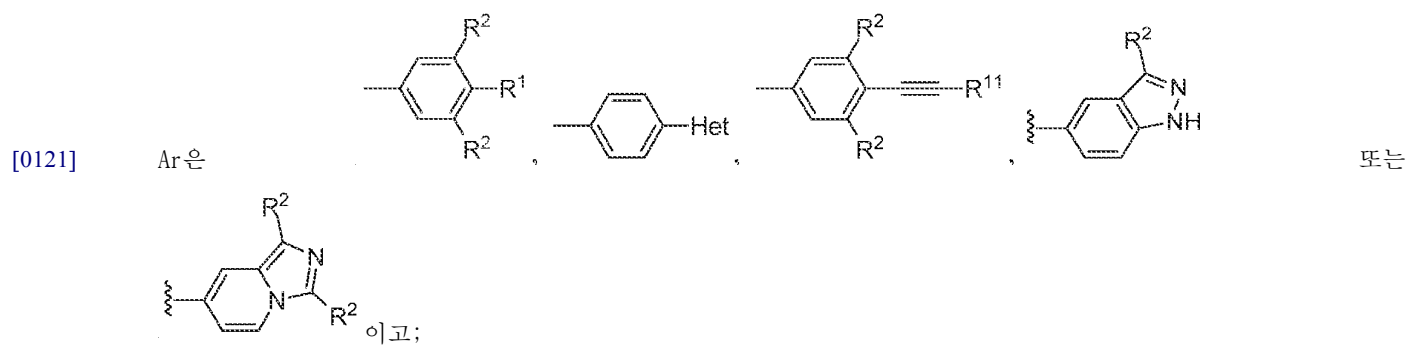
[0116] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 구조 VI의 화합물:



[0118] 각각의 W, X, Y 및 Z는 독립적으로 -N- 또는 $-CR^{26}-$ 이고, 단, W, X, Y 및 Z 중 2개 이하는 -N-이고;

[0119] 각각의 R^{26} 는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-N(R^{27})_2$, $-S(O)_2-(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬)이고;

[0120] 각각의 R^{27} 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이거나 둘 모두의 R^{27} 는 C_1-C_4 알킬이고, 이들이 부착된 N과 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 임의로, 상기 고리의 멤버 중 하나로서 하나의 산소 원자를 포함하고;



[0122] Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0123] R^1 는 H, -CN, 할로젠, C_1-C_4 알킬, $-O-(C_3-C_5)$ 사이클로알킬, $-O-(4- 내지 6-원 헤테로사이클)$, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬)이고, 여기서 R^1 이 H, -CN 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0124] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0125] R^3 는 H 또는 F이고;

[0126] R^{11} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고;

[0127] R^{21} 는 H, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고; 그리고

[0128] R^{22} 는 H, 할로젠 또는 C_1-C_2 알킬이다.

[0129] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 구조 I, II, III, IIIb, IIIc, IV, V 및 VI의 화합물 중 임의의 하나 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0130] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 치료적으로 효과적인 양의 구조 I, II, III, IIIb, IIIc, IV, V 및 VI 중 임의의 하나의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0131] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는

방법을 제공하고, 상기 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 치료적으로 효과적인 양의 제1 치료제 (즉, 구조 I, II, III, IIIb, IIIc, IV, V 및 VI 중 임의의 하나의 화합물) 및 제2 치료제를 투여하는 것을 포함한다.

[0132] 다양한 측면에서, 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태는 바이러스성 감염 또는 암이다. 다양한 측면에서, 상기 바이러스성 감염은 C형 간염 감염이다. 다양한 측면에서, 상기 암은 유방암, 폐암, 난소암, 췌장암 또는 결장암.

[0133] 다양한 측면에서, 여기서 상기 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태는 바이러스성 감염이고, 상기 바이러스성 감염은 하나 이상의 추가의 항바이러스제와 함께 구조 I, II, III, IIIb, IIIc, IV, V 및 VI 중 임의의 하나의 화합물을 사용하여 치료된다. 다양한 측면에서, 여기서 상기 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태는 암, 상기 암은 하나 이상의 추가의 암 치료제와 함께 구조 I, II, III, IIIb, IIIc, IV, V 및 VI 중 임의의 하나의 화합물을 사용하여 치료된다.

[0134] 도면의 간단한 설명

[0135] 도 1은 화합물 242 및/또는 파클리탁셀에 의한 CALU06 종양 성장 저해 를 보여준다.

[0136] 도 2는 화합물 242 및/또는 파클리탁셀에 의한 OVCAR08 종양 성장 저해 를 보여준다.

[0137] 도 3은 화합물 242 및/또는 켄시타빈에 의한 PANC-1 종양 성장 저해 를 보여준다.

[0138] 도 4는 화합물 242 및/또는 이리노테칸에 의한 COLO-205 종양 성장 저해 를 보여준다.

[0139] 상세한 설명

[0140] 본 개시내용은 지질 합성의 헤테로사이클릭 조절물질을 제공하여 FASN 기능의 조절이상을 특징으로 하는 병태, 예컨대 바이러스성 감염, 암 및 대사성 장애를 치료하는데 있어서 결핍, 및 그와 같은 화합물 및 그와 같은 화합물과 다른 치료제의 조합물을 투여하여 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법을 다룬다.

[0141] 어떤 측면에서, 본 개시내용은 바이러스성 감염의 치료용 조성물 및 방법을 제공한다. 일반적으로, 바이러스성 감염의 치료용 조성물 및 방법은 지방산 합성 경로의 조절에 관한 것이다. 지방산 합성 경로는 숙주세포에서 바이러스의 복제와 관련된다. 본 개시내용은 지방산 합성 경로와 상호작용하는 바이러스성 감염, 예컨대 C형 간염의 치료 방법을 구현한다.

[0142] 어떤 측면에서, 본 개시내용은 암 의 치료용 조성물 및 방법을 제공한다. 지방산 신타제는 지방산 생합성에서 초기 반응인, 말로닐-CoA의 장쇄 지방산으로의 전환에 관련된다. 지방산 신타제는 많은 암 세포에서 과발현된다. 임의의 특정한 이론에 구속되지 않으면서, 지방산 신타제 발현 또는 지방산 신타제 활성 선택성의 저해는 증식을 억제하고 정상 세포에 대해 독성이 거의 없는 암 세포의 세포사를 유도하는 것으로 가정된다.

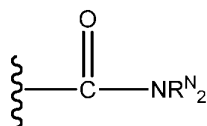
[0143] 게다가, 본 개시내용은 바이러스에 의해 표적화된 숙주세포 표적을 조절하는 화합물 및 방법을 제공한다. 숙주 세포 표적의 그와 같은 조절은 숙주세포 표적의 활성화 또는 저해를 포함할 수 있다. 따라서, 지방산 합성 경로, 예컨대 비-바이러스 단백질의 요소, 예를 들면, 숙주세포 단백질의 활성을 조절하는 화합물은 항바이러스 약제로서 사용될 수 있다.

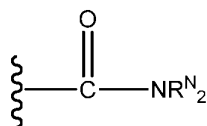
[0144] 정의

[0145] 1가 화학적 모이어티로 불리는 화학적 모이어티 (예를 들면, 알킬, 아릴, 등)는 또한, 당해분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이 구조적으로 허용되는 다가 모이어티를 포함한다. 예를 들면, "알킬" 모이어티는 일반적으로 1가 라디칼 (예를 들면, $\text{CH}_3\text{CH}_2\cdot$)을 의미하지만, 적절한 상황에서 "알킬" 모이어티는 또한 2가 라디칼을 의미한다 (예를 들면, $\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot$, 이것은 "알킬렌" 그룹과 같음). 유사하게, 2가 모이어티가 필요한 상황 하에서, 당해분야의 숙련가는, 용어 "아릴"은 상응하는 2가 아릴렌 그룹에 상응하는 것으로 이해될 것이다.

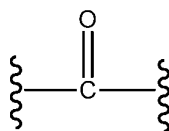
[0146] 모든 원자는 결합 형성에 대한 원자의 그것의 정규 수 (예를 들면, 원자의 산화 상태에 따라 탄소에 대해서 4, N에 대해서 3, O에 대해서 2, 및 S에 대해서 2, 4, 또는 6) 를 갖는 것으로 이해된다. 이따금 모이어티는, 예를 들면, $(\text{A})_a\text{B}$ (여기서 a는 0 또는 1임)로서 정의될 수 있다. 그와 같은 사례에서, a가 0일 때, 모이어티는 B이고, a가 1일 때 모이어티는 AB이다.

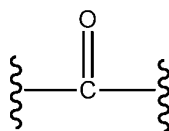
- [0147] 치환체는 동일한 종류의 원자 또는 그룹의 수가 변하는 경우 (예를 들면, 알킬 그룹은 C_1 , C_2 , C_3 , 등일 수 있음), 반복된 원자 또는 그룹의 수는 범위 및 임의의 및 모든 부분 범위에서 각 및 모든 수를 포함하는 범위 (예를 들면, C_1 - C_6 알킬)로 나타낼 수 있다. 예를 들면, C_1 - C_3 알킬은 C_1 , C_2 , C_3 , C_{1-2} , C_{1-3} , 및 C_{2-3} 알킬을 포함한다.
- [0148] "알카노일"은 저급 알킬 그룹을 치환체로서 갖는 카보닐 그룹을 의미한다.
- [0149] "알킬아미노"는 알킬 그룹에 의해 치환된 아미노 그룹을 의미한다.
- [0150] "알콕시"는 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 그룹에 의해 치환된 O-원자, 예를 들면, 메톡시 [$-OCH_3$, C_1 알콕시]를 의미한다. 용어 " C_{1-6} 알콕시"는 C_1 알콕시, C_2 알콕시, C_3 알콕시, C_4 알콕시, C_5 알콕시, C_6 알콕시, 및 그것의 임의의 부분범위를 포함한다.
- [0151] "알콕시카보닐"은 알콕시 그룹을 치환체로서 갖는 카보닐 그룹을 의미한다.
- [0152] "알킬카보닐옥시"는 그룹 $-O-(C=O)-$ 알킬을 의미한다.
- [0153] "알킬?", "알케닐?", 및 "알키닐"은 1 내지 30개의 탄소 원자, 또는 바람직하게는 1 내지 15 탄소 원자, 또는 더 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된, 직쇄 및 분지쇄 지방족 그룹을 의미한다. 알킬 그룹의 예는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, *tert*-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 비닐, 알릴, 이소부테닐, 에티닐, 및 프로피닐을 포함한다. 용어 "헤테로알킬"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 알킬을 고려한다. 용어 "할로알킬"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 1 내지 3개의 할로겐 치환체를 갖는 알킬을 고려한다.
- [0154] "알킬렌"은 명시된 탄소 원자의 수를 함유하고, 2개의 부착점을 갖는 분지형 또는 비분지형 탄화수소 단편인 임의로 치환된 2가 라디칼을 의미한다. 일 예는 프로필렌 [$-CH_2CH_2CH_2-$, C_3 알킬렌]이다.
- [0155] "아미노"는 그룹 $-NH_2$ 을 의미한다.
- [0156] "아릴"은 접합된 pi 전자계를 갖는 적어도 하나의 고리를 갖는 임의로 치환된 방향족 그룹을 의미하고, 카보사이클릭 아릴, 및 바이아릴 그룹을 포함하고, 이들 모두는 임의로 치환된. 페닐 및 나프틸 그룹은 바람직한 카보사이클릭 아릴 그룹일 수 있다.
- [0157] "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은 알킬-치환된 아릴 그룹을 의미한다. 아르알킬 그룹의 예는 부틸페닐, 프로필페닐, 에틸페닐, 메틸페닐, 3,5-디메틸페닐, *tert*-부틸페닐을 포함한다.



- [0158] "카바모일"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 구조 의 그룹을 고려하고

- [0159] 식 중, R^N 은 수소, $-OH$, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 알콕시, 알콕시카보닐, 알카노일, 카바모일, 설포닐, 설포네이트 및 설포아미드 로 이루어진 군으로부터 선택된다.



- [0160] "카보닐"은 구조 의 그룹을 의미한다.

- [0161] "사이클로알킬"은 탄소 원자로부터 전적으로 형성된, 포화된 또는 불포화된 및 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 트리사이클릭일 수 있는, 임의로 치환된 고리를 의미한다. 사이클로알킬 그룹의 예는 5개의 탄소 (C_5) 불포화된 사이클로알킬 그룹인 사이클로펜테닐 그룹 (C_5H_7-)이다.

- [0162] "헤테로사이클"은 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고, 동일 또는 상이할 수 있고, N, O 또는 S로부터 선택되고, 그리고 임의로 하나의 이중 결합을 함유하는 임의로 치환된 5- 내지 7-원 사이클로알킬 고리계를 의미

한다. "헤테로사이클"은 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고, 동일 또는 상이할 수 있고, N, O 또는 S로부터 선택되고, 그리고 임의로 하나의 이중 결합을 함유하는 임의로 치환된 4- 내지 8-원 사이클로알킬 고리계를 의미한다.

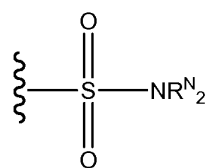
[0163] "할로젠"은 클로로, 브로모, 플루오로 또는 아이오도 원자 라디칼을 의미한다. 용어 "할로젠"은 용어들 "할로" 또는 "할라이드"를 또한 고려한다.

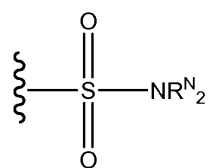
[0164] "헤테로원자"는 비-탄소 원자를 의미하고 여기서 붕소, 질소, 산소, 황 및 인이 바람직한 헤테로원자이고, 질소, 산소 및 황은 본 개시내용의 화합물에서 특히 바람직한 헤테로원자이다.

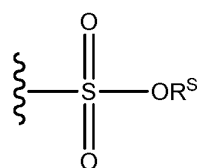
[0165] "헤테로아릴"은 1 내지 9개의 탄소 원자를 가지며 및 원자의 나머지가 헤테로원자인 임의로 치환된 아릴 그룹을 의미하고, 하기에서 기재된 헤테로사이클릭 시스템들을 포함한다: "Handbook of Chemistry and Physics," 49th edition, 1968, R. C. Weast, editor; The Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohio. 참고 특히 Section C, Rules for Naming Organic Compounds, B. Fundamental Heterocyclic Systems. 적합한 헤테로아릴은 티에닐, 피릴, 퓨릴, 피리딘, 피리미딘, 피라지닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 피라닐, 테트라졸릴, 피롤릴, 피롤리닐, 피리다지닐, 트리아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 테트라졸로피리다지닐, 옥사디아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 등을 포함한다.

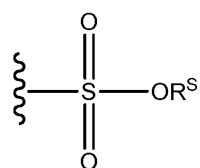
[0166] "임의로 치환된" 모이어티는 1 내지 4, 또는 바람직하게는 1 내지 3, 또는 더 바람직하게는 1 또는 2개의 비-수소 치환체로 치환될 수 있다. 다르게 구체화되지 않으면, 상기 치환체가 탄소 상에 존재할 때, -OH, -CN, -NO₂, 할로젠, C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 알콕시, 알콕시카보닐, 알카노일, 카바모일, 설포닐, 설포네이트, 설포아미드 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고, 그것 중 어떤 것도 추가로 치환되지 않는다. 다르게 구체화되지 않으면, 상기 치환체가 탄소 상에 존재할 때, 옥소로 구성된 군으로부터 또한 선택될 수 있다. 다르게 구체화되지 않으면, 상기 치환체가 탄소 상에 존재할 때, 알킬카보닐옥시로 구성된 군으로부터 또한 선택될 수 있고, 그것은 추가로 치환되지 않는다. 다르게 구체화되지 않으면, 상기 치환체가 탄소 상에 존재할 때, 알킬아미노로 구성된 군으로부터 또한 선택될 수 있고, 그것은 추가로 치환되지 않는다. 다르게 구체화되지 않으면, 상기 치환체가 탄소 상에 존재할 때, C₁-C₁₂ 알케닐 및 C₁-C₁₂ 알키닐로 구성된 군으로부터 또한 선택될 수 있고, 그것 중 어떤 것도 추가로 치환되지 않는다. 다르게 구체화되지 않으면, 상기 치환체가 질소 상에 존재할 때, C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 알콕시, 알콕시카보닐, 알카노일, 카바모일, 설포닐, 설포네이트 및 설포아미드로 이루어진 군으로부터 선택되고, 그것 중 어떤 것도 추가로 치환되지 않는다. 다르게 구체화되지 않으면, 상기 치환체가 질소 상에 존재할 때, C₁-C₁₂ 알케닐 및 C₁-C₁₂ 알키닐로 구성된 군으로부터 또한 선택될 수 있고, 그것 중 어떤 것도 추가로 치환되지 않는다.

[0167] "옥소"는 =O 치환체를 의미한다.

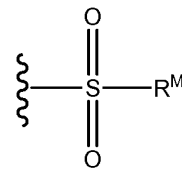


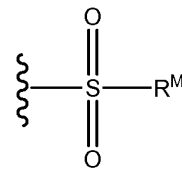
[0168] 용어 "설포아미드"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 구조  를 갖는 그룹을 고려하고, 여기서 R^N은 수소, -OH, C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 알콕시, 알콕시카보닐, 알카노일, 카바모일, 설포닐, 설포네이트 및 설포아미드로 이루어진 군으로부터 선택된다.



[0169] 용어 "설포네이트"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 구조  를 갖는 그룹을 고려하고, 여기서 R^S은 수소, C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐, C₂-C₁₀ 알키닐, C₁-C₁₀ 알카노일, 또는 C₁-C₁₀ 알콕시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0170] "설폰닐"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 또 하나의 그룹의 일부로서, SO₂ 그룹을 의미한다. SO₂



모이어티는 임의로 치환된. 특히, "설폰닐"은, 본원에서 사용된 바와 같이 구조  를 갖는 그룹을 고려하고, 여기서 R^M은 수소, C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 및 알콕시 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0171] 본 개시내용의 화합물은 입체이성질체로서 존재할 수 있고, 여기서 비대칭 또는 키랄 중심이 존재한다. 입체이성질체는 키랄 탄소 원자 주위의 치환체의 입체배치에 따라 (R) 또는 (S)로서 지정된다. 본원에서 사용된 용어들 (R) 및 (S)는 본원에서 참고로 편입된 IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., (1976), 45: 13-30에서 정의된 바와 같은 입체배치이다. 본 개시내용은 다양한 입체이성질체 및 이들의 혼합물을 고려하고 및는 구체적으로 본 개시내용의 범위 내에 포함된다. 입체이성질체는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물을 포함한다. 본 개시내용의 화합물의 개별적인 입체이성질체는 비대칭 또는 키랄 중심을 함유하는 상업적으로 이용가능한 개시 물질로부터 합성으로 또는 라세미 혼합물의 제조 그 다음 분해 당해분야의 숙련자에게 공지된 분해에 의해 제조될 수 있다. 이들 분해 방법은 하기에 의해 예시된다: (1) 거울상이성질체의 혼합물의 키랄 보조제에의 부착, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 부분입체이성질체의 수득한 혼합물의 분리 및 보조제로부터 광학적으로 순수한 생성물의 해방 또는 (2) 키랄 크로마토그래피 칼럼 상의 광학적 거울상이성질체의 혼합물의 직접적인 분리.

[0172] 또한, 다중 타우토머 형태로 존재하는 본원의 개시된 모이어티는, 주어진 타우토머 구조에 의해 포함되는 모든 그와 같은 형태를 포함한다.

[0173] 개시된 화합물 중 개별적인 원자는 그 원소의 임의의 동위원소일 수 있다. 예를 들면 수소는 중수소의 형태일 수 있다.

[0174] "약제학적으로 허용가능한"은 연방 또는 주 정부의 관리 기관에 의해 승인되거나 승인가능한 것, 또는 U.S. 약전 또는 동물, 및 더 상세하게는 인간에서 사용하기 위한, 다른 일반적으로 인식된 약전에서 열거된 것을 의미한다. 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 물질일 수 있고, 즉, 물질은 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기하지 않거나 함유된 조성물의 성분 중 임의의 과 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 개체에게 투여될 수 있다.

[0175] 화합물의 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 약제학적으로 허용가능하고 모 화합물의 원하는 약리적 활성을 갖는 염을 의미한다. 그와 같은 염은, 예를 들면, 산 부가 염 및 염기 부가 염을 포함한다.

[0176] 본 개시내용에 따른 "산 부가 염"은 무기산 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 등으로 형성되거나; 또는 유기산 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로헥탄프로피온산, 글라이콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮌콘산, p-톨루엔 설폰산, 등으로 형성된다.

[0177] 본 개시내용에 따른 "염기 부가 염"은 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들면, 알칼리 금속 이온, 알칼리토 이온, 또는 알루미늄 이온에 의해 대체될 때 형성되거나; 유기 염기와 배위된다. 허용가능한 유기 염기는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민, 암모니아, 사이클로헥실아민, 디사이클로헥실아민, 등을 포함한다. 허용가능한 무기 염기는 알루미늄 하이드록사이드, 칼슘 하이드록사이드, 칼륨 하이드록사이드, 나트륨 카보네이트, 나트륨 하이드록사이드, 등을 포함한다.

[0178] 약제학적으로 허용가능한 염에 대한 언급은 용매 부가 형태 또는 그것의 결정 형태, 특히 용매화물 또는 다형체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 용매화물은 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 용매를 함유하고, 결정화의 과정 동안에 종종 형성된다. 수화물은 용매는 물, 또는 알코올레이트일 때 형성되고, 용매가 알코올일 때

형성된다. 다형체는 화합물의 동일한 원소 조성물의 상이한 결정 팩킹 배열을 포함한다. 다형체는 보통 상이한 X-선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 용융점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학적 및 전기적 특성, 안정성, 및 용해도를 갖는다. 다양한 인자 예컨대 재결정화 용매, 결정화 속도, 및 보관 온도는 단일 결정 형태가 결정되도록 할 수 있다.

[0179] 용어 "치료하는"은 지방산 신타제-관련된 장애와 관련된 증상 또는 병태를 예방하거나 지연시키거나, 완화시키거나, 저지하거나, 그것의 발단을 억제하기 위해 대상체에 대한 본 개시내용의 화합물 또는 제제의 투여를 포함한다.

[0180] "치료적으로 효과적인 양" 또는 "약제학적으로 효과적인 양"은 대상체에 투여될 때, 투여 효과를 얻는 양을 의미한다. 예를 들면, "치료적으로 효과적인 양"은, 지방산 신타제 활성을 억제하기 위해 대상체에게 투여될 때, 지방산 신타제 활성을 억제하는데 충분하다. "치료적으로 효과적인 양"은, 질환을 치료하기 위해 대상체에게 투여될 때, 질환의 치료에 영향을 주기에 충분하다.

[0181] 주목할 때를 제외하고, 용어들 "대상체" 또는 "환자"은 상호교환적으로 사용되고 포유동물 예컨대 인간 환자 및 비-인간 영장류, 뿐만 아니라 실험적인 동물 예컨대 토끼, 랫트, 및 마우스, 및 다른 동물을 의미한다. 따라서, 용어 "대상체" 또는 "환자"는 본원에서 사용된 바와 같이, 개시내용의 화합물이 투여될 수 있는 임의의 포유동물 환자 또는 대상체를 의미한다. 본 개시내용의 예시적인 측면에서, 본 개시내용의 방법에 따른 치료용 대상체 환자를 확인하기 위해, 허용된 스크리닝 방법은 표적화된 또는 의심되는 질환 또는 병태와 관련된 위험 인자를 결정하거나 대상체에서 현존하는 질환 또는 병태의 상태를 결정하기 위해 이용된다. 이들 스크리닝 방법은 표적화된 또는 의심되는 질환 또는 병태와 관련된 위험 인자를 결정하기 위해 예를 들면 종래의 워크업을 포함한다. 이들 및 다른 일상적인 방법은, 임상가가 본 개시내용의 방법 및 제형을 사용하여 요법에 필요한 환자를 선택하도록 한다.

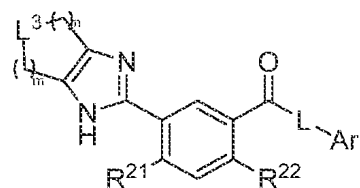
[0182] 본 개시내용의 화합물의 화학명은 ChemDraw Ultra 버전 12.0 (Cambridge Mass)., Cambridge Mass)을 사용하여 산출되었다.

[0183] FASN 경로 조절물질

[0184] 진술한 바와 같이, 본 개시내용은 그와 같은 화합물 및 그와 같은 화합물과 다른 치료제의 조합물의 투여에 의해 지질 합성의 헤테로사이클릭 조절물질 및 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태, 예컨대 비-이러스성 감염 및 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0185] 일 측면에서, 지질 합성의 헤테로사이클릭 조절물질은 지방산 합성 경로의 저해제이다. 본 개시내용의 방법 및 조성물에서 사용될 수 있는 지방산 합성 경로의 저해제의 예는 아래에 기재되어 있다.

[0186] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물:

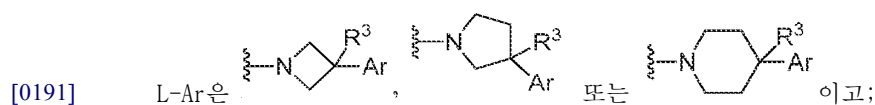


[0187] I, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 식 중:

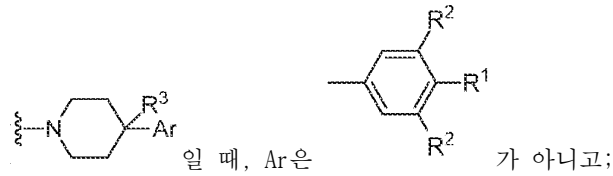
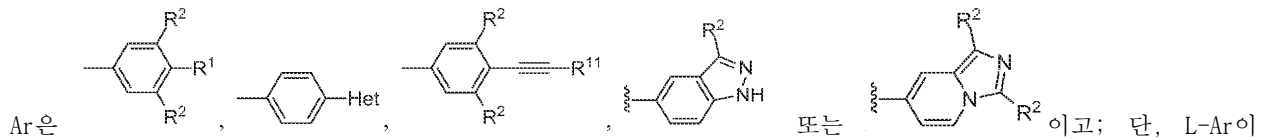
[0188] L^3 는 $-CH_2-$, $-CHR^{50}-$, $-O-$, $-NR^{50}-$, $-NC(O)R^{50}-$ 또는 $-NC(O)OR^{50}-$ 이고, 여기서 R^{50} 는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0189] n 는 1, 2, 또는 3이고;

[0190] m 는 1 또는 2이고, 단, $n+m \geq 3$ 이고;



[0192]



[0193]

Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0194]

R¹는 H, -CN, 할로젠, C₁-C₄ 알킬, -O-(C₃-C₅ 사이클로알킬), -O-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -O-(C₁-C₄ 알킬)이고, 여기서 R¹이 H, -CN 또는 할로젠이 아닐 때, R¹은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0195]

각각의 R²는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

[0196]

R³는 H 또는 F이고;

[0197]

R¹¹는 H 또는 -CH₃이고;

[0198]

R²¹는 H, 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₅ 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고; 그리고

[0199]

R²²는 H, 할로젠, 또는 C₁-C₂ 알킬이다.

[0200]

전술한 바와 같이, 각각의 C₁-C₂ 알킬, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₅ 사이클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클 및 5- 내지 6-원 헤테로아릴 모이어티는 임의로 치환될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중:

[0201]

L³는 -CH₂-, CHR⁵⁰-, -O-, -NR⁵⁰-, -NC(O)R⁵⁰- 또는 -NC(O)OR⁵⁰-이고, 여기서 R⁵⁰는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₅ 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

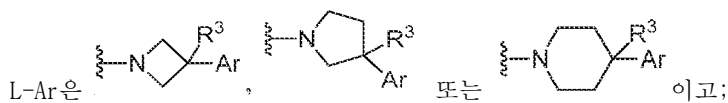
[0202]

n는 1, 2 또는 3이고;

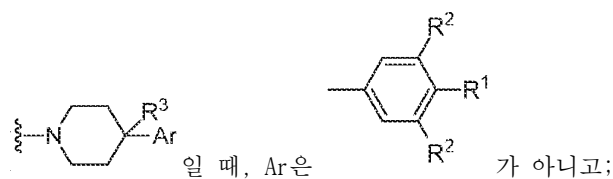
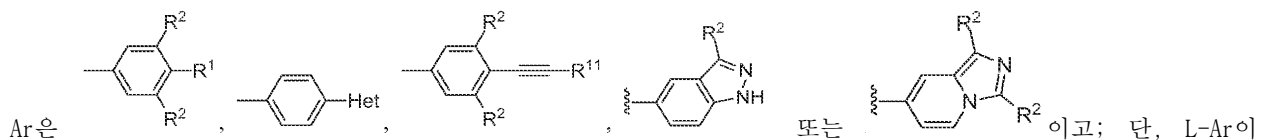
[0203]

m는 1 또는 2이고, 단, n+m ≥ 3이고;

[0204]



[0205]



[0206]

Het는 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0207]

R¹는 H, -CN, 할로젠, 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬, -O-(임의로 치환된 C₃-C₅ 사이클로알킬), -O-(임의로 치환된

4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -O-(임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬)이고, 여기서 R¹이 H, -CN 또는 할로젠이 아닐 때, R¹은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

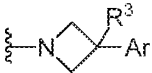
[0208] 각각의 R²는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이고;

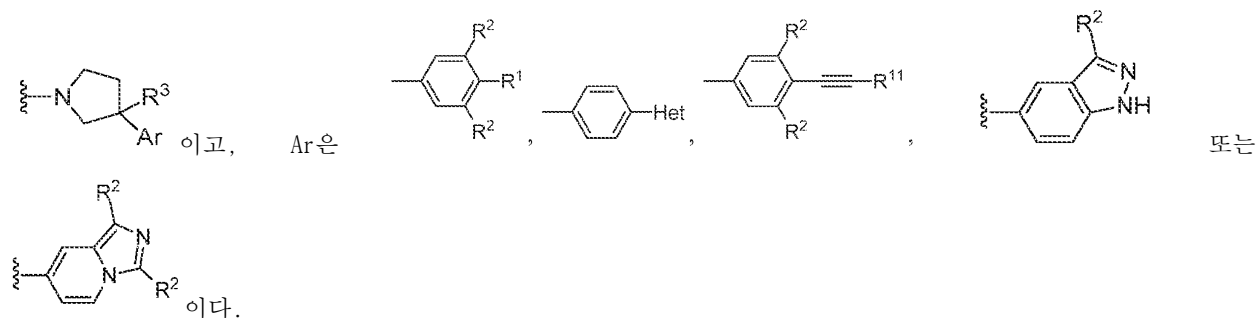
[0209] R³는 H 또는 F이고;

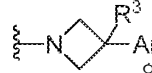
[0210] R¹¹는 H 또는 -CH₃이고;

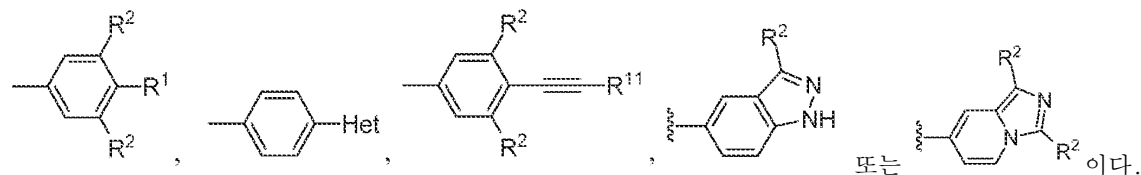
[0211] R²¹는 H, 할로젠, 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₅ 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고; 그리고

[0212] R²²는 H, 할로젠 또는 임의로 치환된 C₁-C₂ 알킬이다.

[0213] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, L-Ar은  또는



[0214] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, L-Ar은  이고, Ar은



[0215] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, R¹는 H, -CN, -C₁-C₄ 알킬, -O-(C₃-C₅ 사이클로알킬), -O-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -O-(C₁-C₄ 알킬)이고, 여기서 R¹이 H 또는 -CN이 아닐 때, R¹은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0216] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, R¹는 할로젠, -CN 또는 C₁-C₂ 할로알킬이다.

[0217] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, R¹는 -CN 또는 C₁-C₂ 할로알킬이다.

[0218] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, R¹는 -CN이다.

[0219] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, R¹는 -Cl이다.

[0220] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, R²는 H이다.

[0221] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이다.

[0222] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이다.

[0223] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_3-C_5 사이클로알킬이다.

[0224] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{22} 는 H 또는 C_1-C_2 알킬이다.

[0225] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{22} 는 H이다.

[0226] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{22} 는 C_1-C_2 알킬이다.

[0227] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{22} 는 $-CH_3$ 이다.

[0228] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, L^3 는 $-N(CH_3)-$ 이다.

[0229] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, n은 2이고 m은 2이다.

[0230] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, n는 1 또는 2이다.

[0231] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, n은 1이고 m은 2이다.

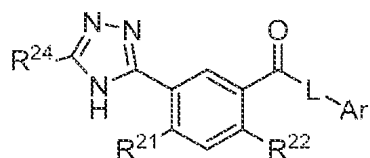
[0232] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이고, 그리고 R^{22} 는 C_1-C_2 알킬이다.

[0233] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이고, 그리고 R^{22} 는 H 또는 C_1-C_2 알킬이다.

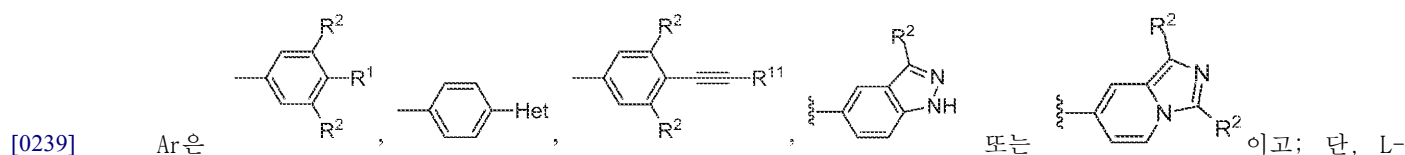
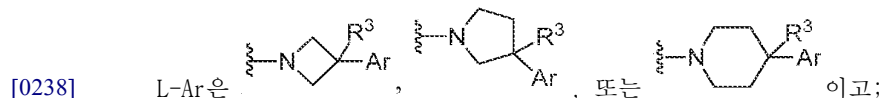
[0234] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_3-C_5 사이클로알킬이고, 그리고 R^{22} 는 H 또는 C_1-C_2 알킬이다.

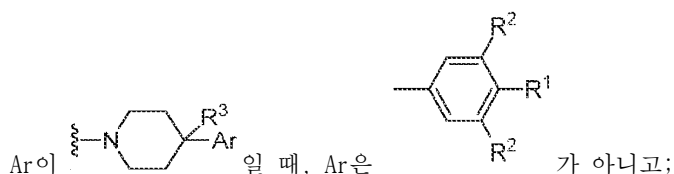
[0235] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 I의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_3-C_5 사이클로알킬이고, 그리고 R^{22} 는 H 또는 $-CH_3$ 이다.

[0236] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물:



[0237] II, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 식 중:





[0240] Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0241] R¹는 H, -CN, 할로젠, C₁-C₄ 알킬, -O-(C₃-C₅ 사이클로알킬), -O-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -O-(C₁-C₄ 알킬)이고, 여기서 R¹이 H, -CN 또는 할로젠이 아닐 때, R¹은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0242] 각각의 R²는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

[0243] R³는 H 또는 F이고;

[0244] R¹¹는 H 또는 -CH₃이고;

[0245] R²¹는 H, 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₅ 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

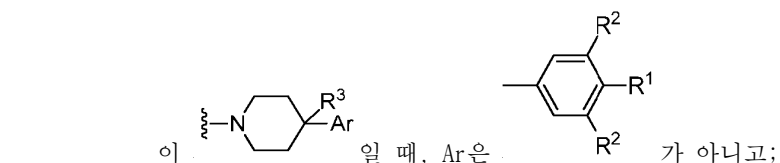
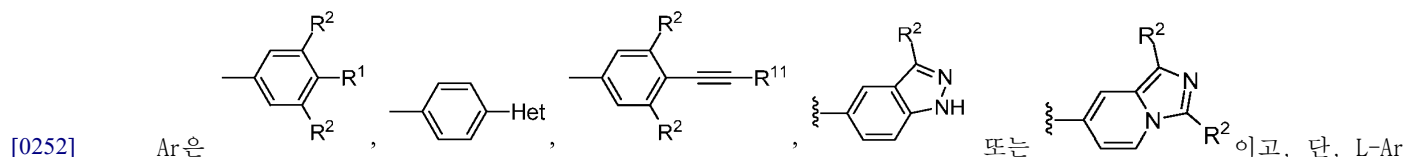
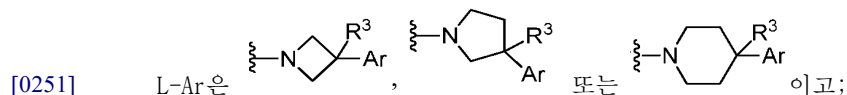
[0246] R²²는 H, 할로젠, 또는 C₁-C₂ 알킬이고; 그리고

[0247] R²⁴는 H, C₁-C₄ 알킬, -(C₁-C₄ 알킬)-OH, -(C₁-C₄ 알킬)_t-N(R²⁴¹)₂, -(C₁-C₄ 알킬)_t-O-(C₃-C₅ 사이클로알킬), -(C₁-C₄ 알킬)_t-O-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -(C₁-C₄ 알킬)_t-O-(C₁-C₄ 알킬)이고, 식 중:

[0248] 각각의 t는 독립적으로 0 또는 1이고; 그리고

[0249] 각각의 R²⁴¹는 독립적으로 H 또는 C₁-C₂ 알킬이다.

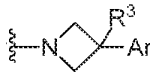
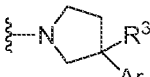
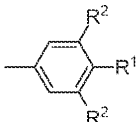

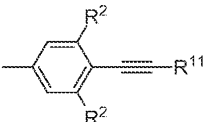
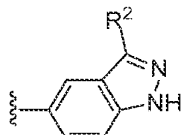
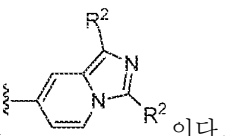
[0250] 전술한 바와 같이, 각각의 C₁-C₂ 알킬, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₅ 사이클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클 및 5- 내지 6-원 헤테로아릴 모이어티는 임의로 치환될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중:

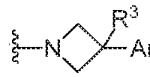
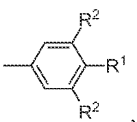
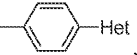
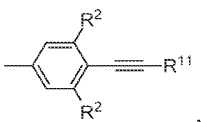
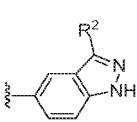
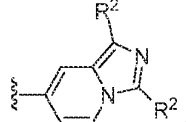


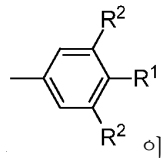
[0253] Het는 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0254] R¹는 H, -CN, 할로젠, 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬, -O-(임의로 치환된 C₃-C₅ 사이클로알킬), -O-(임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -O-(임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬)이고, 여기서 R¹이 H, -CN 또는 할로젠이 아닐 때, R¹은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

- [0255] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로겐 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;
- [0256] R^3 는 H 또는 F이고;
- [0257] R^{11} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고;
- [0258] R^{21} 는 H, 할로겐, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_5 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;
- [0259] R^{22} 는 H, 할로겐 또는 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬이고; 그리고
- [0260] R^{24} 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, $-(\text{임의로 치환된 } C_1-C_4 \text{ 알킬})-OH$, $-(\text{임의로 치환된 } C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-N(R^{241})_2$, $-(\text{임의로 치환된 } C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_t-(\text{임의로 치환된 } C_3-C_5 \text{ 사이클로알킬})$, $-(\text{임의로 치환된 } C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_t-(\text{임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로사이클})$ 또는 $-(\text{임의로 치환된 } C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O-(\text{임의로 치환된 } C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이고, 식 중:
- [0261] t 는 0 또는 1이고; 그리고
- [0262] R^{241} 는 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬이다.

- [0263] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, $L-Ar$ 은 , 또는  이고, Ar 은 , , ,  또는  이다.

- [0264] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, $L-Ar$ 은  이고, Ar 은 , , , , 또는  이다.

- [0265] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, Ar 은  이다.

- [0266] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^1 는 할로겐, $-CN$ 또는 C_1-C_2 할로알킬이다.

- [0267] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^1 는 $-CN$ 이다.

- [0268] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^2 는 H이다.

- [0269] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이다.
- [0270] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 H, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이다.
- [0271] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이다.
- [0272] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬이다.
- [0273] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_3-C_5 사이클로알킬이다.
- [0274] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{22} 는 H 또는 C_1-C_2 알킬이다.
- [0275] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{22} 는 H이다.
- [0276] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{22} 는 C_1-C_2 알킬이다.
- [0277] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{22} 는 $-CH_3$ 이다.
- [0278] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 C_1-C_4 알킬 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0279] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 $-(C_1-C_2 \text{ 알킬})_t-O-(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0280] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 C_1-C_4 알킬 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이고, 여기서 t는 0 또는 1이다.
- [0281] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이고, 그리고 R^{22} 는 H 또는 C_1-C_2 알킬이다.
- [0282] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이고, 그리고 R^{22} 는 C_1-C_2 알킬이다.
- [0283] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이고, 그리고 R^{22} 는 $-CH_3$ 이다.
- [0284] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이고, 그리고 R^{22} 는 H이다.
- [0285] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_3-C_5 사이클로알킬이고, 그리고 R^{22} 는 H 또는 C_1-C_2 알킬이다.
- [0286] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_3-C_5 사이클로알킬이고, 그리고

R^{22} 는 H 또는 $-CH_3$ 이다.

[0287] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_3-C_5 사이클로알킬이고, 그리고 R^{22} 는 C_1-C_2 알킬이다.

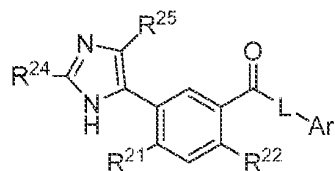
[0288] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_3-C_5 사이클로알킬이고, 그리고 R^{22} 는 $-CH_3$ 이다.

[0289] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_3-C_5 사이클로알킬이고, 그리고 R^{22} 는 H이다.

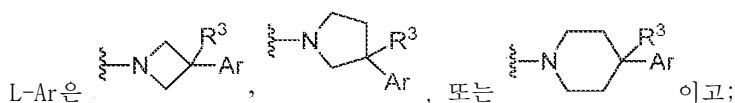
[0290] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 $-(C_1-C_2 \text{ 알킬})_t-O-(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ 이고, t는 0 또는 1이다.

[0291] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 II의 화합물을 제공하고, 식 중, R^1 는 $-CN$ 이고, 그리고 R^2 는 H이다.

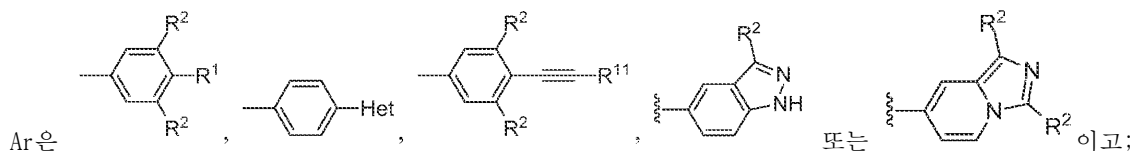
[0292] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물:



[0293] III, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 식 중:



[0294] L-Ar은 , , 또는 이고;



[0295] Ar은 , , , , 또는 이고;

[0296] Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0297] R^1 는 H, $-CN$, 할로젠, C_1-C_4 알킬, $-O-(C_3-C_5 \text{ 사이클로알킬})$, $-O-(4- \text{ 내지 } 6-원 \text{ 헤테로사이클})$ 또는 $-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이고, 여기서 R^1 이 H, $-CN$ 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0298] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0299] R^3 는 H 또는 F이고;

[0300] R^{11} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고;

[0301] R^{21} 는 H, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0302] R^{22} 는 H, 할로젠, 또는 C_1-C_2 알킬이고;

[0303] R^{24} 는 H, $-CN$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-CN$, C_1-C_4 알킬, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-OH$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-N(R^{241})_2$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(4- \text{ 내지 } 6-원 \text{ 헤테로사이클})$ 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이고, 식 중:

[0304] t는 0 또는 1이고;

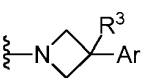
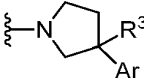
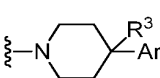
[0305] u는 0 또는 1이고;

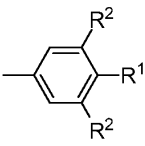
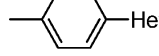
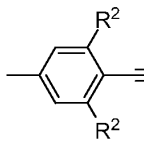
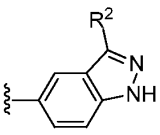
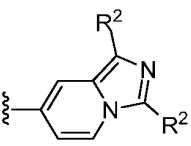
[0306] 단, u가 1일 때, t는 1이고; 그리고

[0307] 각각의 R^{241} 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_2 알킬이고; 그리고

[0308] R^{25} 는 할로젠, -CN, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-CN$, C_1-C_2 알킬 또는 사이클로프로필이다.

[0309] 전술한 바와 같이, 각각의 C_1-C_2 알킬 (즉, 메틸 및 에틸), 사이클로프로필, C_1-C_2 알킬, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클 및 5- 내지 6-원 헤테로아릴 모이어티는 임의로 치환될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중:

[0310] L-Ar은 , , 또는  이고;

[0311] Ar은 , , ,  또는  이고;

[0312] Het는 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0313] R^1 는 H, -CN, 할로젠, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, -O-(임의로 치환된 C_3-C_5 사이클로알킬), -O-(임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -O-(임의로 치환된 C_1-C_4 알킬)이고, 여기서 R^1 이 H, -CN 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0314] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[0315] R^3 는 H 또는 F이고;

[0316] R^{11} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고;

[0317] R^{21} 는 H, 할로젠, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_5 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0318] R^{22} 는 H, 할로젠 또는 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬이고;

[0319] R^{24} 는 H, -CN, $-(\text{임의로 치환된 } C_1-C_4 \text{ 알킬})-CN$, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, $-(\text{임의로 치환된 } C_1-C_4 \text{ 알킬})-OH$, $-(\text{임의로 치환된 } C_1-C_4 \text{ 알킬})-N(R^{241})_2$, $-(\text{임의로 치환된 } C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(\text{임의로 치환된 } C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-(\text{임의로 치환된 } C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(\text{임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로사이클})$ 또는 $-(\text{임의로 치환된 } C_1-C_4 \text{ 알킬})-O-(\text{임의로 치환된 } C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이고, 식 중:

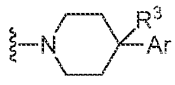
[0320] t는 0 또는 1이고;

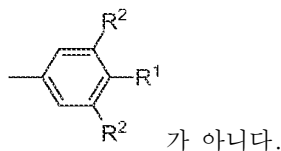
[0321] u는 0 또는 1이고;

[0322] 단, u가 1일 때, t는 1이고; 그리고

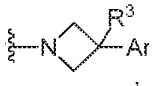
[0323] R^{241} 는 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬이고; 그리고

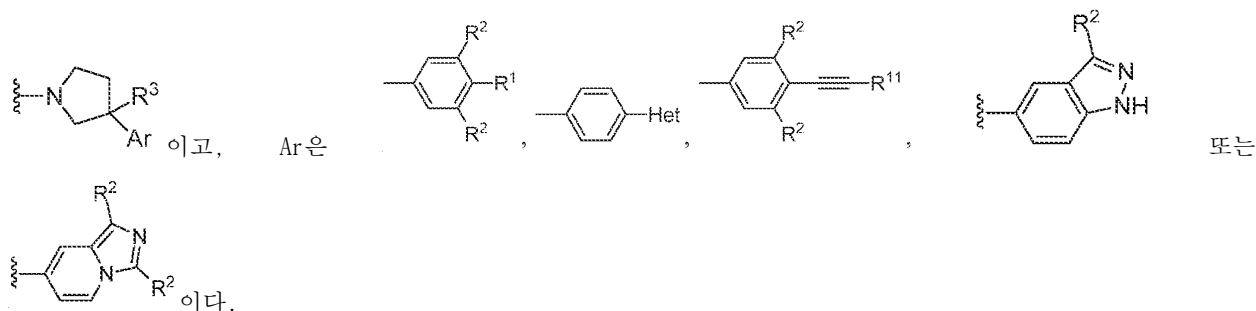
[0324] R^{25} 는 할로젠, -CN, -(임의로 치환된 C_1-C_4 알킬)-CN, 임의로 치환된 메틸, 임의로 치환된 에틸 또는 임의로 치환된 사이클로프로필이다.

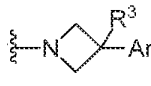
[0325] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, L-Ar이  일 때, Ar은

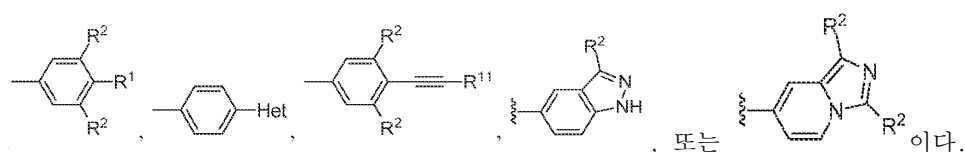


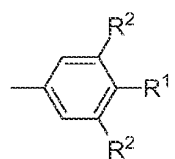
가 아니다.

[0326] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, L-Ar은 , 또는



[0327] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, L-Ar은  이고, Ar은



[0328] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, Ar은  이다.

[0329] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^1 는 할로젠, -CN 또는 C_1-C_2 할로알킬이다.

[0330] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^1 는 -CN이다.

[0331] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^2 는 H이다.

[0332] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 할로젠, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이다.

[0333] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이다.

[0334] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이다.

- [0335] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬이다.
- [0336] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 $-CH_3$ 이다.
- [0337] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{22} 는 H 또는 C_1-C_2 알킬이다.
- [0338] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{22} 는 H 또는 $-CH_3$ 이다.
- [0339] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{22} 는 $-CH_3$ 이다.
- [0340] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 H, $-CN$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-CN$, C_1-C_4 알킬, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-OH$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-N(R^{241})_2$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(4\text{-내지 } 6\text{-원 헤테로사이클})$ 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0341] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 H, C_1-C_4 알킬, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-OH$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-N(R^{241})_2$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(4\text{-내지 } 6\text{-원 헤테로사이클})$ 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0342] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 C_1-C_4 알킬 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0343] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 $-(C_1-C_2 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0344] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 $-CH_2-O-CH_3$ 이다.
- [0345] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 C_1-C_2 알킬이다.
- [0346] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 $-CH_3$ 이다.
- [0347] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 C_3-C_6 사이클로알킬이다.
- [0348] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 C_3-C_5 사이클로알킬이다.
- [0349] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 $-CN$ 또는 $-(C_1-C_2 \text{ 알킬})-CN$ 이다.
- [0350] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 $-CN$ 이다.
- [0351] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 $-(C_1-C_2 \text{ 알킬})-CN$ 이다.
- [0352] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 H, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$ 또는 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 이다.
- [0353] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 메틸, 이소프로필, 사이클로프로필, $-CN$, 또는 $-(C_1-C_2 \text{ 알킬})-CN$ 이다.
- [0354] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 C_1-C_2 알킬, 옥소, $-CN$, 할로젠,

알카노일, 알콕시카보닐, -OH 및 C₁-C₂ 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다.

- [0355] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R²⁴는 메틸, -F, 메톡시, -C(=O)CH₃ 및 -C(=O)-OCH₃로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다.
- [0356] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R²⁴는 동일 또는 상이한 2개의 치환체로 치환된다.
- [0357] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R²⁴는 동일 또는 상이한 3개의 치환체로 치환된다.
- [0358] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R²⁵는 할로젠, -CN, C₁-C₂ 알킬 또는 사이클로프로필이다.
- [0359] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R²⁵는 할로젠, C₁-C₂ 알킬 또는 사이클로프로필이다.
- [0360] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R²⁵는 -CN, -Cl 또는 -CH₃이다.
- [0361] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R²⁵는 -Cl이다.
- [0362] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R²⁵는 -CH₃이다.
- [0363] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R²⁵는 -OH, 할로젠, C₁-C₂ 알킬 및 알킬 카보닐옥시로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다.
- [0364] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R²⁵는 -F, 메틸 및 -O-C(=O)-CH₃로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다.
- [0365] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R²⁵는 동일 또는 상이한 2개의 치환체로 치환된다.
- [0366] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R²⁵는 동일 또는 상이한 3개의 치환체로 치환된다.
- [0367] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R²⁴는 C₁-C₄ 알킬, -(C₁-C₄ 알킬)-CN 또는 -(C₃-C₆ 사이클로알킬)이다.
- [0368] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R²⁴는 -CN, -(C₁-C₂ 알킬)-CN, -(C₃-C₆ 사이클로알킬) 또는 메틸이다.
- [0369] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R²⁵는 할로젠, 메틸, 에틸 또는 사이클로프로필이다.
- [0370] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R²⁵는 할로젠, -CN, 메틸, 에틸 또는 사이클로프로필이다.
- [0371] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R²¹는 C₁-C₂ 알킬 또는 C₃-C₆ 사이클로알킬이고, 그리고 R²²는 H 또는 -CH₃이다.

[0372] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고, R^{22} 는 H 또는 $-CH_3$, R^{24} 는 $-CH_2-O-CH_3$ 이고, R^{25} 는 $-CH_3$ 이다.

[0373] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 $-CH_3$ 이고, R^{22} 는 H이다.

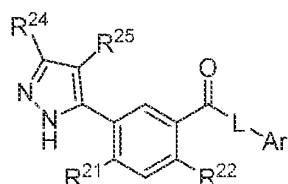
[0374] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^1 는 $-CN$ 이고, 그리고 R^2 는 H이다.

[0375] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고, 그리고 R^{22} 는 H 또는 C_1-C_2 알킬이다.

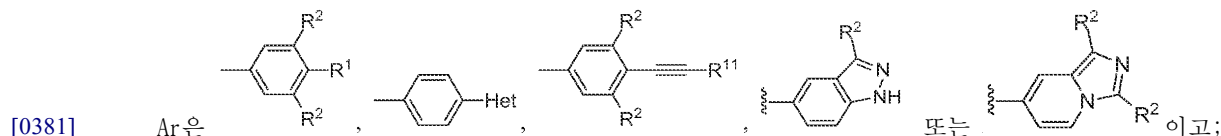
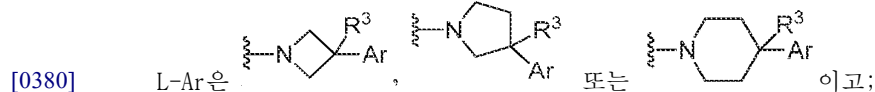
[0376] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고, R^{22} 는 H 또는 C_1-C_2 알킬이고, R^{24} 는 $-CH_2-O-CH_3$ 이고, R^{25} 는 $-CH_3$ 이다.

[0377] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 III의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬이고, 그리고 R^{22} 는 H이다.

[0378] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물:



[0379] IIIb, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 식 중:



[0382] Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0383] R^1 는 H, $-CN$, 할로젠, C_1-C_4 알킬, $-O-(C_3-C_5$ 사이클로알킬), $-O-(4- 내지 6-원 헤테로사이클$ 또는 $-O-(C_1-C_4$ 알킬)이고, 여기서 R^1 이 H, $-CN$ 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0384] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0385] R^3 는 H 또는 F이고;

[0386] R^{11} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고;

[0387] R^{21} 는 H, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0388] R^{22} 는 H, 할로젠 또는 C_1-C_2 알킬이고; 그리고

[0389] 각각의 R^{24} 및 R^{25} 는 독립적으로 H, 할로젠, $-CN$, $-(C_1-C_4$ 알킬)- CN , C_1-C_4 알킬, $-(C_1-C_4$ 알킬)- OH , $-(C_1-C_4$

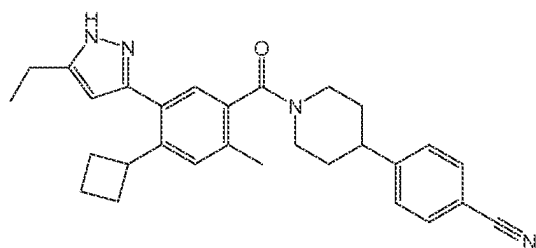
알킬)-N(R²⁴¹)₂, -(C₁-C₄ 알킬)_t-O_u-(C₃-C₅ 사이클로알킬), -(C₁-C₄ 알킬)_t-O_u-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -(C₁-C₄ 알킬)_t-O-(C₁-C₄ 알킬)이고, 식 중:

[0390] 각각의 t는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0391] 각각의 u는 독립적으로 0 또는 1이고; 그리고

[0392] 각각의 R²⁴¹는 독립적으로 H 또는 C₁-C₂ 알킬이고,

[0393] 상기 화합물은 하기가 아니다:



[0394]

[0395] 전술한 바와 같이, 각각의 C₁-C₂ 알킬, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₅ 사이클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클 및 5- 내지 6-원 헤테로아릴 모이어티는 임의로 치환될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중:

[0396] L-Ar은 , 또는 이고;

[0397] Ar은 , 또는 이고;

[0398] Het는 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0399] R¹는 H, -CN, 할로겐, 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬, -O-(임의로 치환된 C₃-C₅ 사이클로알킬), -O-(임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -O-(임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬)이고, 여기서 R¹이 H, -CN 또는 할로겐이 아닐 때, R¹은 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환되고;

[0400] 각각의 R²는 독립적으로 수소, 할로겐 또는 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이고;

[0401] R³는 H 또는 F이고;

[0402] R¹¹는 H 또는 -CH₃이고;

[0403] R²¹는 H, 할로겐, 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₅ 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0404] R²²는 H, 할로겐 또는 임의로 치환된 C₁-C₂ 알킬이고; 그리고

[0405] 각각의 R²⁴ 및 R²⁵는 독립적으로 H, 할로겐, -CN, -(임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬)-CN, 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬, -(임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬)-OH, -(임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬)-N(R²⁴¹)₂, -(임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬)_t-O_u-(임의로 치환된 C₃-C₅ 사이클로알킬), -(임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬)_t-O_u-(임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는

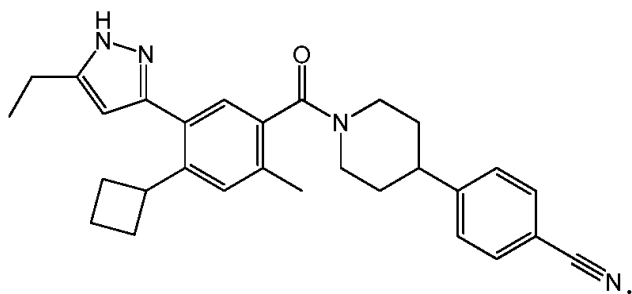
-(임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬)_t-O-(임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬)이고, 식 중:

[0406] t는 0 또는 1이고;


[0407] u는 0 또는 1이고; 그리고

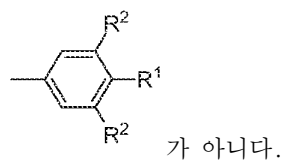
[0408] R²⁴¹는 H 또는 임의로 치환된 C₁-C₂ 알킬이고,

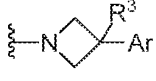
[0409] 상기 화합물은 하기가 아니다:

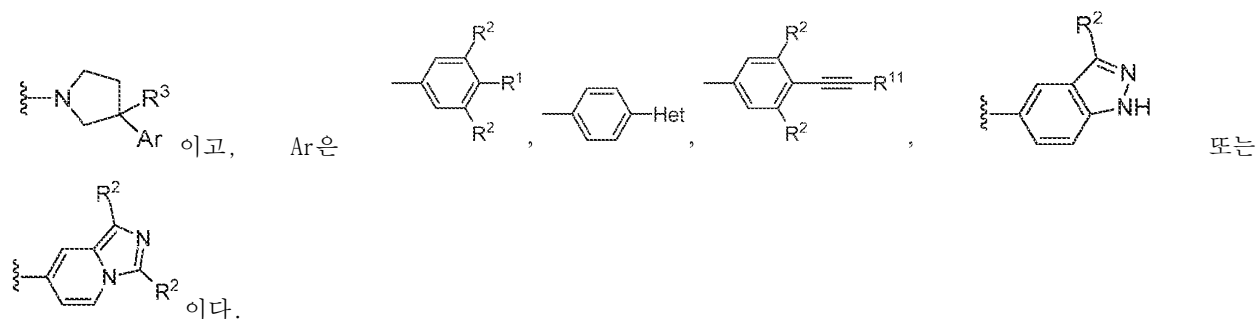


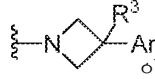
[0410]

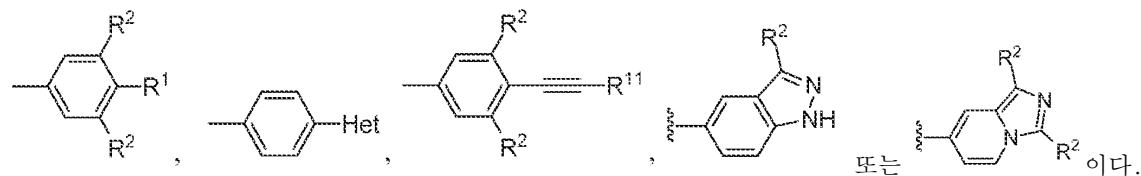
[0411] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, L-Ar이  일 때, Ar은

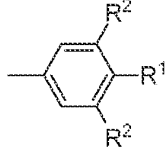


[0412] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, L-Ar은  또는



[0413] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, L-Ar은  이고, Ar은



[0414] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, Ar은  이다.

[0415] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R¹는 할로젠, -CN 또는 C₁-C₂ 할로알킬

이다.

- [0416] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^1 는 -CN이다.
- [0417] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^2 는 H이다.
- [0418] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이다.
- [0419] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이다.
- [0420] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이다.
- [0421] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬이다.
- [0422] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 -CH₃이다.
- [0423] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{22} 는 H 또는 C_1-C_2 알킬이다.
- [0424] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{22} 는 H 또는 -CH₃이다.
- [0425] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{22} 는 -CH₃이다.
- [0426] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, 각각의 R^{24} 및 R^{25} 는 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4 알킬, -(C_1-C_4 알킬)-OH, -(C_1-C_4 알킬)-N(R^{241})₂, -(C_1-C_4 알킬)_t-O_u-(C_3-C_5 사이클로알킬), -(C_1-C_4 알킬)_t-O_u-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -(C_1-C_4 알킬)-O-(C_1-C_4 알킬)이다.
- [0427] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, 각각의 R^{24} 및 R^{25} 는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, -(C_1-C_4 알킬)_t-O_u-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -(C_1-C_4 알킬)-O-(C_1-C_4 알킬)이다.
- [0428] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 H, C_1-C_4 알킬, -(C_1-C_4 알킬)-OH, -(C_1-C_4 알킬)-N(R^{241})₂, -(C_1-C_4 알킬)_t-O_u-(C_3-C_5 사이클로알킬), -(C_1-C_4 알킬)_t-O_u-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -(C_1-C_4 알킬)-O-(C_1-C_4 알킬)이다.
- [0429] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 -CN, -Cl, C_1-C_4 알킬 또는 -(C_1-C_4 알킬)-O-(C_1-C_4 알킬)이다.
- [0430] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 C_1-C_4 알킬 또는 -(C_1-C_4 알킬)-O-(C_1-C_4 알킬)이다.
- [0431] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 -(C_1-C_2 알킬)-O-(C_1-C_2 알킬)이다.
- [0432] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 C_1-C_4 알킬이다.
- [0433] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 -CH₃이다.

- [0434] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 수소이다.
- [0435] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 할로젠, C_3-C_5 사이클로알킬 및 C_1-C_2 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다.
- [0436] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 -F, 사이클로프로필 및 -OCH₃로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다.
- [0437] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 동일 또는 상이한 2개의 치환체로 치환된다.
- [0438] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 동일 또는 상이한 3개의 치환체로 치환된다.
- [0439] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{25} 는 할로젠, 메틸, 에틸 또는 사이클로프로필이다.
- [0440] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{25} 는 -CN, -Cl, C_1-C_4 알킬, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O-(C_3-C_5 \text{ 사이클로알킬})$ 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0441] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{25} 는 -CN, -Cl, -CH₃, $-O-(C_3-C_5 \text{ 사이클로알킬})$ 또는 $-O-(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0442] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{25} 는 -CN, -Cl 또는 C_1-C_4 알킬이다.
- [0443] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{25} 는 -CH₃이다.
- [0444] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{25} 는 -Cl이다.
- [0445] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{25} 는 하나 이상의 할로젠으로 치환된다.
- [0446] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{25} 는 하나 이상의 -F로 치환된다.
- [0447] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{25} 는 2개의 치환체로 치환된다.
- [0448] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{25} 는 3개의 치환체로 치환된다.
- [0449] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 -CH₃이고, R^{22} 는 H 또는 메틸이다.
- [0450] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이고, 그리고 R^{22} 는 H 또는 -CH₃이다.
- [0451] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 -CH₃이고, R^{22} 는 H이다.
- [0452] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 H 또는 -CH₃이고, R^{25} 는 -Cl이다.
- [0453] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^1 는 -CN이고, 그리고 R^2 는 H이다.

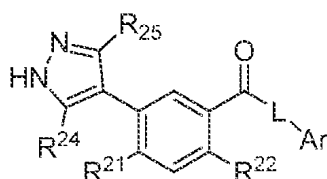
[0454] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로 알킬이고, 그리고 R^{22} 는 C_1-C_2 알킬이다.

[0455] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로 알킬이고, 그리고 R^{22} 는 H 또는 C_1-C_2 알킬이다.

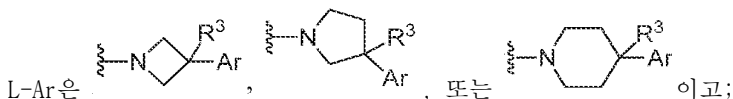
[0456] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬이고, 그리고 R^{22} 는 H 또는 $-CH_3$ 이다.

[0457] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIb의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬이고, 그리고 R^{22} 는 H 이다.

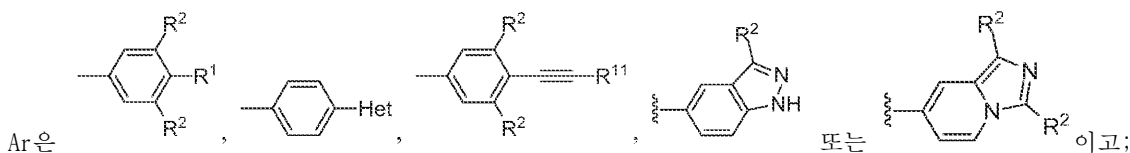
[0458] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 구조 IIIc의 화합물:



[0459] IIIc, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 식 중:



[0460] L-Ar은 , , 또는 이고;



[0461] Ar은 , , , 또는 이고;

[0462] Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0463] R^1 는 H, $-CN$, 할로젠, C_1-C_4 알킬, $-O-(C_3-C_5$ 사이클로알킬), $-O-(4-$ 내지 $6-$ 원 헤테로사이클) 또는 $-O-(C_1-C_4$ 알킬)이고, 여기서 R^1 이 H, $-CN$ 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0464] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0465] R^3 는 H 또는 F이고;

[0466] R^{11} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고;

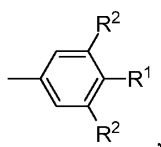
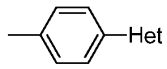
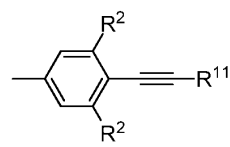
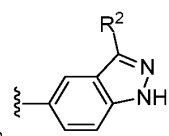
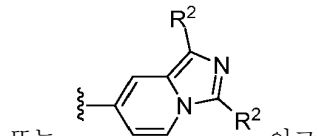
[0467] R^{21} 는 H, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0468] R^{22} 는 H, 할로젠 또는 C_1-C_2 알킬이고; 그리고

[0469] 각각의 R^{24} 및 R^{25} 는 독립적으로 H, $-C_1-C_4$ 알킬, 또는 할로젠이다.

[0470] 전술한 바와 같이, 각각의 C_1-C_2 알킬, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클 및 5- 내지 6-원 헤테로아릴 모이어티는 임의로 치환될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 구조 IIIc의 화합물을 제공하고, 식 중:

[0471] L-Ar은 , , 또는  이고;

[0472] Ar은 , , , , 또는  이고;

[0473] Het는 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0474] R¹는 H, -CN, 할로젠, 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬, -O-(임의로 치환된 C₃-C₅ 사이클로알킬), -O-(임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -O-(임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬)이고, 여기서 R¹이 H, -CN 또는 할로젠이 아닐 때, R¹은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0475] 각각의 R²는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이고;

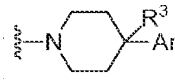
[0476] R³는 H 또는 F이고;

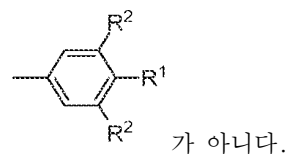
[0477] R¹¹는 H 또는 -CH₃이고;

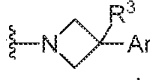
[0478] R²¹는 H, 할로젠, 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₅ 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

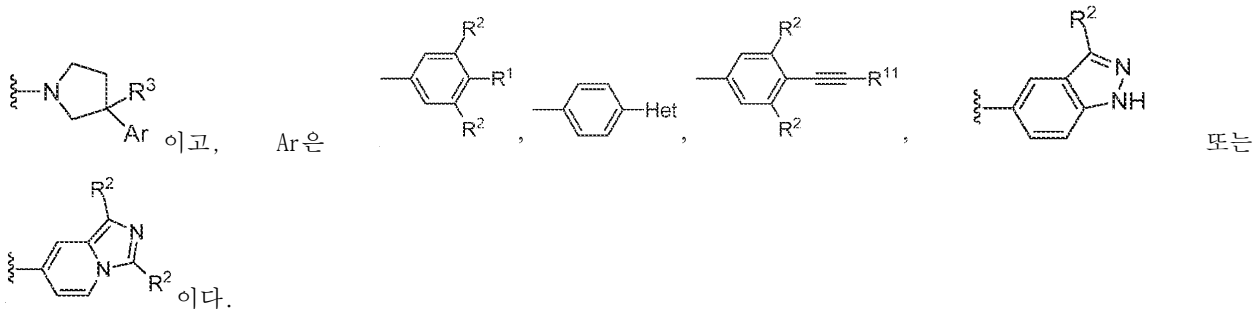
[0479] R²²는 H, 할로젠 또는 임의로 치환된 C₁-C₂ 알킬이고; 그리고

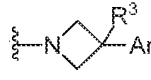
[0480] 각각의 R²⁴ 및 R²⁵는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬, 또는 할로젠이다.

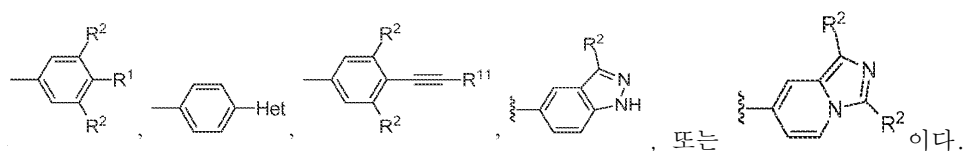
[0481] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIc의 화합물을 제공하고, 식 중, L-Ar은 , Ar은



[0482] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIc의 화합물을 제공하고, 식 중, L-Ar은 , 또는



[0483] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIc의 화합물을 제공하고, 식 중, L-Ar은  이고, Ar은

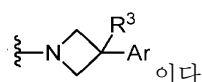


[0484] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIc의 화합물을 제공하고, 식 중, R¹는 할로젠, -CN 또는 C₁-C₂ 할로알킬이다.

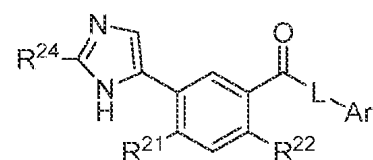
[0485] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIc의 화합물을 제공하고, 식 중, R²¹는 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₅ 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이다.

[0486] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIc의 화합물을 제공하고, 식 중, R²¹는 -CH₃이다.

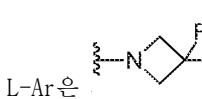
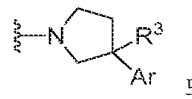
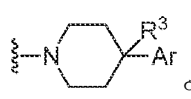
[0487] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIc의 화합물을 제공하고, 식 중, R²²는 H이다.

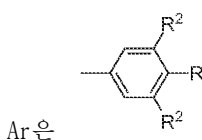
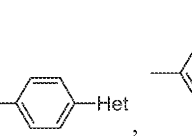
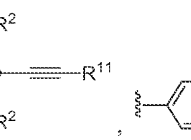
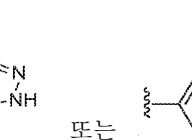
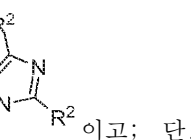
[0488] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IIIc의 화합물을 제공하고, 식 중, R²¹는 메틸이고, R²²는 H이고, L-Ar은 이다.

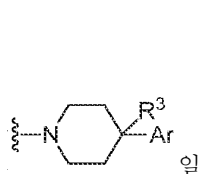
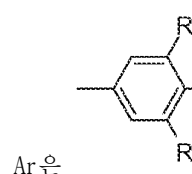
[0489] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물:



[0490] IV, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 식 중:

[0491] L-Ar은 ,  또는 이고;

[0492] Ar은 , , ,  또는 이고; 단, L-Ar이

일 때, Ar은 가 아니고;

[0493] Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0494] R¹는 H, -CN, 할로젠, C₁-C₄ 알킬, -O-(C₃-C₅ 사이클로알킬), -O-(4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -O-(C₁-C₄ 알킬)이고, 여기서 R¹이 H, -CN 또는 할로젠이 아닐 때, R¹은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0495] 각각의 R²는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

[0496] R³는 H 또는 F이고;

[0497] R¹¹는 H 또는 -CH₃이고;

[0498] R²¹는 H, 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₅ 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0499] R^{22} 는 H, 할로젠 또는 C_1-C_2 알킬이고; 그리고

[0500] R^{24} 는 H, C_1-C_4 알킬, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-OH$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-N(R^{241})_2$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(C_3-C_5 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(4- \text{ 내지 } 6-원 \text{ 헤테로사이클})$ 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이고, 식 중:

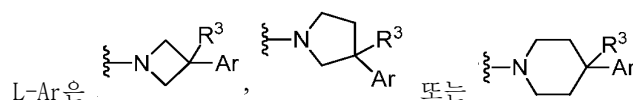
[0501] t는 0 또는 1이고;

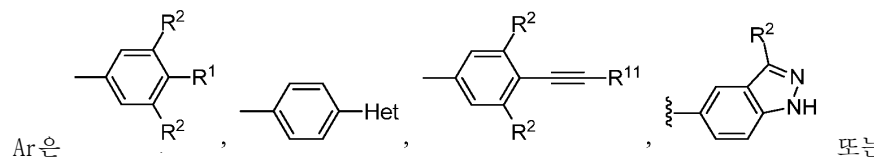
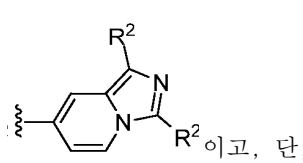
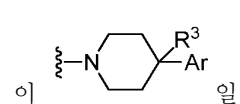
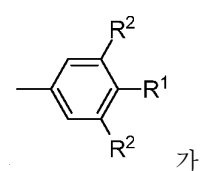
[0502] u는 0 또는 1이고;

[0503] 단, u가 1일 때, t는 1이고; 그리고

[0504] R^{241} 는 H 또는 C_1-C_2 알킬이다.

[0505] 전술한 바와 같이, 각각의 C_1-C_2 알킬, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클 및 5- 내지 6-원 헤테로아릴 모이어티는 임의로 치환될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물을 제공하고, 식 중:

[0506] L-Ar은  이고;

[0507] Ar은  , 또는  이고, 단, L-Ar이  일 때, Ar은  가 아니고;

[0508] Het는 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0509] R^1 는 H, $-CN$, 할로젠, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, $-O-(\text{임의로 치환된 } C_3-C_5 \text{ 사이클로알킬})$, $-O-(\text{임의로 치환된 } 4- \text{ 내지 } 6-원 \text{ 헤테로사이클})$ 또는 $-O-(\text{임의로 치환된 } C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이고, 여기서 R^1 이 H, $-CN$ 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0510] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[0511] R^3 는 H 또는 F이고;

[0512] R^{11} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고;

[0513] R^{21} 는 H, 할로젠, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_5 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0514] R^{22} 는 H, 할로젠 또는 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬이고;

[0515] R^{24} 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, $-(\text{임의로 치환된 } C_1-C_4 \text{ 알킬})-OH$, $-(\text{임의로 치환된 } C_1-C_4 \text{ 알킬})-N(R^{241})_2$, $-(\text{임의로 치환된 } C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(\text{임의로 치환된 } C_3-C_5 \text{ 사이클로알킬})$, $-(\text{임의로 치환된 } C_1-C_4 \text{ 알킬})_t-O_u-(\text{임의로 치환된 } 4- \text{ 내지 } 6-원 \text{ 헤테로사이클})$ 또는 $-(\text{임의로 치환된 } C_1-C_4 \text{ 알킬})-O-(\text{임의로 치환된 } C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이고, 식

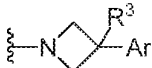
중:

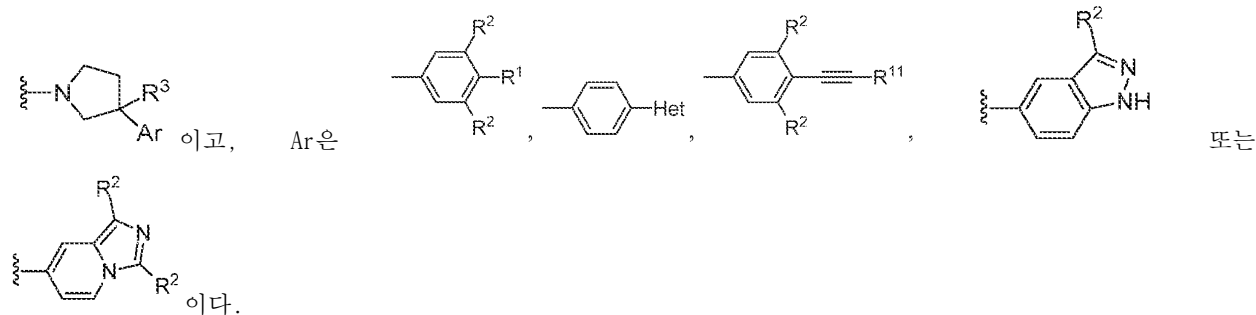
[0516] t는 0 또는 1이고;

[0517] u는 0 또는 1이고;

[0518] 단, u가 1일 때, t는 1이고; 그리고

[0519] R^{241} 는 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬이다.

[0520] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물을 제공하고, 식 중, L-Ar은  또는



[0521] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물을 제공하고, 식 중, R^1 는 할로젠, -CN 또는 C_1-C_2 할로알킬이다.

[0522] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물을 제공하고, 식 중, R^1 는 -CN이다.

[0523] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물을 제공하고, 식 중, R^2 는 H이다.

[0524] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이다.

[0525] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이다.

[0526] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬이다.

[0527] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_3-C_5 사이클로알킬이다.

[0528] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{22} 는 H 또는 C_1-C_2 알킬이다.

[0529] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{22} 는 H이다.

[0530] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{22} 는 C_1-C_2 알킬이다.

[0531] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{22} 는 -CH₃이다.

[0532] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 C_1-C_4 알킬 또는 -(C_1-C_4 알킬)-O-(C_1-C_4 알킬)이다.

[0533] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{24} 는 -(C_1-C_2 알킬)-O-(C_1-C_2 알킬)이다.

[0534] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_1-C_2 알킬 또는 C_3-C_5 사이클로알킬이고, 그리고 R^{22} 는 C_1-C_2 알킬이다.

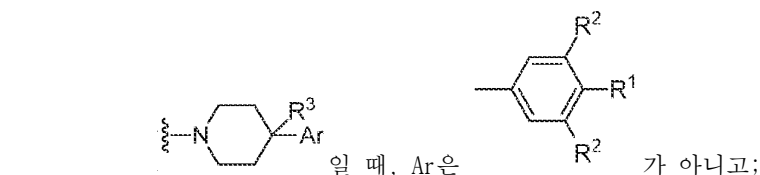
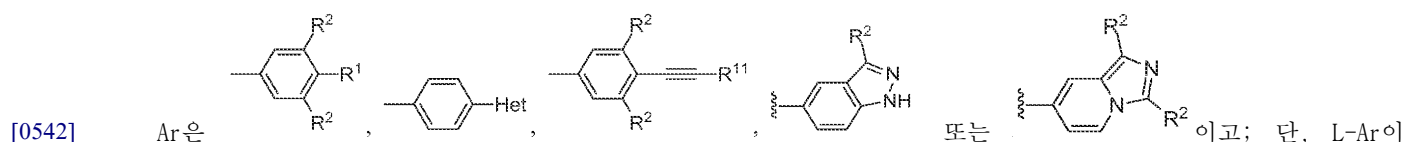
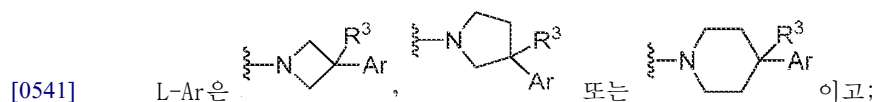
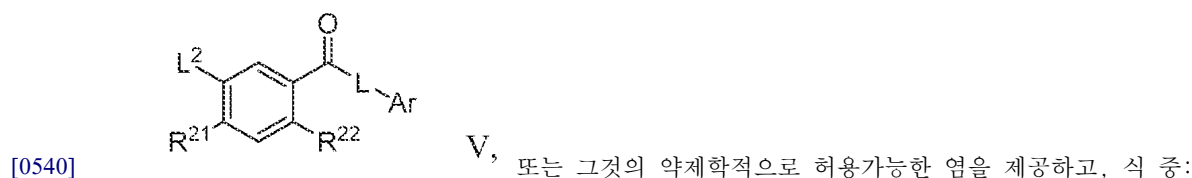
[0535] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_3-C_5 사이클로알킬이고, 그리고 R^{22} 는 H 또는 C_1-C_2 알킬이다.

[0536] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_3-C_5 사이클로알킬이고, 그리고 R^{22} 는 H 또는 $-CH_3$ 이다.

[0537] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물을 제공하고, 식 중, R^{21} 는 C_3-C_5 사이클로알킬이고, 그리고 R^{22} 는 H 또는 $-CH_3$ 이다.

[0538] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 IV의 화합물을 제공하고, 식 중, R^1 는 $-CN$ 이고, 그리고 R^2 는 H이다.

[0539] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 구조 V의 화합물:



[0543] L^2 는 $-NHR^{35}$ 또는 $-C(O)NHR^{351}$ 이고, 여기서 R^{351} 는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0544] Het는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0545] R^1 는 H, $-CN$, 할로젠, C_1-C_4 알킬, $-O-(C_3-C_5$ 사이클로알킬), $-O-(4- 내지 6-원 헤테로사이클)$, $-O-(C_1-C_4$ 알킬) 이고, 여기서 R^1 이 H, $-CN$ 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0546] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0547] R^3 는 H 또는 F이고;

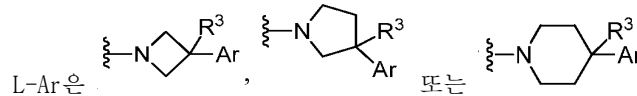
[0548] R^{11} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고;

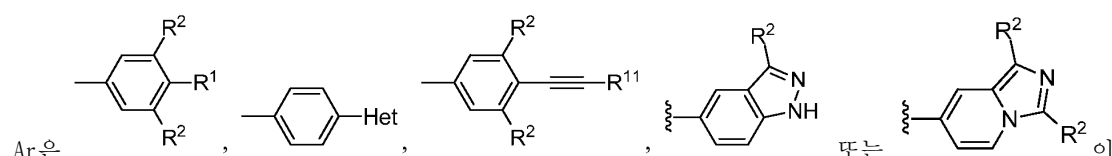
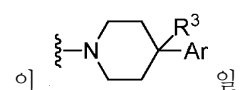
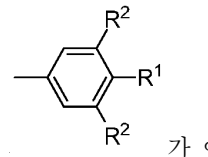
[0549] R^{21} 는 H, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0550] R^{22} 는 H, 할로젠, 또는 C_1-C_2 알킬이고; 그리고

[0551] R^{35} 는 $-C(O)R^{351}$, $-C(O)NHR^{351}$, $C(O)OR^{351}$ 또는 $S(O)_2R^{351}$ 이고, 여기서 R^{351} 는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클, 아릴 또는 헤테로아릴.

[0552] 전술한 바와 같이, 각각의 C_1-C_2 알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 아릴 및 헤테로아릴 모이어티는 임의로 치환될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 구조 V의 화합물을 제공하고, 식 중:

[0553] L-Ar은 , 또는 이고;

[0554] Ar은  이고, 단, L-Ar이  일 때, Ar은  가 아니고;

[0555] L^2 는 $-NHR^{35}$ 또는 $-C(O)NHR^{351}$ 이고, 여기서 R^{351} 는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_5 사이클로알킬, 임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로사이클, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0556] Het는 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0557] R^1 는 H, $-CN$, 할로젠, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, $-O$ -(임의로 치환된 C_3-C_5 사이클로알킬), $-O$ -(임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 $-O$ -(임의로 치환된 C_1-C_4 알킬)이고, 여기서 R^1 이 H, $-CN$ 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0558] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[0559] R^3 는 H 또는 F이고;

[0560] R^{11} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고;

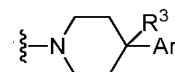
[0561] R^{21} 는 H, 할로젠, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_5 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0562] R^{22} 는 H, 할로젠, 또는 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬이고; 그리고

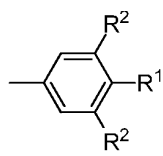
[0563] R^{35} 는 $-C(O)R^{351}$, $-C(O)NHR^{351}$, $-C(O)OR^{351}$ 또는 $-S(O)_2R^{351}$ 이고, 여기서 R^{351} 는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_5 사이클로알킬, 임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로사이클, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴.

[0564]

일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 V의 화합물을 제공하고, L-Ar이



일 때, Ar은



가 아니다.

[0565]

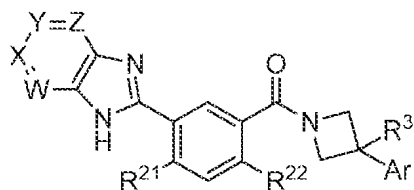
일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 V의 화합물을 제공하고, L^2 는 $-NHR^{35}$ 이다.

[0566]

일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 V의 화합물을 제공하고, L^2 는 $-C(O)NHR^{351}$ 이다.

[0567]

다양한 측면에서, 본 개시내용은 구조 VI의 화합물:



VI, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 식 중:

[0568]

각각의 W, X, Y 및 Z는 독립적으로 -N- 또는 $-CR^{26}$ -이고, 단, W, X, Y 및 Z 중 2개 이하는 -N-이고;

[0569]

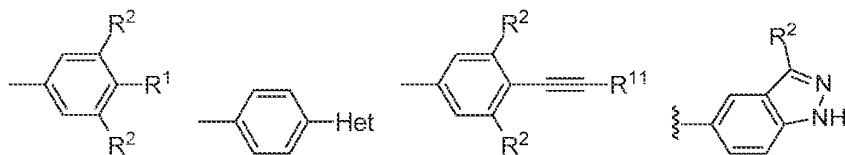
각각의 R^{26} 는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-N(R^{27})_2$, $-S(O)_2-(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬)이고;

[0570]

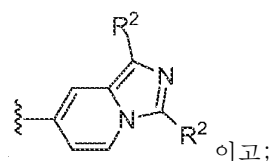
각각의 R^{27} 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이거나 둘 모두의 R^{27} 는 C_1-C_4 알킬이고, 이들이 부착된 N과 함께 3-내지 6-원 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 임의로, 상기 고리의 멤버 중 하나로서 하나의 산소 원자를 포함하고;

[0571]

Ar은



또는



이고;

[0572]

Het는 5-내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0573]

R^1 는 H, -CN, 할로젠, C_1-C_4 알킬, $-O-(C_3-C_5)$ 사이클로알킬, $-O-(4-내지 6-원 헤테로사이클)$, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬)이고, 여기서 R^1 이 H, -CN 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0574]

각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0575]

R^3 는 H 또는 F이고;

[0576]

R^{11} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고;

[0577]

R^{21} 는 H, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 4-내지 6-원 헤테로사이클이고; 그리고

[0578]

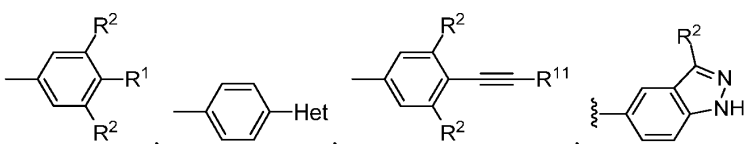
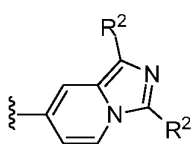
[0579] R^{22} 는 H, 할로젠 또는 C_1-C_2 알킬이다.

[0580] 전술한 바와 같이, 각각의 C_1-C_2 알킬, C_1-C_4 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클 및 5- 내지 6-원 헤테로아릴 모이어티는 임의로 치환될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 구조 VI의 화합물을 제공하고, 식 중:

[0581] 각각의 W, X, Y 및 Z는 독립적으로 -N- 또는 $-CR^{26}-$ 이고, 단, W, X, Y 및 Z 중 2개 이하는 -N-이고;

[0582] R^{26} 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, -O-(임의로 치환된 C_1-C_4 알킬), $-N(R^{27})_2$, $-S(O)_2-$ (임의로 치환된 C_1-C_4 알킬) 또는 $-C(O)-$ (임의로 치환된 C_1-C_4 알킬)이고;

[0583] 각각의 R^{27} 는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이거나 둘 모두의 R^{27} 는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고, 함께 연결되어, 이들이 부착된 N과 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 임의로, 상기 고리의 멤버 중 하나로서 하나의 산소 원자를 포함하고;

[0584] Ar은 , 또는  이고;

[0585] Het는 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0586] R^1 는 H, -CN, 할로젠, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, -O-(임의로 치환된 C_3-C_5 사이클로알킬), -O-(임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로사이클) 또는 -O-(임의로 치환된 C_1-C_4 알킬)이고, 여기서 R^1 이 H, -CN 또는 할로젠이 아닐 때, R^1 은 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0587] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

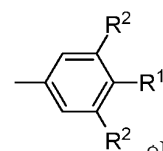
[0588] R^3 는 H 또는 F이고;

[0589] R^{11} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고;

[0590] R^{21} 는 H, 할로젠, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_5 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로사이클이고; 그리고

[0591] R^{22} 는 H, 할로젠 또는 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬이다.

[0592] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 VI의 화합물을 제공하고, 식 중, Ar은



[0593] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 VI의 화합물을 제공하고, 식 중, Y는 $-CR^{26}-$ 이고, 여기서 R^{26} 는 $-N(R^{27})_2$ 이다.

[0594] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조 VI의 화합물을 제공하고, 식 중, X는 -N-이다.

[0595] 화합물의 합성

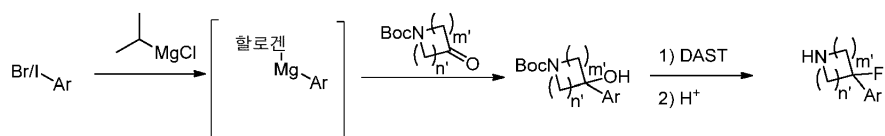
[0596] 본 개시내용의 화합물은 국제 PCT 특허 출원 번호 US2013/048950(2013년 7월 1일 출원)에서 개시된 바와 같이 아래에서 제공된 합성 도식에 따라 합성될 수 있다.

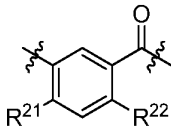
[0597] 반응식 1은 구조 I-IV의 L 모이어티를 합성하는데 유용한 방법을 제공한다. 반응식 1에서, 각각의 m' 및 n'는 독립적으로 1 또는 2이다. Ar은 구조 I-V에서 정의된 바와 같다.

[0598] 반응식 1

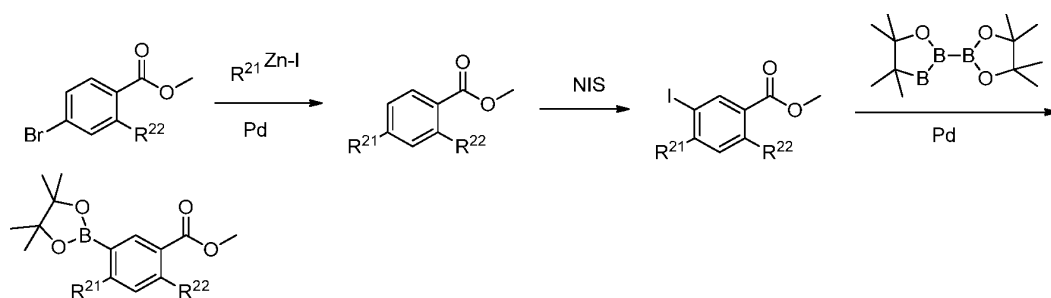


[0599]



[0600] 반응식 2는 각각의 구조 I-IV에서  모이어티를 제조하는데 유용한 방법을 제공한다.

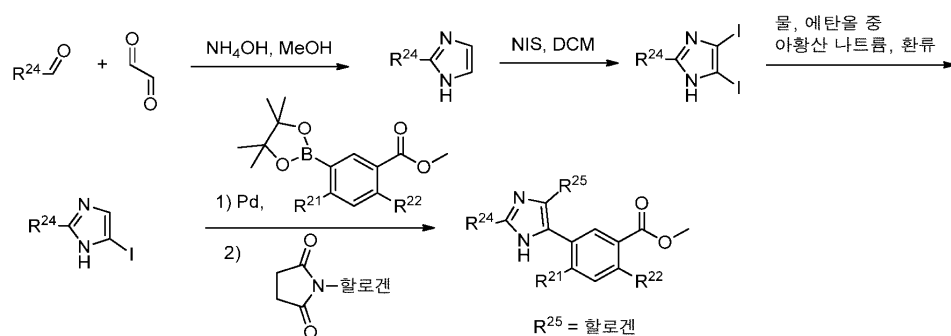
[0601] 반응식 2



[0602]

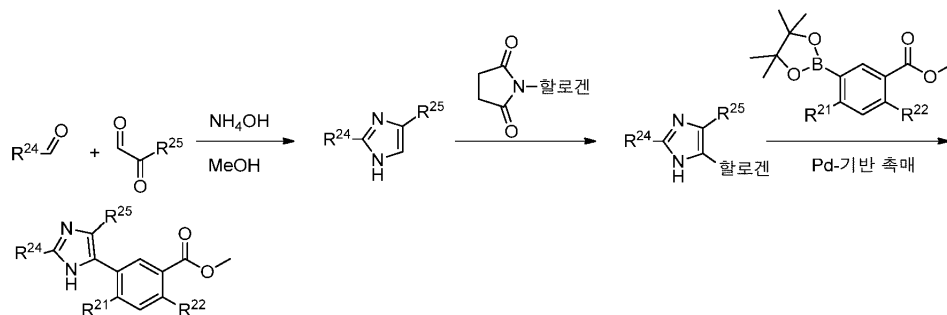
[0603] 도식 3-5는 구조 III의 화합물 의 합성에서 유용한 방법을 제공한다.

[0604] 반응식 3



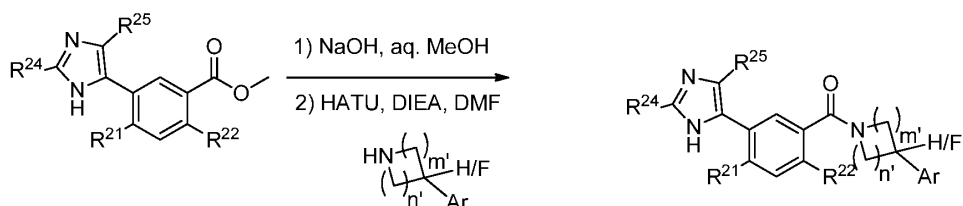
[0605]

[0606] 반응식 4



[0607]

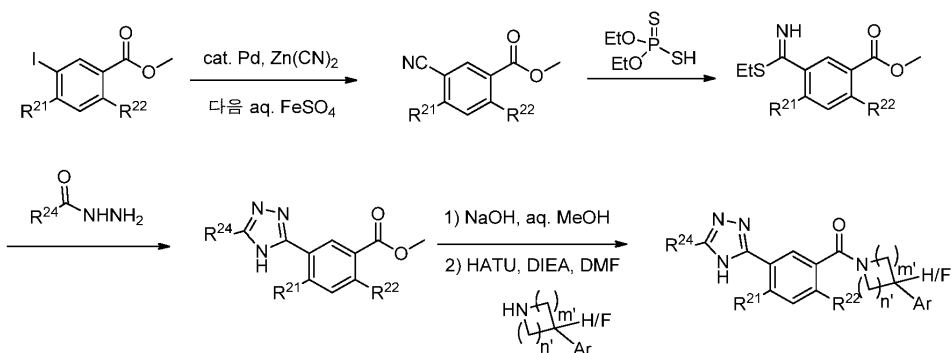
[0608] 반응식 5



[0609]

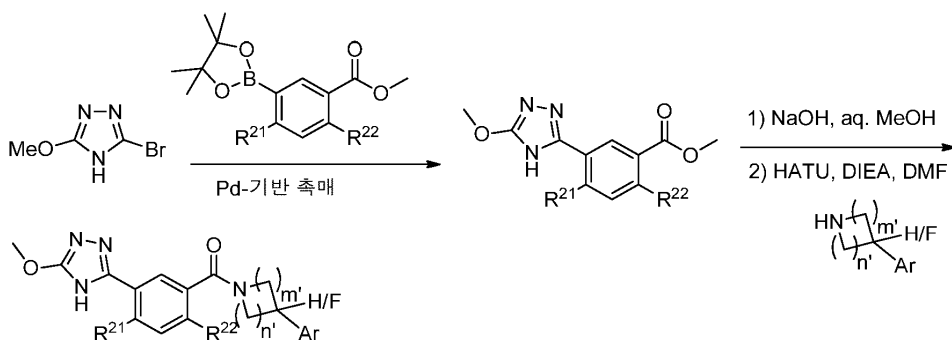
[0610] 도식s 6-7는 구조 II의 화합물 의 합성에서 유용한 방법을 제공한다.

[0611] 반응식 6



[0612]

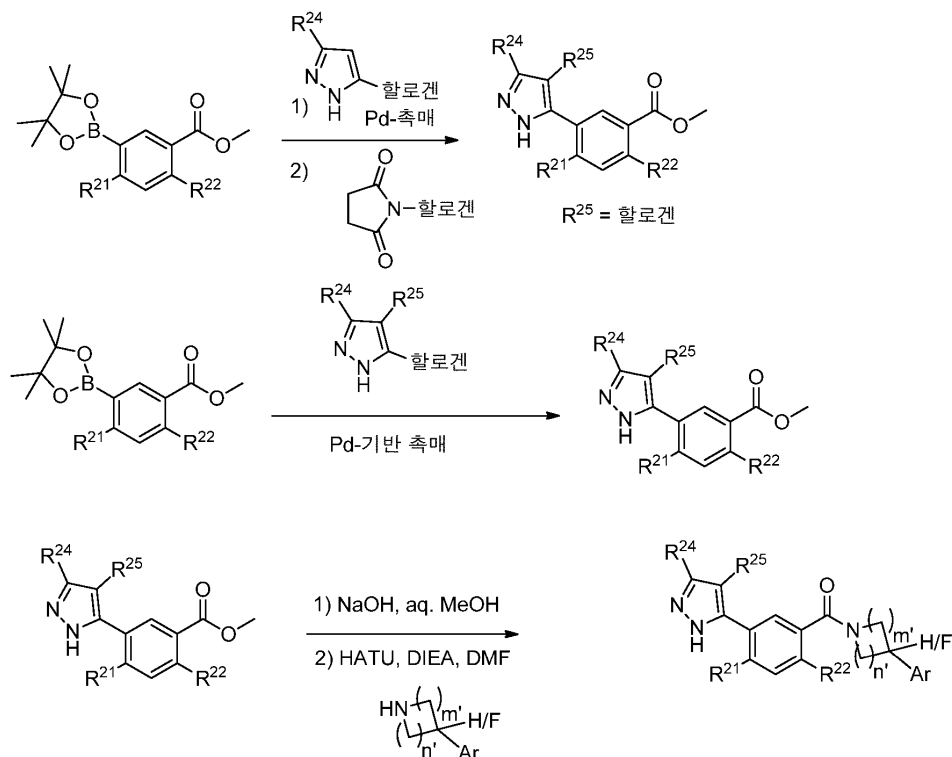
[0613] 반응식 7



[0614]

[0615] 반응식 8는 구조 IIIb의 화합물 의 합성에서 유용한 방법을 제공한다.

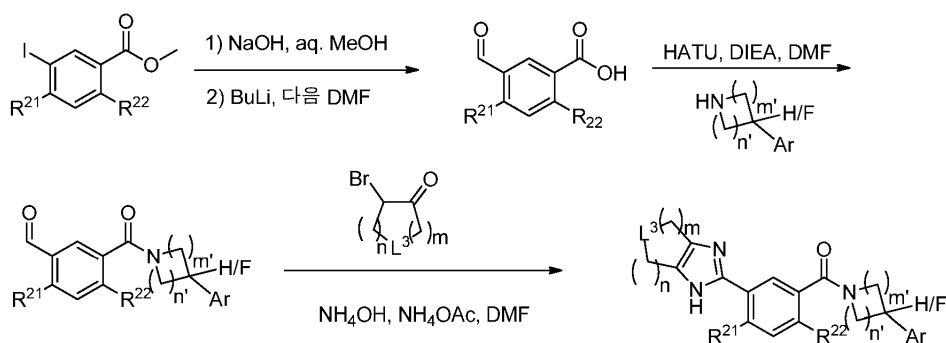
[0616] 반응식 8



[0617]

[0618] 반응식 9는 구조 I의 화합물의 합성에서 유용한 방법을 제공한다.

[0619] 반응식 9



[0620]

[0621] 본 개시내용에 따른 특정한 화합물을 제조하는 추가의 방법은 실시예들에서 제공된다. 당해분야의 숙련가는, 구조의 다른 화합물이 당해분야의 숙련가에게 공지된 방법을 사용하여 구체적으로 개시된 도식 변형할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 추가의 실시예는 **표 31**에서 발견될 수 있다.

[0622] 많은 그와 같은 기술은 당해기술에 공지되어 있다. 그러나, 많은 공지된 기술은 하기에서 제조된다: *Compendium of Organic Synthetic Methods* (Vol. 1, 1971; Vol. 2, 1974; Vol. 3, 1977; Vol. 4, 1980; Vol. 5, 1984; and Vol. 6 as well as *March in Advanced Organic Chemistry* (1985); *Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*. In 9 Volumes (1993); *Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis*, Second Edition (1983); *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure*, Second Edition (1977); *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition; and *Comprehensive Organic Transformations* (1999).

[0623] 항바이러스 치료 방법

[0624] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 바이러스성 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 효과적인 양의 구조식 I, II, III, IIIb, IIIc, IV, V 및 VI의 화합물 또는 **표 31**에 제공된 바와 같은 화합물을 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

- [0625] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 바이러스성 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 개시내용의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0626] 본 개시내용은 숙주에서 지방산 합성 경로를 표적화하고, 특히 지방산 신타제의 활성을 조절하여 임의의 바이러스성 감염을 치료하는 것을 고려한다. 예를 들면, 본 방법은 인플루엔자 감염, 아데노바이러스 감염, 호흡기 세포융합 바이러스 감염, 폭스바이러스 감염, 회백수염 감염, C형 간염 감염, 황열병 감염, 뎅기열 감염, 리노바이러스 감염, 등을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 다양한 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 하나 이상의 화합물을 상기 대상체에게 투여하여 C형 간염 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0627] 다양한 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 동물 대상체, 예컨대 인간의 감염의 치료에 사용될 수 있다.
- [0628] 어떤 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 호흡기 바이러스에 의한 숙주의 저해에 사용될 수 있다. 호흡기 바이러스는 가장 통상적으로 공기 중의 액적 또는 코 분비물에 의해 전염되며 광범위한 질병을 유발할 수 있다. 호흡기 바이러스는 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV), 인플루엔자 바이러스, 코로나바이러스 예컨대 SARS, 아데노바이러스, 파라인플루엔자 바이러스 및 리노바이러스 (HRV)를 포함한다.
- [0629] 일 측면에 따르면, 본 개시내용은 HRV에 의한 감염을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 리노바이러스 속은 *피코르나비리다에(Picornaviridae)* 패밀리 바이러스의 멤버이다. 상기 패밀리 내의 속은 *엔테로바이러스(Enterovirus)*, *리노바이러스(Rhinovirus)*, *카디오바이러스(Cardiovirus)*, *아프토티바이러스(Aphthovirus)*, *헤파토바이러스(Hepatovirus)*, *파레코바이러스(Parechovirus)*, *에르보바이러스(Erbovirus)*, *코부바이러스(Kobuvirus)*, *테스코바이러스(Teschovirus)* 속을 포함한다. 인간 리노바이러스 (HRV)는 인간을 감염시키고 보통 감기를 유발할 수 있는 가장 흔한 바이러스를 포함한다. HRV는 사실상 용균성이다. 리노바이러스는 길이가 7.2 내지 8.5kb인 단일가닥 양성 센스 RNA 게놈을 갖는다. 이들 게놈의 5' 말단에는 바이러스-인코딩된 단백질이 있고, 포유동물 mRNA와 같이, 또한 3' 폴리-A 테일(tail)이 있다. 바이러스 RNA의 5'-말단 UMP는 작은 바이러스 단백질 VPg에 공유 결합된다 (Paul AV, et al. *Nature* 1998, 393(6682):280-284). 5'UTR은 2개의 구조 요소를 함유한다. 하나는 플러스-가닥 RNA 합성, 및 번역으로부터 복제의 스위칭 과정에 관여된 5'-클로버형 구조이다 (Huang H, et al. *Biochemistry* 2001, 40(27):8055-8064). 다른 하나는 다단백질의 번역을 촉진하는 내부 리보솜 진입 부위 (IRES)이다. 또한, 종-특이적 내부 시스-작용 복제 요소 (*cre*)는 인간 엔테로바이러스 (HEV), HRV-A 및 HRV-B에서 확인되었다 (Gerber K, Wimmer E, Paul AV, *J Virol* 2001, 75(22):10979-10990). 바이러스 입자 자체는 외피를 보유하지 않으며 구조상 20면체이다. 리노바이러스는 또한 33-35℃의 온도에서 가장 잘 성장한다. 리노바이러스는 또한 산성 환경에 민감하다.
- [0630] HRV 바이러스 단백질은 단일 긴 폴리펩타이드로 전사되며, 그것은 바이러스 구조 및 비구조 단백질로 절단된다. 리노바이러스는 4개의 바이러스 단백질 VP1, VP2, VP3 및 VP4를 함유하는 캡시드로 이루어진다 (Rossmann M, et al. 1985 *Nature* 317 (6033): 145-53; Smith T, et al. 1986, *Science* 233 (4770): 1286-93). 아이소메트릭 뉴클레오캡시드는 직경이 22-40nm이다. VP1, VP2 및 VP3은 단백질 캡시드의 주요 부분을 형성한다. 훨씬 더 작은 VP4 단백질은 더욱 확장된 구조를 갖고 캡시드와 RNA 게놈 사이의 인터페이스에 있다. 이코사헤드론으로 어셈블리된 각각의 이들 단백질의 60개의 카피(copy)가 존재한다. VP1-VP3의 외부 영역에 있는 에피토프를 표적화하는 인간 항체는 HRV에 대한 면역 반응에 작용한다.
- [0631] HRV는 2가지 일반적인 전파 방식을 갖는다: 1) 호흡기 비말의 에어로졸을 통해 및 2) 직접적인 사람-대-사람 접촉을 포함하는, 오염된 표면으로부터. 리노바이러스 진입의 일차 경로는 상부 기도이다. 그 후에, HRV는 호흡기 상피 세포 위의 CD54 (분화 클러스터 54) 수용체로도 공지된 ICAM-1 (세포간 부착 분자 1)에 결합한다. 바이러스가 복제되고 확산됨에 따라, 감염된 세포는 케모카인 및 사이토카인을 방출하고, 그것은 결국 염증성 매개체를 활성화시킨다. 감염은 빠르게 일어나며, 리노바이러스는 기도에 도입되는 15분 내에 표면 수용체에 부착된다. 인큐베이션 기간은 일반적으로 증상이 일어나기 시작하기 전 8-10 시간이다. HRV는 인간 집단의 모든 연령 그룹에 걸쳐 가장 빈번한 감염 원인이다. 복제는 종종 상부 기도로 제한되어 자가 회복 병 예컨대 보통 감기를 유발한다. 그러나, HRV 감염은 또한 기존의 기도 장애를 악화시키고, 하부 기도에 침입하여 심각한 합병증을 유발할 수 있다.
- [0632] 또 하나의 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 감염 또는 복제를 위해 바이러스가 의존하는 경로를 표적화하여 인플루엔자 바이러스에 의한 감염을 치료하는데 사용될 수 있다. 인플루엔자 바이러스는 오토믹소비리다에 (Orthomyxoviridae) 패밀리의 바이러스에 속한다. 이 패밀리는 또한 토고토 바이러스 및 도리바이러스를 포함한다. 인간 및 다른 종을 감염시키는 몇 개의 유형 및 하위유형의 인플루엔자 바이러스가 공지되어 있다. 인플루엔자 유형 A 바이러스는 사람, 새, 돼지, 말, 물개 및 다른 동물을 감염시키지만, 야생 조류는 이들 바이러스에

대한 천연 숙주이다. 인플루엔자 유형 A 바이러스는 하위유형으로 나뉘고 바이러스 표면 위의 2가지 단백질: 혈구응집소 (HA) 및 뉴라미니다제 (NA)를 토대로 명명된다. 예를 들면, "H7N2 바이러스"는 HA 7 단백질 및 NA 2 단백질을 갖는 인플루엔자 A 하위유형으로 지정된다. 유사하게 "H5N1" 바이러스는 HA 5 단백질 및 NA 1 단백질을 갖는다. 16가지의 공지된 HA 하위유형 및 9가지의 공지된 NA 하위유형이 있다. HA 및 NA 단백질의 많은 상이한 조합이 가능하다. 단지 일부의 인플루엔자 A 하위유형 (즉, H1N1, H1N2, 및 H3N2)만이 현재 사람에서 일반적으로 활동한다. 다른 하위유형은 다른 동물 종에서 가장 통상적으로 발견된다. 예를 들면, H7N7 및 H3N8 바이러스는 말에서 질병을 유발하고, H3N8은 또한 개에서 질병을 유발하는 것으로 최근에 밝혀졌다 (참고 www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm).

[0633] 인플루엔자 감염에 관여된 숙주세포 단백질을 표적화하는 항바이러스제는 고위험 그룹을 보호하기 위해(노령의, 면역-억제된 개인을 관리하는 기관인, 병원 단위) 그리고 사례별로 사용될 수 있다. 항바이러스제에 대한 잠재적인 사용은 조류 H5N1에 의해 야기되건 인플루엔자 바이러스의 다른 균주에 의해 야기되건 미래의 대유행병의 확산 및 중증도를 제한하기 위한 것이다. H5N1, H7N7, 및 H7N3 바이러스를 포함하는, 하위유형 H5 및 H7의 조류 인플루엔자 A 바이러스는 고 병원성과 관련되며, 이들 바이러스에 의한 인간 감염은 경증(H7N3, H7N7) 내지 중증 및 치명적인 질환 (H7N7, H5N1)의 범위에 이르렀다. 낮은 병원성 바이러스로의 감염으로 인한 인간 질병은 문서로 기록되었으며, 매우 경증 증상 (예를 들면, 결막염) 내지 인플루엔자-유사 질병을 포함한다. 인간을 감염시키는 낮은 병원성 바이러스의 예는 H7N7, H9N2, 및 H7N2를 포함한다 (참고 www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm).

[0634] 인플루엔자 B 바이러스는 보통 인간에서 발견되지만 또한 물개를 감염시킬 수 있다. 인플루엔자 A 바이러스와 달리, 이들 바이러스는 하위유형에 따라서 분류되지 않는다. 인플루엔자 B 바이러스는 인간에서 병적 상태 및 사망을 유발할 수 있지만, 일반적으로는 인플루엔자 A 바이러스보다 덜 심각한 유행병과 관련된다. 인플루엔자 유형 B 바이러스가 인간 유행병을 유발할 수 있지만, 그것은 대유행병을 야기하지 않는다 (참고 www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm).

[0635] 인플루엔자 유형 C 바이러스는 인간에서 경증 질병을 유발하며 유행병 또는 대유행병을 유발하지 않는다. 이들 바이러스는 또한 개 및 돼지를 감염시킬 수 있다. 이들 바이러스는 하위유형에 따라서 분류되지 않는다 (참고 www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm).

[0636] 인플루엔자 바이러스는 세포 표면 수용체 특이성 및 세포 굴성에 대해 서로 상이하지만, 이들은 공통의 진입 경로를 이용한다. 본 개시내용의 화합물은 유익하게는 다수의 바이러스에 공통인 경로를 표적화하여 광범위한 항 바이러스 활성을 초래한다. 따라서, 본 화합물은 또한 유사한 경로를 이용하는 관련없는 바이러스에 대해 유용한 것으로 입증될 수 있다. 예를 들면, 상기 제제는 기도 상피 세포를 인플루엔자 바이러스 이외에 수많은 상이한 바이러스로부터 보호할 수 있다.

[0637] 어떤 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 아데노바이러스에 의한 감염의 치료에 사용될 수 있다. 대부분의 아데노바이러스는 통상적으로 호흡기 질병을 유발하고; 아데노바이러스 감염에 의해 야기된 호흡기 질병의 증상은 보통 감기 증후군에서 폐렴, 크룹 및 기관지염에 이른다. 손상된 면역계를 갖는 환자는 특히 아데노바이러스 감염의 중증 합병증에 걸리기 쉽다. 2차 세계 대전중 군인 신병에서 최초로 인지된 급성 호흡기 질환 (ARD)은 과밀 및 스트레스 상태 동안 아데노바이러스 감염에 의해 야기될 수 있다. 아데노바이러스는 이중-가닥 DNA를 함유하는 중간-크기의(90-100 nm), 외피를 보유하지 않은 20면체 바이러스이다. 인간 감염을 유발할 수 있는 49가지 면역학적으로 뚜렷이 다른 유형 (6개의 아속: A 내지 F)이 있다. 아데노바이러스는 화학적 또는 물리적 제제 및 불리한 pH 조건에 유래 없이 안정하며, 그것은 신체 외부에서 장기적인 생존을 가능하게 한다. 몇몇 아데노바이러스, 예컨대 Ad2 및 Ad5 (C종)는 감염성 진입을 위해 클라트린 매개된 세포내이입 및 대음세포작용 (macropinocytosis)을 이용한다. 다른 아데노바이러스, 예컨대 Ad3(B종)은 감염성 진입을 위해 디나민 의존적 세포내이입 및 대음세포작용을 이용한다.

[0638] 어떤 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV)에 의한 감염의 치료에 사용될 수 있다. RSV는 1세 미만의 영아 및 소아에서 가장 흔한 세기관지염 및 폐렴의 원인이다. 질병은 가장 빈번하게 열, 콧물, 기침, 및 때때로 쌉쌉거림으로 시작된다. 최초의 RSV 감염 동안, 25% 내지 40%의 영아 및 유아가 세기관지염 또는 폐렴의 징후 또는 증상을 가지며, 0.5% 내지 2%가 입원을 필요로 한다. 대부분의 소아는 8 내지 15 일 내에 질병으로부터 회복된다. RSV 감염으로 입원한 대다수의 소아는 6월령 미만이다. RSV는 또한 생애 전체에 걸쳐 감염이 반복되고, 보통 중간 정도-내지-중증의 감기-유사 증상과 관련되지만; 중증 하부 기도 질환은 임의의 연령에서, 특히 노인 또는 심장, 폐, 또는 면역계가 손상된 사람에서 일어날 수 있다. RSV는 음성-센스,

외피보유한 RNA 바이러스이다. 비리온은 형상 및 크기가 다양하며 (120 내지 300 nm의 평균 직경), 환경에 불안정하고 (환경 표면에서 단지 몇 시간만 생존함), 비누 및 물 및 소독약에 의해 쉽게 불활성화된다.

[0639] 어떤 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 인간 파라인플루엔자 바이러스 (HPIV)에 의한 감염의 치료에 사용될 수 있다. HPIV는 유아에서 하부 기도 질환의 흔한 원인으로 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV)에 버금간다. RSV와 유사하게, HPIV는 생애 전체에 걸쳐 감염이 반복될 수 있고, 보통 상부 기도 질병 (예를 들면, 감기 및/또는 목 아픔)으로 나타난다. HPIV는 또한, 특히 노인 및 면역계가 손상된 환자에서 반복된 감염에 의해 심각한 하부 기도 질환 (예를 들면, 폐렴, 기관지염, 및 세기관지염)을 유발할 수 있다. 4가지 HPIV 각각은 상이한 임상 및 역학 특징을 갖는다. HPIV-1 및 HPIV-2의 가장 독특한 임상 특징은 크롭 (즉, 폐쇄성후두염)이고; HPIV-1은 소아에서 크롭의 주된 원인이고, 반면에 HPIV-2는 덜 빈번하게 검출된다. HPIV-1 및 HPIV-2 둘 모두는 다른 상부 및 하부 기도 질병을 유발할 수 있다. HPIV-3은 세기관지염 및 폐렴과 더 자주 관련된다. HPIV-4는 드물게 검출되며, 아마 그것이 중증 질환을 유발할 가능성이 더 낮기 때문일 것이다. HPIV에 대한 인큐베이션 기간은 일반적으로 1 내지 7 일이다. HPIV는 그것의 표면에 융합 및 혈구응집소-뉴라미니다제 당단백질 "스파이크(spikes)"를 갖는 음성-센스, 단일가닥 RNA 바이러스이다. HPIV는 4개의 혈청형 유형 (1 내지 4) 및 2개의 하위유형 (4a 및 4b)을 갖는다. 비리온은 크기 (150 내지 300 nm의 평균 직경) 및 형상이 다양하고, 환경에 불안정하고 (환경 표면에서 몇 시간 생존함), 비누 및 물에 의해 쉽게 불활성화된다.

[0640] 다양한 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 코로나바이러스에 의한 감염의 치료에 사용될 수 있다. 코로나바이러스는 패밀리 코로나비리다에 속하는 동물 바이러스 속이다. 코로나바이러스는 양성-센스 단일가닥 RNA 게놈 및 나선 대칭을 갖는 외피보유 바이러스이다. 코로나바이러스의 게놈 크기는 대략 16 내지 31 킬로베이스에 이르고, RNA 바이러스의 경우 이례적으로 크다. 명칭 "코로나바이러스"는, 바이러스 엔빌로프가 전자 현미경검사 하에 작은 구근(bulbous) 구조의 특징적인 고리에 의해 왕관을 씌운 것처럼 보이기 때문에 왕관(crown)을 의미하는 라틴어 코로나로부터 유래한다. 이러한 형태는 실제로 바이러스의 표면에 거주하고 숙주 굴성을 결정하는 단백질인, 바이러스 스파이크 페플로머(peplomer)에 의해 형성된다. 코로나바이러스는 둥지를 의미하는 라틴어 나이드스(nidus)로 명명되는 니도바이러스목(order Nidovirale)으로 그룹화되며, 그 이유는 이러한 목에 속하는 모든 바이러스가 감염 동안 3' 공-말단 네스팅된(nested) 세트의 서브게놈 mRNA를 생성하기 때문이다. 모든 코로나바이러스의 전반적인 구조에 기여하는 단백질은 스파이크, 엔빌로프, 막 및 뉴클레오캡시드이다. SARS의 특정한 경우에, S 상의 한정된 수용체-결합 도메인은 바이러스의 그것의 세포성 수용체, 안지오텐신-전환효소 2로의 부착을 매개한다.

[0641] 추가 구현예에서, mTOR 경로의 조절이상과 관련된 질환 상태는 바이러스성 감염이다. 일 구현예에서, 바이러스성 감염은 헤르페스비리다에 패밀리의 바이러스로부터 기인하는 바이러스에 의해서이다. 일 구현예에서 바이러스성 감염은 단순 포진 바이러스 (HSV) 유형 1 및 2, 수두-대상포진 바이러스, 사이토메갈로바이러스 (CMV), 엡슈타인-바르 바이러스 (EBV), 인간 헤르페스바이러스 6 (변종 A 및 B), 인간 헤르페스바이러스 7, 인간 헤르페스바이러스 8 (카포시 육종 - 관련된 헤르페스바이러스, KSHV), 및 세로피테신 헤르페스바이러스 1 (B 바이러스)로 이루어진 군으로부터 선택된 헤르페스비리다에 바이러스에 의해서이다. 일 구현예에서 바이러스성 감염은 인간 사이토메갈로바이러스 및 단순 포진 바이러스- I로부터 선택된 바이러스에 의해서이다.

[0642] 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 바이러스 중 파라믹소비리다에 패밀리의 바이러스에 의한 것이다. 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV), 볼거리, 홍역, 인간 파라인플루엔자 바이러스 예컨대 파라인플루엔자 바이러스 유형 3 (PIV3), 인간 메타뉴모바이러스, 헨드라 바이러스 (HeV), 니파 바이러스 (NiV), 및 세다 바이러스로 구성된 군으로부터 선택된 파라믹소비리다에 바이러스에 의한 것이다.

[0643] 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 바이러스 중 피코르나비리다에 패밀리로부터의 바이러스에 의한 것이다. 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 인간 리노바이러스 16 (HRV-16), 인간 에테로바이러스, A형 간염 바이러스, 콕사키 바이러스 (유형 A24 변이체 CA24v 포함), 에코바이러스, 및 폴리오바이러스로 구성된 군으로부터 선택된 피코르나비리다에 바이러스에 의한 것이다.

[0644] 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 바이러스 중 오토믹소비리다에 패밀리로부터의 바이러스에 의한 것이다. 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 조류 인플루엔자 (병원성 균주 (H5N1)), 및 인플루엔자 C를 포함하는 돼지 인플루엔자 및 H1N1, H1N2, H2N1, H3N1, H3N2, 및 H2N3로서 공지된 인플루엔자 A의 하위유형으로 구성된 군으로부터 선택된 오토믹소비리다에 바이러스에 의한 것이다.

[0645] 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 바이러스 중 레트로비리다에 패밀리로부터의 바이러스에 의한 것이다. 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 인간 면역결핍 바이러스 (HIV-1) 로 구성된 군으로부터 선택된 레트로

비리다에 바이러스에 의한 것이다.

- [0646] 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 바이러스 중 파필로마비리다에 패밀리로부터의 바이러스에 의한 것이다. 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 인간 파필로마바이러스 (HPV) 로 구성된 군으로부터 선택된 파필로마비리다에 바이러스에 의한 것이다.
- [0647] 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 바이러스 중 아데노비리다에 패밀리로부터의 바이러스에 의한 것이다. 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 인간 아데노바이러스 (아데노바이러스 혈청형 14) 로 구성된 군으로부터 선택된 아데노비리다에 바이러스에 의한 것이다.
- [0648] 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 바이러스 중 포스비리다에 패밀리로부터의 바이러스에 의한 것이다. 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 인간 오르토폭스바이러스, 원숭이포스 바이러스, 천연두 (대두창 바이러스) 및 알라스트림 (소두창 바이러스))를 포함하는 두창 (VARV), 카우포스 (CPX), 및 백시니아 (VACV 또는 VV) 바이러스로 구성된 군으로부터 선택된 포스비리다에 바이러스에 의한 것이다.
- [0649] 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 바이러스 중 폴리오마비리다에 패밀리로부터의 바이러스에 의한 것이다.
- [0650] 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 바이러스 출혈열을 야기하는 바이러스에 의한 것이다. 일 구현예에서, 바이러스 출혈열을 야기하는 바이러스는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 아레나바이러스, 필로바이러스, 분야바이러스, 및 플라비바이러스 including 분디부고 바이러스 (BDBV), 수단 바이러스 (SUDV), 타이 포레스트 바이러스 (TAFV) 및 에볼라 바이러스 (EBOV, 예전에 자이레 에볼라 바이러스), 마버그, 라싸, 크림-콩고, 서울 바이러스, 라사열 바이러스, 류조 바이러스 및 아르젠틴 출혈열. 일 구현예에서, 바이러스 출혈열을 야기하는 바이러스는 차파레, 과나리토, 주닌, 마추포, 사비아, 신장 증후군 (HFRS) 및 한타바이러스 페 증후군 (HPS)을 갖는 한타바이러스 출혈열 로 구성된 군으로부터 선택된 남아메리카 출혈열 바이러스이다.
- [0651] 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 바이러스 중 플라비비리다에 패밀리로부터의 바이러스에 의한 것이다. 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 황열병, 진드기 매개 뇌염 바이러스 (TBEV), 키아사누르 포레스트 질환 바이러스, Omsk 출혈열 바이러스, B형 간염 바이러스 (HBV), C형 간염 바이러스 (HCV), 뎅기열 바이러스 (DEN-1, DEN-2, DEN-3 및 DEN-4), 웨스트 나일 바이러스로 구성된 군으로부터 선택된 플라비비리다에 바이러스에 의한 것이다.
- [0652] 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 바이러스 중 토가비리다에 패밀리로부터의 바이러스에 의한 것이다. 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 동부 말 뇌염 바이러스, 베네주엘라 말 뇌염 바이러스, 웨스턴 말 뇌염 바이러스, 동물매개감염 알파바이러스 (치쿤군야 바이러스, 썸키 포레스트 바이러스 복합체), 및 아르보바이러스로 구성된 군으로부터 선택된 토가비리다에 바이러스에 의한 것이다.
- [0653] 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 바이러스 중 코로나비리다에 패밀리로부터의 바이러스에 의한 것이다. 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 SARS-관련된 코로나바이러스 (SARS-CoV) 및 MERS (중동 호흡기 증후군, MERS-CoV) 로 구성된 군으로부터 선택된 코로나비리다에 바이러스에 의한 것이다.
- [0654] 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 바이러스 중 부니아비리다에 패밀리로부터의 바이러스에 의한 것이다. 일 구현예에서, 상기 바이러스성 감염은 리프트밸리 열 로 구성된 군으로부터 선택된 부니아비리다에 바이러스에 의한 것이다.
- [0655] 본 개시내용은 숙주에서 지방산 합성 경로를 표적으로 하고, 특히 지방산 신타제의 활성을 조절하여 임의의 바이러스성 감염의 치료를 고려한다. 예를 들면, 본 방법은 하기에 의해 야기된 감염을 치료하기 위해 사용될 수 있다: 아벨슨 백혈병 바이러스, 아벨슨 췌장 백혈병 바이러스, 아벨슨 바이러스, 급성 폐쇄성후두염 바이러스, 에틀레이드 리버 바이러스, 아데노 관련된 바이러스 그룹, 아데노바이러스, 아프리카 마역 바이러스, 아프리카 돼지 콜레라 바이러스, AIDS 바이러스, 알류산 밍크 질환 파코바이러스, 알파레트로바이러스, 알파바이러스, ALV 관련된 바이러스, 아마파리 바이러스, 아프토바이러스, 아쿠아레오바이러스, 아르보바이러스, 아르보바이러스 C, 아르보바이러스 그룹 A, 아르보바이러스 그룹 B, 아레나바이러스 그룹, 아르젠틴 출혈열 바이러스, 아르젠틴 출혈열 바이러스, 아테리바이러스, 아스트로바이러스, 아텔린 헤르페스바이러스 그룹, 오제스키 질환 바이러스, 아우라 바이러스, 오스틱 질환 바이러스, 오스트레일리아 박쥐 리사바이러스, 아비아데노바이러스, 조류 적모구증 바이러스, 조류 감염성 기관지염 바이러스, 조류 백혈병 바이러스, 조류 백혈증 바이러스, 조류 림프종 바이러스, 조류 골수아세포증 바이러스, 조류 파라믹소바이러스, 조류 폐뇌염 바이러스, 조류 세망내피증 바이러스, 조류 육종 바이러스, 조류 유형 C 레트로바이러스 그룹, 아비헤파드나바이러스, 아비포스바이러스, B

바이러스, B19 바이러스, 바반키 바이러스, 개코원숭이 헤르페스바이러스, 배쿨로바이러스, 바마 포레스트 바이러스, 베바루 바이러스, 베리마 바이러스, 베타레트로바이러스, 버나바이러스, 비트너 바이러스, BK 바이러스, 블랙 크릭 카날 바이러스, 청설 바이러스, 볼리비아 출혈열 바이러스, 보마 질환 바이러스, 보더 질환 of 양 바이러스, 보르나 바이러스, 우테 알파헤르페스바이러스 1, 우테 알파헤르페스바이러스 2, 소 코로나바이러스, 소 유행열 바이러스, 소 면역결핍 바이러스, 소 백혈병 바이러스, 소 백혈증 바이러스, 소 유두염 바이러스, 소 파필로마바이러스, 소 구진성 구내염 바이러스, 소 파보바이러스, 소 세포융합 바이러스, 소 유형 C 종양바이러스, 소 바이러스 설사 바이러스, 버기 크릭 바이러스, 총알 모양 바이러스 그룹, 분암웨어 바이러스 슈퍼그룹, 분암바이러스, 버킷 림프종 바이러스, 브람바 열병, CA 바이러스, 칼리시바이러스, 캘리포니아 뇌염 바이러스, 낙타폭스 바이러스, 카나리폭스 바이러스, 갯과동물 헤르페스바이러스, 갯과 코로나바이러스, 개 홍역 바이러스, 갯과 헤르페스바이러스, 갯과 분 바이러스, 갯과 파보바이러스, 카노 델가디토 바이러스, 염소 관절염 바이러스, 염소 뇌염 바이러스, 염소 헤르페스 바이러스, 카프리폭스 바이러스, 카디오바이러스, 너구리 헤르페스바이러스 1, 세로코피테시드 헤르페스바이러스 1, 세로코피테신 헤르페스바이러스 1, 세로코피테신 헤르페스바이러스 2, 찬디푸라 바이러스, 찬구이놀라 바이러스, 채널 메기 바이러스, 샤를레빌 바이러스, 수두 바이러스, 치쿤군야 바이러스, 침팬지 헤르페스바이러스, 처브 레오바이러스, 백 연어 바이러스, 코칼 바이러스, 은연어 레오바이러스, 코이탈 엑산테마 바이러스, 콜로라도 진드기 열 바이러스, 콜티바이러스, 콜롬비아 SK 바이러스, 보통 감기 바이러스, 전염성 대농포진 바이러스, 전염성 농포성 피부염 바이러스, 코로나바이러스, 코리파르타 바이러스, 코리자 바이러스, 카우폭스 바이러스, 콕사키 바이러스, CPV (세포질 다각체병 바이러스), 귀뚜라미 마비 바이러스, 크림-콩고 출혈열 바이러스, 그룹 관련된 바이러스, 크립토바이러스, 사이포바이러스, 사이토메갈로바이러스, 사이토메갈로바이러스 그룹, 세포질 다각체병 바이러스, 사슴 파필로마바이러스, 델타레트로바이러스, 텅기열 바이러스, 텐소바이러스, 테펜도바이러스, 도리 바이러스, 디플로르나 바이러스, 드로소필라 C 바이러스, 오리 B형 간염 바이러스, 오리 간염 바이러스 1, 오리 간염 바이러스 2, 듀오바이러스, 두벤하게 바이러스, 변형된 날개 바이러스 DWV, 동부 말 뇌염 바이러스, 동부 말 뇌척수염 바이러스, EB 바이러스, 에볼라 바이러스, 에볼라-유사 바이러스, 에코 바이러스, 에코바이러스, 에코바이러스 10, 에코바이러스 28, 에코바이러스 9, 엑트로멜리아 바이러스, EEE 바이러스, EIA 바이러스, EIA 바이러스, 뇌염 바이러스, 엔세팔로마이오카디티스 그룹 바이러스, 엔세팔로마이오카디티스 바이러스, 에테로바이러스, 효소 증진 바이러스, 효소 증진 바이러스 (LDH), 유행출혈열 바이러스, 가축유행병 출혈성 질환 바이러스, 엡슈타인-바르 바이러스, 얼룩말 알파헤르페스바이러스 1, 얼룩말 알파헤르페스바이러스 4, 얼룩말 헤르페스바이러스 2, 말 낙태 바이러스, 말 동맥염 바이러스, 말 뇌증 바이러스, 말 감염성 빈혈 바이러스, 말 모르빌리바이러스, 말 기관지폐렴 바이러스, 말 리노바이러스, 유배난구 바이러스, 유럽 엘크 파필로마바이러스, 유럽 돼지 콜레라 바이러스, 에버그레이즈 바이러스, 이야크 바이러스, 고양이과 헤르페스바이러스 1, 고양이 칼리시바이러스, 고양이 섬유육종 바이러스, 고양이 헤르페스바이러스, 고양이 면역결핍 바이러스, 고양이 감염성 복막염 바이러스, 고양이 백혈병 /육종 바이러스, 고양이 백혈병 바이러스, 고양이 범백혈구감소증 바이러스, 고양이 파보바이러스, 고양이 육종 바이러스, 고양이 세포융합 바이러스, 필로바이러스, 플란더스 바이러스, 플라비바이러스, 구체역 바이러스, 포트 모건 바이러스, 포 코너스 한타바이러스, 가끔 아데노바이러스 1, 계두 바이러스, 친구 바이러스, 감마레트로바이러스, GB 간염 바이러스, GB 바이러스, 풍진 바이러스, 게타 바이러스, 긴팔 원숭이 백혈병 바이러스, 선상 열 바이러스, 염소폭스 바이러스, 골든 샤이너 바이러스, 고노메타 바이러스, 거위 파보바이러스, 과립증 바이러스, 그로스 바이러스, 얼룩다람쥐 B형 간염 바이러스, 그룹 A 아르보바이러스, 과나리토 바이러스, 기니아 피그 사이토메갈로바이러스, 기니아 피그 유형 C 바이러스, 한탄 바이러스, 한타바이러스, 대합 레오바이러스, 토끼 섬유종 바이러스, HCMV (인간 사이토메갈로바이러스), 혈구흡착 바이러스 2, 일본 혈구응집성 바이러스, 출혈열 바이러스, 헨드라 바이러스, 헤니파바이러스, 헤파드나바이러스, A형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스 그룹, C형 간염 바이러스, D형 간염 바이러스, 간염 델타 바이러스, E형 간염 바이러스, 간염 F 바이러스, 간염 G 바이러스, 간염 nonA nonB 바이러스, 간염 바이러스, 간염 바이러스 (비인간), 간뇌척수염 레오바이러스 3, 헤파토바이러스, 헤론 B형 간염 바이러스, 헤르페스 B 바이러스, 단순 포진 바이러스, 단순 포진 바이러스 1, 단순 포진 바이러스 2, 헤르페스바이러스, 헤르페스바이러스 7, 헤르페스바이러스 아텔레스, 헤르페스바이러스 호미니스, 헤르페스바이러스 감염, 헤르페스바이러스 사이미리, 헤르페스바이러스 수이스, 헤르페스바이러스 바리셀라에, 하이랜즈 J 바이러스, 히라메 랫도바이러스, 돼지 콜레라 바이러스, 인간 아데노바이러스 2, 인간 알파헤르페스바이러스 1, 인간 알파헤르페스바이러스 2, 인간 알파헤르페스바이러스 3, 인간 B 림프친화성 바이러스, 인간 베타헤르페스바이러스 5, 인간 코로나바이러스, 인간 사이토메갈로바이러스 그룹, 인간 포말성 바이러스, 인간 감마헤르페스바이러스 4, 인간 감마헤르페스바이러스 6, 인간 A형 간염 바이러스, 인간 헤르페스바이러스 1 그룹, 인간 헤르페스바이러스 2 그룹, 인간 헤르페스바이러스 3 그룹, 인간 헤르페스바이러스 4 그룹, 인간 헤르페스바이러스 6, 인간 헤르페스바이러스 8, 인간 면역결핍 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스 1, 인간

면역결핍 바이러스 2, 인간 파필로마바이러스, 인간 T 세포 백혈병 바이러스, 인간 T 세포 백혈병 바이러스 I, 인간 T 세포 백혈병 바이러스 II, 인간 T 세포 백혈병 바이러스 III, 인간 T 세포 림프종 바이러스 I, 인간 T 세포 림프종 바이러스 II, 인간 T 세포 림프친화성 바이러스 유형 1, 인간 T 세포 림프친화성 바이러스 2형, 인간 T 림프친화성 바이러스 I, 인간 T 림프친화성 바이러스 II, 인간 T 림프친화성 바이러스 III, 이크로바이러스, 유아의 위장염 바이러스, 감염성 소 비기관염 바이러스, 감염성 조혈 괴사 바이러스, 감염성 체장 괴사 바이러스, 인플루엔자 바이러스 A, 인플루엔자 바이러스 B, 인플루엔자 바이러스 C, 인플루엔자 바이러스 D, 인플루엔자 바이러스 pr8, 곤충 무지개색 바이러스, 곤충 바이러스, 이리도바이러스, 일본 B 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, JC 바이러스, 주니 바이러스, 카포시 육종-관련된 헤르페스바이러스, 케메로보 바이러스, 킬렘 랫트 바이러스, 클라마스 바이러스, 콜롱고 바이러스, 코리안 출혈열 바이러스, 콰바 바이러스, 키아사누 포레스트 질환 바이러스, 키질라카크 바이러스, 라크로스 바이러스, 라틱 탈수소효소 증진 바이러스, 라틱 탈수소효소 바이러스, 라고스 배트 바이러스, 란구르 바이러스, 라핀 파보바이러스, 라사열 바이러스, 라사 바이러스, 잠재성의 랫트 바이러스, LCM 바이러스, 누설 바이러스, 렌티바이러스, 레포리폭스바이러스, 백혈병 바이러스, 류코바이러스, 괴피 질환 바이러스, 림프절병증 관련된 바이러스, 림포크립토바이러스, 림프구 맥락수막염 바이러스, 림프증식성 바이러스 그룹, 마추포 바이러스, 유사 광견병 바이러스, 포유동물 유형 B 종양바이러스 그룹, 포유동물 유형 B 레트로바이러스, 포유동물 유형 C 레트로바이러스 그룹, 포유동물 유형 D 레트로바이러스, 유선 종양 바이러스, 마퓨에라 바이러스, 마르부르그 바이러스, 마버그-유사 바이러스, 메이슨 화이자 원숭이 바이러스, 마스트아데노바이러스, 마야로 바이러스, ME 바이러스, 홍역 바이러스, 메난글 바이러스, 멘고 바이러스, 멘고바이러스, 미들버그 바이러스, 젓짜논이 결절 바이러스, 밍크 장염 바이러스, 미세 바이러스 of 마우스, MLV 관련된 바이러스, MM 바이러스, 모콜라 바이러스, 몰루스시폭스바이러스, 전염성 연속종 바이러스, 원숭이 B 바이러스, 원숭이폭스 바이러스, 모노네가바이러스, 모르빌리바이러스, 마운트 엘곤 배트 바이러스, 마우스 사이토메갈로바이러스, 마우스 뇌척수염 바이러스, 마우스 간염 바이러스, 마우스 K 바이러스, 마우스 백혈병 바이러스, 마우스 유선 종양 바이러스, 마우스 분 바이러스, 마우스 폐렴 바이러스, 마우스 회백수염 바이러스, 마우스 폴리오마바이러스, 마우스 육종 바이러스, 마우스폭스 바이러스, 모잠비크 바이러스, 뮤감보 바이러스, 점막 질환 바이러스, 볼거리 바이러스, 뮤리드 베타헤르페스바이러스 1, 뮤리드 사이토메갈로바이러스 2, 젓과 사이토메갈로바이러스 그룹, 젓과 뇌척수염 바이러스, 젓과 간염 바이러스, 젓과 백혈병 바이러스, 젓과 결절 유도 바이러스, 젓과 폴리오마바이러스, 젓과 육종 바이러스, 무로메갈로바이러스, 머레이 뱀리 뇌염 바이러스, 점액종 바이러스, 믹소바이러스, 믹소바이러스 다형성, 믹소바이러스 이하선염, 나이로비 양 질환 바이러스, 나이로바이러스, 나니르나바이러스, 나리바 바이러스, 은두모 바이러스, 네이틀링 바이러스, 넬슨 베이 바이러스, 신경친화성 바이러스, 뉴 월드 아레나바이러스, 신생 폐렴 바이러스, 뉴캐슬병 바이러스, 니파 바이러스, 비세포병원성 바이러스, 노워크 바이러스, 핵 다각체 바이러스 (NPV), 유두 목 바이러스, 옹종 바이러스, 옥셀보 바이러스, 종양발생 바이러스, 입자와 같은 종양발생 바이러스, 온코르나바이러스, 오르비바이러스, Orf 바이러스, 오로파우치 바이러스, 오르토헤파드나바이러스, 오르토크소바이러스, 오르토폭스바이러스, 오르토투메바이러스, 오룬고, 양 파필로마바이러스, 양 카르타르열 바이러스, 올빼미 원숭이 헤르페스바이러스, 팔암 바이러스, 파필로마바이러스, 파필로마바이러스 실빌라기, 파포바바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스 유형 1, 파라인플루엔자 바이러스 2형, 파라인플루엔자 바이러스 유형 3, 파라인플루엔자 바이러스 유형 4, 파라믹소바이러스, 파라폭스바이러스, 파라백시니아 바이러스, 파보바이러스, 파보바이러스 B19, 파보바이러스 그룹, 페스티바이러스, 플레보바이러스, 포신 디스토펜 바이러스, 피콘드나바이러스, 피코나 바이러스, 돼지 사이토메갈로바이러스 - 피콘폭스 바이러스, 파리 바이러스, 픽수나 바이러스, 폐렴 바이러스 of 마우스, 뉴모바이러스, 회백수염 바이러스, 폴리오바이러스, 폴리드나바이러스, 폴리헤드랄 바이러스, 폴리오마 바이러스, 폴리오마바이러스, 폴리오마바이러스 보비스, 폴리오마바이러스 세르코피테치, 폴리오마바이러스 호미니스 2, 폴리오마바이러스 마카카에 1, 폴리오마바이러스 뮤리스 1, 폴리오마바이러스 뮤리스 2, 폴리오마바이러스 파피오니스 1, 폴리오마바이러스 파피오니스 2, 폴리오마바이러스 실빌라기, 폰긴 헤르페스바이러스 1, 돼지 유행성 설사 바이러스, 돼지 혈구응집성 뇌척수염 바이러스, 돼지 파보바이러스, 돼지 전달가능 위장염 바이러스, 돼지 유형 C 바이러스, 폭스 바이러스, 폭스바이러스, 폭스바이러스 바리올라에, 프로스펙트 힐 바이러스, 프로바이러스, 슈도카우폭스 바이러스, 가성광견병 바이러스, 프시타친폭스 바이러스, 메추라기폭스 바이러스, 토끼 섬유종 바이러스, 토끼 신장 공포화 바이러스, 토끼 파필로마바이러스, 광견병 바이러스, 라쿤 파보바이러스, 라쿤폭스 바이러스, 라니크헤트 바이러스, 랫트 사이토메갈로바이러스, 랫트 파보바이러스, 랫트 바이러스, 라우처 바이러스, 재조합 백시니아 바이러스, 재조합 바이러스, 레오바이러스, 레오바이러스 1, 레오바이러스 2, 레오바이러스 3, 파충류 유형 C 바이러스, 호흡기 감염 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 호흡기 바이러스, 세망내피증 바이러스, 램도바이러스, 램도바이러스 카르피아, 램디노바이러스, 리노바이러스, 라이지 디오바이러스, 리프트밸리 열 바이러스, 라일리 바이러스, 린더페스트 바이러스, RNA 종양 바이러스, 로스 리버

바이러스, 로타바이러스, 루제올 바이러스, 루 육종 바이러스, 풍진 바이러스, 홍역 바이러스, 루비바이러스, 러시아 가을 뇌염 바이러스, SA 11 유인원 바이러스, SA2 바이러스, 사비아 바이러스, 사기야마 바이러스, 사이미린 헤르페스바이러스 1, 타액샘 바이러스, 모래파리 열 바이러스 그룹, 샌드짐바 바이러스, SARS 바이러스, SDAV (타액누선염 바이러스), 쉘폭스 바이러스, 쉘리키 포레스트 바이러스, 서울 바이러스, 양두 바이러스, 쇼프 섬유종 바이러스, 쇼프 유두종 바이러스, 유인원 포말성 바이러스, 유인원 A형 간염 바이러스, 유인원 인간 면역결핍 바이러스, 유인원 면역결핍 바이러스, 유인원 파라인플루엔자 바이러스, 유인원 T 세포 림프친화성 바이러스, 유인원 바이러스, 유인원 바이러스 40, 심플렉스바이러스, 신 뇨브레 바이러스, 신드비스 바이러스, 작은포스 바이러스, 남아메리카 출혈열 바이러스, 스페로우포스 바이러스, 스푸마바이러스, 다람쥐 섬유종 바이러스, 다람쥐원숭이 레트로바이러스, SSV 1 바이러스 그룹, STLV (유인원 T 림프친화성 바이러스) 유형 I, STLV (유인원 T 림프친화성 바이러스) 유형 II, STLV (유인원 T 림프친화성 바이러스) 유형 III, 구내염 파폴로사 바이러스, 하악 바이러스, 수이드 알파헤르페스바이러스 1, 수이드 헤르페스바이러스 2, 돼지두창바이러스, 습지 열바이러스, 돼지포스 바이러스, 스위스 마우스 백혈병 바이러스, TAC 바이러스, 타카리베 복합 바이러스, 타카리베 바이러스, 타나포스 바이러스, 타테라포스 바이러스, 텐취 레오바이러스, 테일러 뇌척수염 바이러스, 테일러 바이러스, 토고토 바이러스, 토타팔라암 바이러스, 진드기 매개 뇌염 바이러스, 티오만 바이러스, 토가바이러스, 토로바이러스, 종양 바이러스, 투파이아 바이러스, 칠면조 비기관염 바이러스, 칠면조포스 바이러스, 유형 C 레트로바이러스, 유형 D 종양바이러스, 유형 D 레트로바이러스 그룹, 궤양성 질한 램도바이러스, 우나 바이러스, 우쿠니에미 바이러스 그룹, 백시니아 바이러스, 공포화 바이러스, 수두 대상포진 바이러스, 바리셀로바이러스, 바리콜라 바이러스, 대두창 바이러스, 두창 바이러스, 바신 기슈 질환 바이러스, VEE 바이러스, 베네주엘라 말 뇌염 바이러스, 베네주엘라 말 뇌척수염 바이러스, 베네주엘라 출혈열 바이러스, 소포성 구내염 바이러스, 수포성바이러스, 빌류이스크 바이러스, 바이퍼 레트로바이러스, 바이러스 출혈성 패혈증 바이러스, 비스나 매디 바이러스, 비스나 바이러스, 볼레포스 바이러스, VSV (소포성 구내염 바이러스), 왈랄 바이러스, 와레고 바이러스, 사마귀 바이러스, WEE 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 웨스트 말 뇌염 바이러스, 웨스트 말 뇌척수염 바이러스, 화타로아 바이러스, 겨울 구토 바이러스, 우드처크 B형 간염 바이러스, 양털 원숭이 육종 바이러스, 상처 종양 바이러스, WRSV 바이러스, 야마 원숭이 종양 바이러스, 야마 바이러스, 야타포스바이러스, 황열병 바이러스, 및 유그 보그다노박 바이러스.

[0656] **항암 활성**

[0657] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 효과적인 양의 구조 I, II, III, IIb, IIc, IV, V 및 VI 또는 **표 31**에서 제공된 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 추가 측면에서, 구조 I, II, III, IIb, IIc, IV, V 및 VI를 갖거나 **표 31**에서 제공된 화합물은 암을 치료하는 약제를 제조하기 위해 사용될 수 있다.

[0658] 어떤 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 종양 세포 성장을 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 효과적인 양의 구조 I, II, III, IIb, IIc, IV, V 및 VI 또는 **표 31**에서 제공된 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 추가 측면에서, 상기 종양은 유방, 폐, 갑상선, 림프절, 신장, 요관, 방광, 난소, 고환, 전립선, 골, 골격 근육, 골수, 위, 식도, 작은 창자, 결장, 직장, 췌장, 간, 평활근, 뇌, 척수, 신경, 귀, 눈, 비인두, 구인두, 타액샘, 또는 심장 조직로부터 유도될 수 있다.

[0659] 추가 구현예에서, 상기 종양은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암이다: 유방암; 외투 세포 림프종; 신장 세포암; 급성 골수성 백혈병 (AML); 만성적 골수성 백혈병 (CML); 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL); 육종; 횡문근육종; 난소암; 자궁내막 종양; 비소세포 폐 암종 (NSCLC); 소세포, 편평상피, 대세포 및 선암종; 폐암; 결장암; 결장직장 종양; KRAS-돌연변이된 결장직장 종양; 위 암종; 간세포 종양; 간 종양; 일차 흑색종; 췌장암; 전립선 암종; 갑상선 암종; 여포성 갑상선 암종; 역형성 대세포 림프종 (ALCL); 과오종, 혈관근육지방종, TSC-관련된 및 산발적 림프관평활근종증; 코든 질환 (다중 과오종 증후군); 경화 혈관종; 포이즈-제거스 증후군 (PJS); 두경부 암; 신경섬유종증; 황반 변성; 황반 부종; 골수 백혈병; 전신 낭창; 및 자가면역 림프증식성 증후군 (ALPS).

[0660] 어떤 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 췌장암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 효과적인 양의 구조 I, II, III, IIb, IIc, IV, V 및 VI를 갖는 화합물 또는 **표 31**에서 제공된 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0661] 어떤 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 결장암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 효과적인 양의 구조 I, II, III, IIb, IIc, IV, V 및 VI의 화합물 또는 **표 31**에서 제공

된 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0662] 빠르게 증식하는 암 세포는 막 어셈블리 및 산화적 대사에 필요한 높은 수준의 지질을 공급하기 위해 지방산 합성 경로를 활성화한다. (플라빈, R. 등 (2010) *Future Oncology*. 6(4):551-562). 지방산 합성의 저해제는 전임상 암 모델에서 생체내 활성을 실증했다. (Orita, H. et al. (2007) *Clinical Cancer Research*. 13(23):7139-7145 and Puig, T. et al. (2011) *Breast Cancer Research*, 13(6):R131). 추가로, 지방산 합성은 신규 혈관 형성을 지지하고 이러한 경로의 저해제는 혈관신생의 시험관내 모델에서 활성을 갖는다. (Browne, C.D., 등 (2006) *FASEB Journal*, 20(12):2027-2035).

[0663] 대사성 장애에서의 유용성

[0664] 다양한 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 대사성 질환의 치료에서 유용성을 갖는다. FASN은 글루코오스, 지질 및 콜레스테롤 대사의 조절에 관련된 것으로 실증되었다. FASN의 간-특이적 불활성화를 갖는 마우스는, 제로-지방 다이어트가 공급되지 않으면 정상 생리를 가지며, 이 경우에 저혈당증 및 지방간을 발달시키고, 이 둘 모두는 식이 지방으로 역전된다. (Chakravarthy, M. V., 등 (2005) *Cell Metabolism* 1:309-322). 고 푸룩토오스 공급된 *Db/t* 마우스는, 플라텐시마이신, FASN의 공유 저해제로 28일 동안 치료될 때 감소된 간 트리글리세라이드 수준 및 향상된 인슐린 민감성을 나타낸다. (Wu, M. 등 (2011) *PNAS* 108(13):5378-5383). 주위 글루코오스 수준은 플라텐시마이신에 의한 치료 다음에 *db/db* 마우스에서 또한 감소된다. 이들 결과는, FASN를 억제하는 증거가 당뇨병 및 관련된 대사성 장애의 동물 모델에서 치료적으로 관련된 이점을 얻을 수 있다는 것을 제공한다. 따라서 개시된 FASN 저해제는 이들 시스템에서 조절이상을 특징으로 하는 장애의 치료에서 유용하다. 비제한적으로, 그 예는 지방증 및 당뇨병을 포함한다.

[0665] 약제학적 조성물, 제형, 투여 경로, 및 효과적인 용량

[0666] 본 개시내용의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 이 또한 본원에서 제공된다.

[0667] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 구조 I, II, III, IIIb, IIIc, IV, V 및 VI의 화합물 중 임의의 하나 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0668] 어떤 측면에서, 본 개시내용은 **표 31**의 화합물 중 임의의 하나 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0669] 본 개시내용의 화합물은 경구 (구강 및 혀 밑 포함), 직장, 코, 국소, 경피 패치, 패, 질, 좌약, 또는 비경구 (근육내, 동맥내, 척추강내, 진피내, 복강내, 피하 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 것들을 포함하는 약제학적 조성물로서 또는 분무주입법, 흡입 또는 취입에 의한 투여에 적합한 형태로 투여될 수 있다. 약물 전달 시스템에 대한 일반적인 정보는 하기에서 발견될 수 있다: Ansel 등, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Lippencott *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Baltimore Md. (1999)).

[0670] 다양한 측면에서, 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: 담체 및 부형제 (비제한적으로 버퍼, 탄수화물, 만니톨, 단백질, 폴리펩타이드 또는 아미노산 예컨대 글리신, 향산화제, 정균제, 킬레이트제, 현탁화제, 증점제 및/또는 보존제 포함), 물, 석유, 동물, 식물성 또는 합성 기원, 예컨대 땅콩 오일, 대두 오일, 미네랄 오일, 참깨 오일 등의 것들을 포함하는 오일, 염수 용액, 수성 텍스트로오스 및 글리세롤 용액, 풍미제, 착색제, 탈착제 및 다른 허용가능한 첨가제, 아췌반트, 또는 결합제, 근사 생리적 조건에 대해 요구되는 바와 같은 다른 약제학적으로 허용가능한 보조 물질, 예컨대 pH 완충제, 긴장성 조정제, 유화제, 습윤제 등. 부형제의 예는 하기를 포함한다: 전분, 글루코오스, 락토오스, 수크로오스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 가루, 백악, 실리카겔, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화나트륨, 탈지분유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등. 또 하나의 측면에서, 약제학적 조성물은 보존제가 실질적으로 없다. 또 하나의 측면에서, 약제학적 조성물은 적어도 하나의 보존제를 함유할 수 있다. 약제학적 복용 형태에 대한 일반적인 방법은 하기에서 발견된다: Ansel 등, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore Md. (1999)). 당해분야의 숙련가에게 공지된 임의의 적합한 담체는 본 개시내용의 약제학적 제형을 투여하기 위해 이용될 수 있지만, 담체의 유형은 투여 방식에 따라 변할 것으로 인식될 것이다.

[0671] 화합물은 공지된 기술을 사용하여 리포솜 내에 또한 캡슐화될 수 있다. 생분해성 마이크로구형체는 본 개시내용의 약제학적 제형을 위한 담체로서 또한 이용될 수 있다. 적합한 생분해성 마이크로구형체는 개시된, 예를 들면, 하기에서 개시된다: 미국 특허 번호 4,897,268; 5,075,109; 5,928,647; 5,811,128; 5,820,883;

5,853,763; 5,814,344 및 5,942,252.

- [0672] 화합물은 리포솜 또는 마이크로구형체 (또는 극미립자)로 투여될 수 있다. 환자에게 투여하는 리포솜 및 마이크로구형체를 제조하는 방법은 당해분야의 숙련자에게 잘 알려져 있다. 미국 특허 번호 4,789,734 (이들의 내용은 참고로 편입된 있음)은 리포솜에서 생물학적 물질을 캡슐화하는 방법을 기재한다. 본질적으로, 물질은 필요하다면 계면활성제와 함께 부가된 수용액, 적절한 인지질 및 지질에서 용해되고, 물질은 필요에 따라 투석되거나 초음파처리된다. 공지된 방법의 검토는 하기에 의해 제공된다: G. Gregoriadis, Chapter 14, "Liposomes?", *Drug Carriers in Biology and Medicine*, pp. 2.sup.87-341 (Academic Press, 1979).
- [0673] 폴리머 또는 단백질로 형성된 마이크로구형체는 당해분야의 숙련자에게 잘 알려져 있고, 위장관을 통해 혈류로 직접적으로 통과시키기 위해 맞추어질 수 있다. 대안적으로, 화합물은 편입될 수 있고, 마이크로구형체, 또는 마이크로구형체의 복합체는 1일 내지 몇 개월 범위의 기간에 걸쳐 느린 방출을 위해 이식된다. 참고, 예를 들면, 미국 특허 번호 4,906,474, 4,925,673 및 3,625,214, 및 Jein, TIPS 19:155-157 (1998), 이들의 내용은 이로써 편입된 참고로.
- [0674] 약물의 농도는 조정될 수 있고, 용액의 pH는 완충되고 등장성은 정맥내 주사, 당해기술에서 공지되어 있는 바와 같이 정맥내 주사와 양립가능하도록 조정될 수 있다.
- [0675] 본 개시내용의 화합물은 당해기술에서 잘 알려진 적당한 비히클에서 멸균된 용액 또는 서스펜션으로서 제형될 수 있다. 약제학적 조성물 종래의, 공지된 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있거나, 멸균 여과될 수 있다. 수득한 수용액은 있는 그대로 사용하기 위해 포장되거나, 동결건조될 수 있고, 동결건조된 제제는 투여 전에 멸균된 용액과 조합된다. 적합한 제형 및 추가의 담체는 Remington *Science and Practice of Pharmacy* (20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore MD)에서 기재되어 있고, 그것의 교시는 그 전체가 참고로 본원에 편입되어 있다.
- [0676] **병용 요법**
- [0677] 진술한 바와 같이, 본 개시내용은 지질 합성의 헤테로사이클릭 조절물질을 다른 치료제와 함께 투여하여 지방산 신타제 경로의 조절이상을 특징으로 하는 병태 (예컨대 바이러스성 감염 및 암)를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0678] 본 개시내용의 화합물과 공투여될 수 있는 제제의 선택은 치료될 병태에 적어도 부분적으로 달려있을 수 있다. 본 개시내용의 방법에서 특정 용도의 제제는, 예를 들면, 염증성 병태를 치료하기 위해 사용된 약물을 포함하는, 바이러스성 감염에 대한 치료 효과를 갖는 임의의 제제를 포함한다. 예를 들면, HRV의 치료에서, 하나 이상의 종래의 항-염증성 약물, 예컨대 NSAID, 예를 들면, 이부프로펜, 나프록센, 아세트아미노펜, 케토프로펜, 또는 아스피린이, 본 개시내용의 화합물과 함께 투여될 수 있다. 인플루엔자의 치료에서, 하나 이상의 종래의 인플루엔자 항바이러스제, 예컨대 아만타딘, 리만타딘, 자나미비르, 및 오셀타미비르가, 본 개시내용의 화합물과 함께 투여될 수 있다. 레트로바이러스 감염의 치료에서, 예컨대 HIV, 하나 이상의 종래의 항바이러스제, 예컨대 프로테아제 저해제 (로피나비르/리토나비르 (Kaletra), 인디나비르 (Crixivan), 리토나비르 (Norvir), 넬피나비르 (Viracept), 사퀴나비르 경질 겔 캡슐 (Invirase), 아타자나비르 (Reyataz), 암프레나비르 (Agenerase), 포삼프레나비르 (Telzir), 티프라나비르(Aptivus)), 비-뉴클레오사이드 및 뉴클레오사이드/뉴클레오타이드 저해제를 포함하는 역전사효소 저해제 (AZT (지도부딘, Retrovir), ddI (디다노신, Videx), 3TC (라미부딘, Epivir), d4T (스타부딘, Zerit), 아바카비르 (Ziagen), FTC (엠티리시타빈, Emtriva), 테노포비르 (Viread), 에파비렌즈 (Sustiva) 및 네비라핀 (Viramune)), 융합 저해제 T20 (엔푸비르타이드, 푸제온), 인테그라제 저해제 (MK-0518 및 GS-9137), 및 성숙 저해제 (PA-457 (Bevirimat))는, 본 개시내용의 화합물과 함께 투여될 수 있다. 또 하나의 예로서, 하나 이상의 보충물, 예컨대 비타민 C, E 또는 다른 항산화제는, 본 개시내용의 화합물과 함께 투여될 수 있다.
- [0679] 어떤 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 공지된 암 치료제와 함께 투여될 수 있다. 예를 들면, 상기 화합물은 하기오하 함께 투여될 수 있다: 파클리탁셀 (탁솔, Bristol-Myers Squibb로서 상업적으로 이용가능함), 독소루비신 (상표명 Adriamycin 하에서 또한 공지됨), 빈크리스틴 (상표명 Vincasa, Vincasar PES, 및 Vincrex 하에서 공지됨), 악티노마이신 D, 알트레타민, 아스파라기나제, 블레오마이신, 부셀판, 카바지탁셀, 카페시타빈, 카보플라틴, 카르무스틴, 클로르암부실, 시스플라틴, 사이클로포스포아마이드, 사이타라빈, 다카르바진, 다우노루비신, 도세탁셀, 에피루비신, 에토포사이드, 플루다라빈, 플루오로우라실, 젬시타빈, 하이드록시우레아, 아이다루비신, 이포스파마이드, 이리노테칸, 로무스틴, 멜팔란, 머캅토포린, 메토트렉세이트, 미토마이신, 미토잔트론, 옥살리플라틴, 프로카바진, 스테로이드, 스트렙토조신, 탁소테르, 타모졸로마이드, 티오구아닌, 티

오테파, 토뮤텍스, 토포테칸, 트레오셀판, UFT (우라실-테구푸르), 빈블라스틴, 빈데신, 면역 조절물질 예컨대 PD-1, PDL-1, 및 IDO1을 표적으로 하는 제제, 예를 들면 니볼루맵, 펌브롤리주맵, MPDL3280A, 및 MEDI4736; DNA 치유 결핍을 표적으로 하는 제제, 예를 들면 올라파립; 수용체 티로신 키나제를 표적으로 하는 제제 예컨대 EGFR, ERBB2, c-MET, VEGFR2, 및 IGFR1, 예를 들면 에를로티닙, 네시투무맵, 트라스투주맵, 페르투자맵, 라파티닙, 크리조티닙, 카보잔티닙, 오나르투아맵, 라무시루맵, 또는 베마시주맵; 호르몬 수용체 예컨대 안드로겐 및 에스트로겐 수용체를 표적으로 하는 제제, 예를 들면 엔잘루타마이드, 아비라테론, 또는 타목시펜; MAP 키나아제 또는 PI3K-AKT 경로를 표적으로 하는 제제, 예를 들면 코비메티닙, 베무라페닙, 및 에버롤리무스; Her2 (ErbB2) 경로 차단제 예컨대 라파티닙, 트라스투주맵, 및 카디줄라; mTOR 차단제 예컨대 띄라포그 (예를 들면, 시롤리무스); mTORC1/mTORC2 억제제; 혈관신생 또는 VEGFR 경로 차단제 예컨대 아바스틴, 넥사바르 또는 수텐트; 방향화효소 조절물질 예컨대 엑셈테산 또는 페모라; 및 로젠 신호전달 조절물질 예컨대 엔잘루타마이드, 바이칼루타마이드; 및 B-RAF 차단제 예컨대 타핀라르 또는 멜보라프, 등.

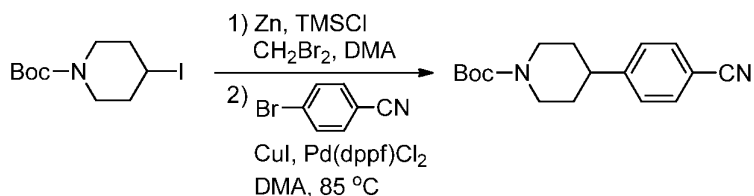
[0680] 본 개시내용의 화합물 (지방산 합성 경로 억제제, 예를 들면, 억제제 또는 *FASN* 유전자 발현 또는 *FASN* 단백질 활성)과 하나 이상의 다른 치료제와의 조합을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법은 다양한 물비의 2종의 치료제를 포함할 수 있다. 예를 들면, 지방산 합성 경로 억제제, 예를 들면, 억제제 of *FASN* 유전자 발현 또는 *FASN* 단백질 활성의 억제제, 대 다른 치료제의 약 99:1 내지 약 1:99의 물비가 사용될 수 있다. 상기 측면의 일부 서브셋에서, 지방산 합성 경로 억제제, 예를 들면, *FASN* 유전자 발현 또는 *FASN* 단백질 활성의 억제제, 대 다른 치료제의 물비의 범위는 약 80:20 내지 약 20:80; 약 75:25 내지 약 25:75, 약 70:30 내지 약 30:70, 약 66:33 내지 약 33:66, 약 60:40 내지 약 40:60; 약 50:50; 및 약 90:10 내지 약 10:90로부터 선택된다. 어떤 다른 측면에서, 지방산 합성 경로 억제제, 예를 들면, *FASN* 유전자 발현 또는 *FASN* 단백질 활성의 억제제, 대 다른 치료제의 물비는 약 1:9, 또 하나의 측면에서 약 1:1일 수 있다. 2 종의 치료제는 동일한 투여 단위로, 예를 들면, 하나의 크림, 좌약, 정제, 캡슐, 또는 음료에서 용해될 분말의 패키지에서 함께 제형화될 수 있거나, 또는 각각의 치료제는 별도의 투여 단위로, 예를 들면, 2 종의 크림, 좌약, 정제, 2종의 캡슐, 정제 및 정제를 용해시키는 액체, 에어로졸 스프레이, 분말의 패키지 및 분말을 용해시키는 액체, 등에서 제형화될 수 있다.

[0681] 실시예

[0682] 실시예 1

[0683] 본 개시내용의 화합물의 합성

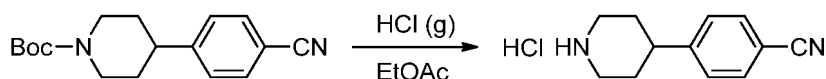
[0684] 일반적인: 기재된 모든 반응 및 조작은 잘 환기된 홈-후드에서 수행되었다. 고압 또는 감압에서 수행된 조작 및 반응은 블라스트 쉴드 후에 수행되었다. 약어: ACN, 아세토니트릴; AcOH, 아세트산; AIBN, 아조비스이소부티로니트릴; BF₃-Et₂O, 붕소 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트; (Boc)₂O, 디-tert-부틸 디카보네이트; BuLi, 부틸리튬; CDI, 1,1'-카보닐디이미다졸; DBU, 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔; DCE, 1,2-디클로로에탄; DCM, 디클로로메탄 또는 메틸렌 클로라이드; DIEA, N,N-디이소프로필에틸아민; DMA, N,N-디메틸아세트아미드; DMAP, 4-디메틸아미노피리딘; DME, 1,2-디메톡시에탄; DMEDA - N,N'-디메틸에틸렌디아민; DMF, N,N-디메틸포름아미드; DMSO, 디메틸설폭사이드; DPPP, 1,3-비스(디페닐포스포노)프로판; EDC, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드; EDCI, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드; EtOAc, 에틸 아세테이트; EtOH, 에탄올; HATU, 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트; HBTU, 0-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트 또는 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트; HMPA, 헥사메틸포스포르아미드; HOAc, 아세트산; HOBT, 1-하이드록시벤조트리아졸; LDA, 리튬 디이소프로필아민; m-CPBA, 3-클로로퍼벤조산; MeOH, 메탄올; MsCl, 메탄설포닐 클로라이드; MsOH, 메탄설포산; NaHMS, 나트륨 헥사메틸디실라잔, NBS, N-브로모석신이미드; NCS, N-클로로석신이미드; NIS, N-아이오도석신이미드; Pd(dppf)Cl₂, [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II); PE, 석유 에테르; PPA, 다인산; PTAT, 페닐트리메틸암모늄 트리브로마이드; PTSA, p-톨루엔설포산; Py, 피리딘; Pyr, 피리딘; TBAF, 테트라부틸암모늄 플루오라이드; TEA, 트리에틸아민; TFA, 트리플루오로아세트산; TFAA, 트리플루오로아세트산 무수물; THF, 테트라하이드로퓨란; TMSCl, 클로로트리메틸실란; TMSCN, 트리메틸실릴 시아나이드; TsOH, p-톨루엔설포산.



[0685]

[0686]

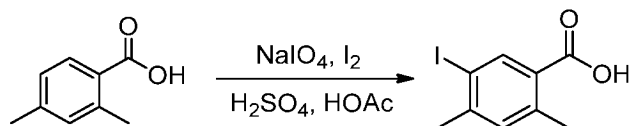
화합물 1.1. *tert*-부틸 4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카복실레이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 500-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, DMA (53 mL) 중 Zn (21.6 g, 330 mmol)의 서스펜션을 넣었다. TMSCl/1,2-디브로모에탄 (5.8 mL)의 7:5 v/v 혼합물을 65 °C 미만의 온도를 유지하는 속도로 혼합물에 적가했다. 혼합물을 추가 10 분 동안 교반하고, 그 다음 DMA (122 mL) 중 *tert*-부틸 4-아이오도피페리딘-1-카복실레이트 (68.7 g, 220 mmol)의 용액을 40-45 °C에서 적가하고 혼합물을 동일한 온도에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 교반을 아연 분말이 침전되도록 멈추었다. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 또 하나의 500-mL 둥근바닥 플라스크에, 4-브로모벤조니트릴 (20 g, 110 mmol), CuI (2.1 g, 11 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (4.51 g, 5.5 mmol) 및 DMA (100 mL)의 혼합물을 넣었다. 새롭게 제조된 아연 시약 용액을 부가 깔때기로 경사분리하고 혼합물에 실온에서 적가했다. 수득한 혼합물을 85 °C에서 4 시간 동안 교반하고, 그 다음 20 °C로 냉각하고 메틸 *tert*-부틸 에테르 (500 mL)로 희석하고 주의 깊게 1 M 염화암모늄 (500 mL)로 켄칭했다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 여과하여 고형물을 제거했다. 유기 층을 포화된 수성 염화암모늄 (100 mL), 그 다음 염수 (3 x 100 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 갈색 오일 (20g, 조물질)로서 얻었고, 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다.



[0687]

[0688]

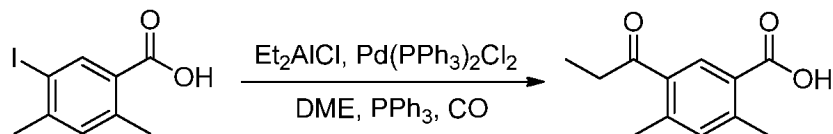
화합물 1.2. 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드. 500-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 에틸 아세테이트 (200 mL) 중 *tert*-부틸 4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 1.1, 20 g, 조물질)의 용액을 넣었다. 염화수소 (가스)을 용액에 도입하고 수득한 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반했다. 고형물을 여과로 수집하고, 그 다음 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 에테르 (100 mL)로 세정하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (14g, 57%, 2 단계에 걸쳐).



[0689]

[0690]

화합물 1.3. 5-아이오도-2,4-디메틸벤조산. 아세트산 (150 mL) 중 2,4-디메틸벤조산 (20.0 g, 133 mmol), 나트륨 퍼아이오테이트 (14.27 g, 66.72 mmol), 요오드 (37.25 g, 146.8 mmol), 및 황산 (1.96 g, 20.0 mmol)의 용액을 110 °C에서 6 시간 동안 교반했다. 혼합물을 주위 온도로 냉각되도록 하고 그 다음 주의 깊게 물 (1.2 L)로 희석했다. 이 혼합물에 주의 깊게 포화된 수성 Na₂S₂O₃ (800 mL)을 부가했다. 수득한 고형물을 여과로 수집하고, 그 다음 에틸 아세테이트 (1.2 L)에서 용해시키고 포화된 수성 Na₂S₂O₃ (300 mL) 그 다음 염수 (400 mL)로 세정했다. 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 조 잔류물을 에탄올:H₂O (2:1)로부터 재-결정화하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (30 g, 82%).

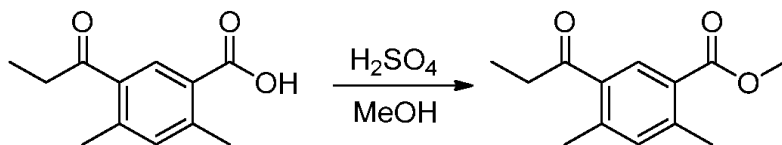


[0691]

[0692]

화합물 1.4. 2,4-디메틸-5-프로피오닐벤조산. 100-mL 오토클레이브 (30 atm)에, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (20 mL) 중 5-아이오도-2,4-디메틸벤조산 (화합물 1.3, 2.00 g, 7.24 mmol)의 용액을 넣었다. 트리페닐포스핀 (190 mg, 0.73 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (500 mg, 0.71 mmol) 및 디에틸알루미늄 클로라이드 (2M, 10.8 mL, 21.6

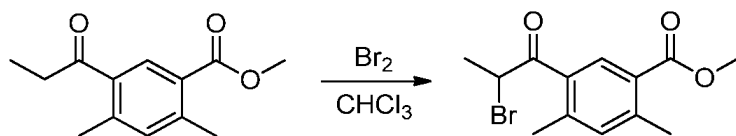
mmol)을 반응 혼합물에 부가했다. 수득한 혼합물을 일산화탄소에 의한 압력 (가스, 30 atm) 하에서 80 °C에서 15 시간 동안 교반했다. (주의: 고압에서 큰 독성 가스. 모든 필요한 안전성 예방조치가 수행되었다). 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 주의 깊게 퍼지고, 그 다음 20 mL의 물로 켄칭했다. 수성 HCl (2M)을 주의 깊게 부가하여 pH를 5-6으로 조정하고 수성 층을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수 (2 x 100 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:40-1:20)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다 (1.2 g, 80%).



[0693]

[0694]

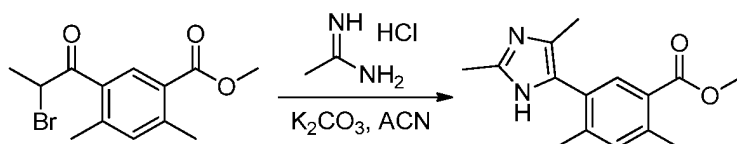
화합물 1.5. 메틸 2,4-디메틸-5-프로피오닐벤조에이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 주의 깊게 2,4-디메틸-5-프로피오닐벤조산 (화합물 1.4, 1.2 g, 5.8 mmol), 황산 (1.0 mL, 19 mmol) 및 메탄올 (30 mL)을 부가했다. 수득한 용액을 70 °C에서 5 시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 주의 깊게 H₂O (50 mL) 에틸 아세테이트로 희석하고 (100 mL)로 추출했다. 유기 층을 H₂O (2 x 100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:100)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다 (0.90 g, 70%).



[0695]

[0696]

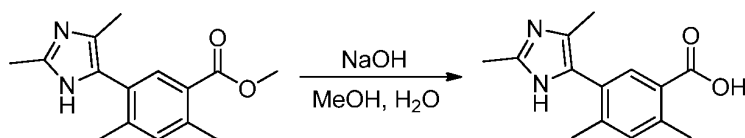
화합물 1.6. 메틸 5-(2-브로모프로파노일)-2,4-디메틸벤조에이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 클로로포름 (20 mL) 중 메틸 2,4-디메틸-5-프로피오닐벤조에이트 (화합물 1.5, 600 mg, 2.72 mmol)의 용액을 넣었다. 브롬 (154 µL, 3.00 mmol)을 부가하고 수득한 용액을 20 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일 (1.0 g, 조물질)로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.



[0697]

[0698]

화합물 1.7. 메틸 5-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트. 둥근바닥 플라스크에, 아세트니트릴 (30 mL) 중 메틸 5-(2-브로모프로파노일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 1.6, 400 mg, 1.34 mmol)의 용액을 넣었다. 아세트이미드아미드 하이드로클로라이드 (260 mg, 2.75 mmol) 및 탄산칼륨 (550 mg, 3.99 mmol)을 부가하고 수득한 혼합물을 80 °C에서 15 시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고 염수 (2 x 25 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:1) 내지 에틸 아세테이트를 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (0.20 g, 58%).

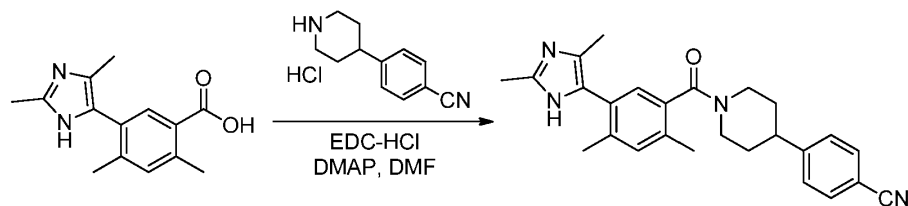


[0699]

[0700]

화합물 1.8. 5-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (20 mL) 및 H₂O (5 mL) 중 메틸 5-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 1.7, 300 mg, 1.16 mmol) 및 수산화나트륨 (465 mg, 11.6 mmol)을 얻었다. 수득한 용액을 55 °C에서 4 시간 동안 교반하고, 그 다음

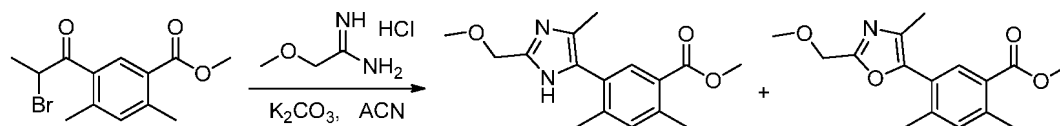
실온으로 냉각한 후, 수성 HCl (2 M)을 부가하여 pH를 5로 조정했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔류물을 메탄올 (5 mL)에서 용해시켰다. 고형물을 여과로 제거하고 여과물을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 밝은 황색 고형물 (280 mg, 조물질)로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.



[0701]

[0702]

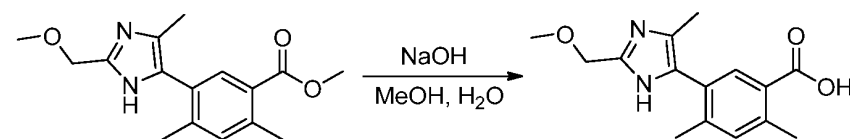
화합물 1. 4-(1-(5-(2,4-디메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. *N,N*-디메틸포름아미드 (6 mL) 중 5-(2,4-디메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 1.8, 280 mg, 1.15 mmol), EDC·HCl (330 mg, 1.72 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (420 mg, 3.44 mmol), 및 HOBT (180 mg, 1.33 mmol)의 혼합물을 실온에서 교반했다. 5 분 후, 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2, 230 mg, 1.03 mmol)을 부가하고 수득한 용액을 실온에서 15 시간 동안 교반하고, 그 다음 빙수 (20 mL)로 켄칭했다. 수성물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하고 조합된 유기물을 염수 (2 x 50 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): 칼럼, SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19*150 mm; 이동상, 0.05% TFA 및 CH₃CN를 갖는 물 (7 분 내에 22% CH₃CN 최대 37%, 2 분 내에 최대 100%, 1 분 내에 22%로 떨어짐); 검출기, 물 2489, 254 & 220nm. 순수한 화합물을 함유하는 분획을 조합하고 동결건조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (214 mg, 50%). *m/z* (ES⁺) 413 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (br s, 1H), 7.27 & 7.16 (2 단일향, 회전이성질체, Ar-H, 1H), ~4.9-4.82 (m, 1H, 물 피크에 의해 부분적으로 모호함), 3.72-3.55 (m, 1H), ~3.35-3.20 (m, 1H, 메탄올 용매 피크와 부분적으로 중첩됨), 3.08-2.92 (m, 2H), 2.65(s, 3H), 2.44 & 2.34 (2 단일향, 회전이성질체, Ar-CH₃, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.93-1.53 (m, 3H).



[0703]

[0704]

화합물 2.1 및 2.2. 메틸 5-(2-(메톡시메틸)-4-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 및 메틸 5-(2-(메톡시메틸)-4-메틸옥사졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 메틸 5-(2-브로모프로파노일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 1.6, 600 mg, 2.01 mmol), 2-메톡시에탄이미드아미드 하이드로클로라이드 (510 mg, 4.09 mmol), 탄산칼륨 (840 mg, 6.08 mmol) 및 아세트니트릴 (30 mL)의 혼합물을 넣었다. 수득한 혼합물을 80 °C에서 밤새 교반하고, 그 다음 실온으로 냉각하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 H₂O (50 mL)에 에틸 아세테이트로 희석하고 (100 mL)로 추출했다. 유기물을 염수 (2 x 50 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:2)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 5-(2-(메톡시메틸)-4-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 2.1) (0.11 g, 19%) 및 메틸 5-(2-(메톡시메틸)-4-메틸옥사졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 2.2) (0.30 g, 52%) 둘 모두를 황색 오일로서 얻었다.

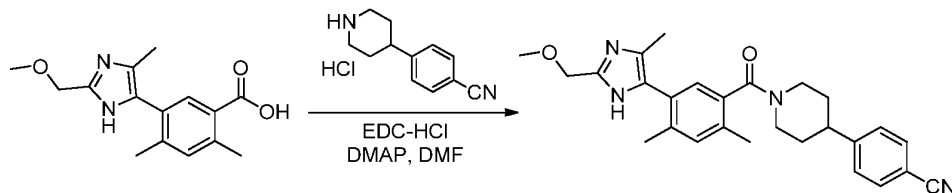


[0705]

[0706]

화합물 2.3. 5-(2-(메톡시메틸)-4-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올(15 mL) 및 H₂O (5 mL) 중 메틸 5-(2-(메톡시메틸)-4-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 2.1, 150 mg, 0.52 mmol)의 용액을 넣었다. 수산화나트륨 (280 mg, 7.00 mmol)을 부가하고 수득한 용액을 40

℃에서 15 시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 용액을 수성 HCl (2 M)로 pH 5로 조정하고 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 메탄올 (5 mL)에서 용해시키고 고형물을 여과 제거했다. 여과물을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 밝은 황색 고형물 (140 mg, 조물질)로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용했다.



[0707]

[0708]

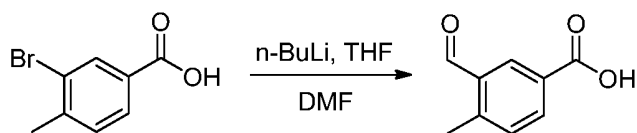
화합물 2. 4-(1-(5-(2-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. *N,N*-디메틸포름아미드 (6 mL) 중 5-(2-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 2.3, 140 mg, 0.51 mmol), EDC·HCl (150 mg, 0.78 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (190 mg, 1.56 mmol), 및 HOBT (80 mg, 0.59 mmol)의 혼합물. 혼합물을 실온에서 교반하고, 그 다음 15 분 후, 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2, 100 mg, 0.45 mmol)을 부가했다. 수득한 용액을 15 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 20 mL의 H₂O로 켄칭했다. 수성물을 에틸 아세테이트 (40 mL)로 추출하고 조합된 유기물을 염수 (2 x 30 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): 칼럼, SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 5μm, 19*150 mm; 이동상, 0.05% TFA 및 CH₃CN을 갖는 물 (7 분 내에 23% CH₃CN 최대 38%, 2 분 내에 최대 100%, 1 분 내에 23%로 떨어짐); 검출기, 물 2489, 254 & 220 nm. 순수한 화합물을 함유하는 분획을 조합하고 동결건조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (70.4 mg, 35%).



[0709]

[0710]

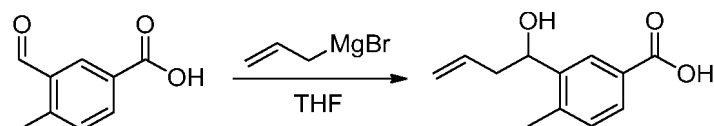
화합물 3. 4-(1-(5-(2-(하이드록시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 4-(1-(5-(2-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 (화합물 2, 30 mg, 0.068 mmol), NaI (20 mg, 0.13 mmol), 15-크라운-5 (30 mg, 0.14 mmol) 및 디클로로메탄 (10 mL)의 혼합물을 넣었다. 혼합물을 -30 ℃로 냉각하고 붕소 트리브로마이드 (70 mg, 0.28 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고 15 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 주의 깊게 포화된 수성 중탄산나트륨 (10 mL)의 부가로 켄칭하고 수득한 혼합물을 디클로로메탄 (2 x 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기물을 포화된 수성 Na₂S₂O₃ (2 x 20 mL)으로 세정하고, 그 다음 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 조 생성물을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): 칼럼, SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 5μm, 19*150mm; 이동상, 0.05% TFA 및 CH₃CN을 갖는 물 (8 분 내에 21% CH₃CN 최대 35%, 2 분 내에 최대 100%, 1 분 내에 21%로 떨어짐); 검출기, 물 2489, 254&220nm. 순수한 화합물을 함유하는 분획을 조합하고 동결건조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (5.0 mg, 17%). *m/z* (ES⁺) 429 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.74-7.65 (m, 2), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.29 & 7.16 (2 단일항, 회전 이성질체, Ar-H, 1H), ~4.9 (1H, 물 피크에 의해 모호함), 3.64 (app t, J = 15.0 Hz, 1H), ~3.35-3.21 (m, 1H, 메탄올 용매 피크와 부분적으로 중첩됨), 3.09-2.93 (m, 1H), 2.45 & 2.34 (2 단일항, 회전 이성질체, Ar-CH₃, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.92-1.71 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 1H).



[0711]

[0712]

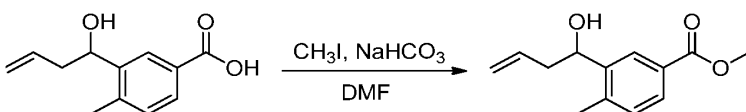
화합물 4.1. 3-포르밀-4-메틸벤조산. 테트라하이드로푸란 (30 mL) 중 3-브로모-4-메틸벤조산 (2.14 g, 10.0 mmol)의 교반된 용액에 질소 하에서 -78 °C에서 n-BuLi (10 mL, THF 중 2.5 M, 25 mmol)을 적가했다. 혼합물을 1 시간 동안 -70 °C 미만에서 교반하고, 그 다음 DMF (5 mL)을 서서히 부가했다. 수득한 용액을 실온으로 서서히 따뜻하게 하고 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 주의 깊게 물 (50 mL)의 느린 부가로 켄칭했다. pH를 수성 HCl (6 M)를 사용하여 ~3-4로 조정하고 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다 (1.6 g, 98%).



[0713]

[0714]

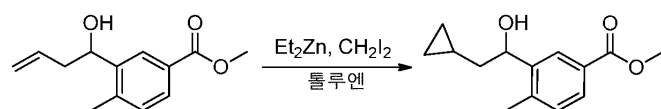
화합물 4.2. 3-(1-하이드록시부트-3-엔-1-일)-4-메틸벤조산. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 100-mL 3-목 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (50 mL) 중 3-포르밀-4-메틸벤조산 (화합물 4.1, 2.00 g, 12.2 mmol)의 용액을 넣었다. 혼합물을 -10 내지 0 °C로 냉각하고 그 다음 알릴마그네슘 브로마이드 (Et₂O 중 1M, 24.4 mL, 24.4 mmol)을 적가했다. 수득한 혼합물을 1 시간 동안 -10-0 °C에서 교반하고, 그 다음 주의 깊게 포화된 수성 NH₄Cl (50 mL)로 켄칭하고 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석했다. 유기 층을 포화된 수성 NH₄Cl (80 mL) 및 염수 (2 x 80 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 밝은 적색 고형물 (2.4 g, 조물질)로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.



[0715]

[0716]

화합물 4.3. 메틸 3-(1-하이드록시부트-3-엔-1-일)-4-메틸벤조에이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 3-(1-하이드록시부트-3-엔-1-일)-4-메틸벤조산 (화합물 4.2, 1.4 g, 6.79 mmol)의 용액을 부가했다. 중탄산나트륨 (1.14 g, 13.6 mmol) 및 메틸 아이오다이드 (0.847 mL, 13.6 mmol)을 부가하고 수득한 혼합물을 밤새 25 °C에서 교반했다. 반응을 포화된 수성 Na₂S₂O₃ (50 mL)로 켄칭하고 EtOAc (150 mL)로 희석했다. 유기 층을 염수 (3 x 50 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:3)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다 (800 mg, 53%).



[0717]

[0718]

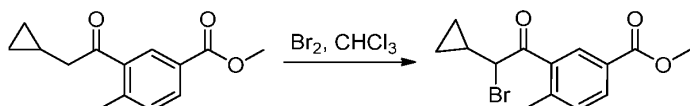
화합물 4.4. 메틸 3-(2-사이클로프로필-1-하이드록시에틸)-4-메틸벤조에이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 100-mL 3-목 둥근바닥 플라스크에, 메틸 3-(1-하이드록시부트-3-엔-1-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 4.3, 50 mg, 0.23 mmol)의 용액을 넣었다. 톨루엔 (10 mL) 중 디에틸아연 (톨루엔 중 1 M) (3.45 mL, 3.45 mmol)을 부가하고 혼합물을 0-5 °C로 냉각하고, 그 다음 디아이오도메탄 (924 mg, 3.45 mmol)을 적가했다. 수득한 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 주의 깊게 1 M 수성 HCl (50 mL)로 켄칭하고 MTBE (50 mL)로 희석했다. 수성 상을 MTBE (3 x 20 mL)로 추출하고 조합된 유기물을 포화된 중탄산나트륨 (2 x 20 mL), 염수 (2 x 20 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:3)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (40 mg, 74%).



[0719]

[0720]

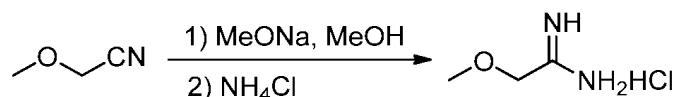
화합물 4.5. 메틸 3-(2-사이클로프로필아세틸)-4-메틸벤조에이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (30 mL) 중 메틸 3-(2-사이클로프로필-1-하이드록시에틸)-4-메틸벤조에이트 (화합물 4.4, 200 mg, 0.85 mmol) 의 용액을 넣었다. 그 다음 이것에 데스-마틴 페리오디난 (721 mg, 1.70 mmol)을 나누어서 실온에서 부가했다. 수득한 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 포화된 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 mL)로 켄칭했다. 수득한 혼합물을 DCM (3 x 20 mL)로 추출하고 조합된 유기물을 염수 (2 x 20 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (150 mg, 75%).



[0721]

[0722]

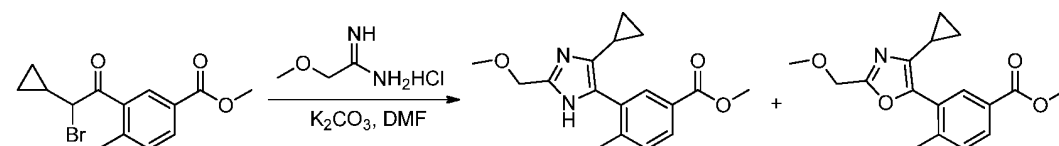
화합물 4.6. 메틸 3-(2-브로모-2-사이클로프로필아세틸)-4-메틸벤조에이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 클로로포름 (15 mL) 중 메틸 3-(2-사이클로프로필아세틸)-4-메틸벤조에이트 (화합물 4.5, 150 mg, 0.65 mmol)의 용액을 넣었다. 클로로포름 (2 mL) 중 브롬 (40 μL , 0.78 mmol)을 반응 혼합물에 적가했다. 수득한 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일 (200 mg, 조물질)로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.



[0723]

[0724]

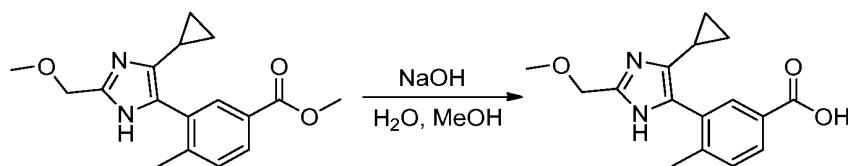
화합물 4.7. 2-메톡시아세트이미드아미드 하이드로클로라이드. 250-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (60 mL) 중 2-메톡시아세트나이트릴 (6.00 g, 84.4 mmol)의 용액을 넣었다. 나트륨 메톡사이드 (860 mg, 15.9 mmol)을 부가하고 혼합물을 실온에서 40 시간 동안 교반했다. 염화암모늄 (4.52 g, 84.5 mmol)을 그 다음 부가하고 혼합물을 40 °C에서 12 시간 동안 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 H_2O (20 mL) 에틸 아세테이트로 희석하고 (2 x 20 mL)로 세정했다. 수성물을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고형물 (5 g, 조물질)로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.



[0725]

[0726]

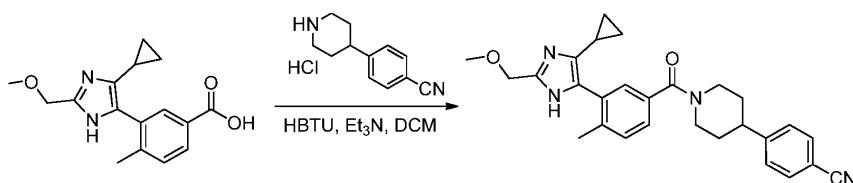
화합물 4.8 및 화합물 4.9. 메틸 3-(4-사이클로프로필-2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 및 메틸 3-(4-사이클로프로필-2-(메톡시메틸)옥사졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 메틸 3-(2-브로모-2-사이클로프로필아세틸)-4-메틸벤조에이트 (화합물 4.6, 150 mg, 0.48 mmol), 2-메톡시아세트이미드아미드 하이드로클로라이드 (화합물 4.7, 90 mg, 0.72 mmol), 탄산칼륨 (200 mg, 1.44 mmol), 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (15 mL)을 넣었다. 수득한 혼합물을 80 °C에서 3 시간 동안 교반하고, 그 다음 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석했다. 혼합물을 염수 (3 x 30 mL) 및 물 (3 x 30 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:2)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-(4-사이클로프로필-2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 4.8) (30 mg, 21%) 및 메틸 3-(4-사이클로프로필-2-(메톡시메틸)옥사졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 4.9) (60 mg, 41%) 둘 모두를 황색 오일로서 얻었다.



[0727]

[0728]

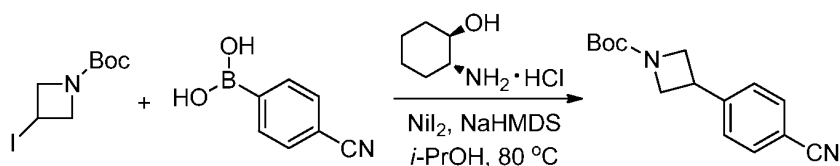
화합물 4.10. 3-(4-사이클로프로필-2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산. 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (5 mL) 중 메틸 3-(4-사이클로프로필-2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 4.8, 35 mg, 0.12 mmol)의 용액을 넣었고, 물 (0.3 mL) 중 수산화나트륨 (9.6 mg, 0.24 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 추가했다. 수득한 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 물 (5 mL)로 희석했다. 수성 HCl (6 M)을 주의 깊게 추가하여 pH를 1-2로 조정하고 혼합물을 디클로로메탄 (4 x 10 mL)로 추출했다. 조합된 유기물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일 (30 mg, 조물질)로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.



[0729]

[0730]

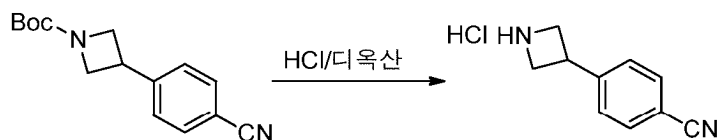
화합물 4. 4-(1-(3-(4-사이클로프로필-2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 둥근바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (5 mL) 중 3-(4-사이클로프로필-2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 4.10, 30 mg, 0.10 mmol)의 용액을 넣었다. HBTU (76 mg, 0.20 mmol), 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2, 35 mg, 0.15 mmol, 1.50 당량) 및 트리에틸아민 (28 μ L, 0.20 mmol)을 추가하고 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 DCM (30 mL)로 희석하고 물 (3 x 15 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): 칼럼, SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 5 μ m, 19*150 mm; 이동상, 0.05% TFA 및 CH₃CN을 갖는 물 (7 분 내에 25.0% CH₃CN 최대 38.0%, 3 분 내에 최대 100.0%, 1 분 내에 25.0%로 떨어짐); 검출기, 물 2489, 254 & 220 nm. 순수한 화합물을 함유하는 분획을 조합하고 동결건조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (5.9 mg, 12%). m/z (ES⁺) 455 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 3H), ~4.9-4.75 (m, 1H, 물 피크에 의해 부분적으로 모호함), 4.72 (s, 2H), 3.99-3.85 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), ~3.3 (m, 1H, 메탄올 용매 피크와 중첩됨), 3.08-2.93 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.08-1.93 (m, 1H), 1.93-1.65(m, 4H), 1.02-0.94 (m, 2H), 0.74-0.68 (m, 2H).



[0731]

[0732]

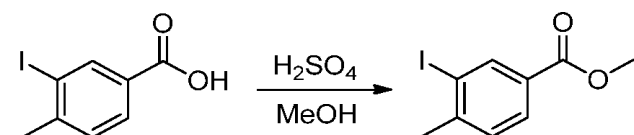
화합물 5.1. *tert*-부틸 3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카복실레이트. *Org. Lett.* 2008, 10, 3259에서 기재된 변형된 절차를 하기와 같이 수행했다. 20-mL 바이알에 부가된 (4-시아노페닐)보론산 (1.01 g, 6.87 mmol), 트랜스-2-아미노사이클로헥산을 하이드로클로라이드 (32 mg, 0.21 mmol), 니켈 (II) 아이오다이드 (66 mg, 0.21 mmol) 및 나트륨 헥사메틸디실라잔 (1.29 g, 7.06 mmol)을 추가했다. 시스템을 질소로 퍼지하고 이소프로필 알코올 (7 mL)를 충전했다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고 그 다음 1 분 동안 초음파처리했다. 교반하면서, *tert*-부틸 3-아이오도아제티딘-1-카복실레이트 (1.00 g, 3.53 mmol)을 부가하고 주사기를 이소프로필 알코올 (2 x 500 μ L)로 린스했다. 서스펜션을 80 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 내지 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 옅은 황색 오일로서 얻었고, 이것은 정치시 고형화되었다 (0.832 g, 46%). m/z (ES⁺) 203 (M-C₄H₉+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (d, 미세 str.에 의함, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, 미세 str.에 의함, J = 8.4 Hz, 2H), 4.37 (app t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.81-7.73 (m, 1H).



[0733]

[0734]

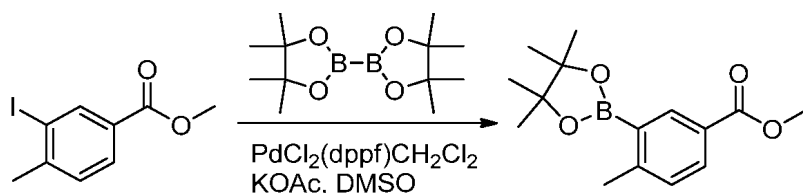
화합물 5.2. 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드. *tert*-부틸 3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카복실레이트 (화합물 5.1, 100 mg, 0.387 mmol)을 4-mL 바이알에 부가했다. 디옥산 중 HCl (4 M, 500 μ L, 2 mmol)을 부가하고 밀봉되지 않은 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔류물을 DCM에서 용해시키고 감압 하에서 농축했다. 이것을 DCM로 2회 반복하여 임의의 과잉의 HCl을 제거하여 표제 화합물을 백색 분말로서 얻었다 (80 mg, 이론 초과). m/z (ES⁺) 159 (M+H)⁺.



[0735]

[0736]

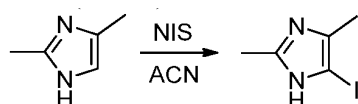
화합물 5.3. 메틸 3-아이오도-4-메틸벤조에이트. MeOH (300 mL) 중 3-아이오도-4-메틸벤조산 (28.0 g, 0.107 mol)의 용액에 0 °C에서 주의 깊게 농축된 H₂SO₄ (30 mL)을 부가했다. 혼합물을 60 °C에서 밤새 가열하고, 그 다음 냉각하고 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 주의 깊게 빙수 (200 mL)에 부었고 혼합물을 EtOAc (500 mL)로 추출했다. 유기물을 물 (100 mL), 포화된 NaHCO₃ (100 mL), 염수 (100 mL)로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다 (29.0 g, 98%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.9 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).



[0737]

[0738]

화합물 5.4. 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트. DMSO (50 mL) 중 메틸 3-아이오도-4-메틸벤조에이트 (화합물 5.3, 5.00 g, 18.1 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (5.20 g, 20.5 mmol), KOAc (5.33 g, 54.3 mmol) 및 PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0.74 g, 0.91 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 탈기했다. 혼합물을 그 다음 80 °C에서 아르곤 하에서 밤새 가열했다. 혼합물을 냉각되도록 하고 그 다음 EtOAc (400 mL)과 물 (80 mL) 사이에서 분할했다. 유기 상을 물 (80 mL), 포화된 수성 NaHCO₃ (80 mL), 염수 (80 mL)로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산:EtOAc 20:1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 결정성 고형물로서 얻었다 (3.56 g, 71%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

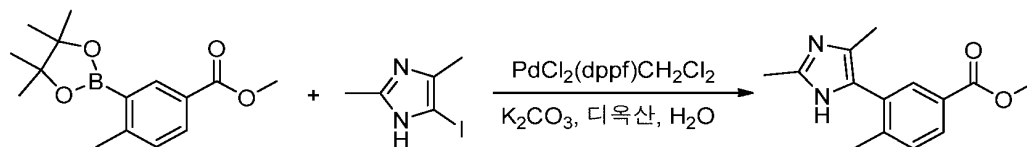


[0739]

[0740]

화합물 5.5. 5-아이오도-2,4-디메틸-1H-이미다졸. NIS (14.0g, 62.4mmol)을 아세토니트릴 (100 mL) 중 2,4-디메틸-1H-이미다졸 (5.00 g, 52.0 mmol)의 용액에 나누어서 부가했다. 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 가열하고, 그 다음 실온으로 냉각했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 EtOAc (300 mL) 및 물 (80 mL) 사이에서 분할했다. 유기 층을 포화된 나트륨 티오설파이트 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄) 및 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산:EtOAc 1:1 내지 EtOAc 중 10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다 (8.56 g, 74%). m/z (ES⁺) 223(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz,

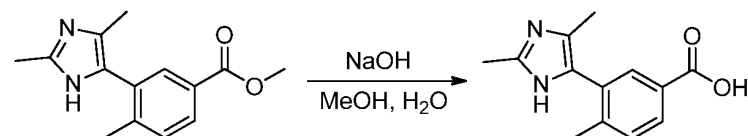
CDCl_3) δ 9.69 (br s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).



[0741]

[0742]

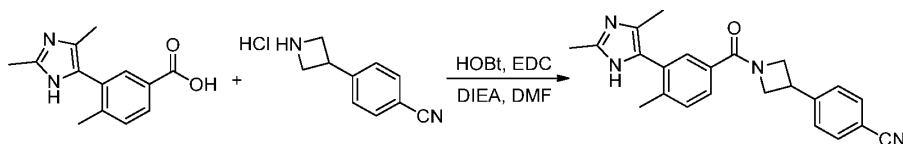
화합물 5.6. 메틸 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4, 3.56 g, 12.9 mmol), 5-아이오도-2,4-디메틸-1H-이미다졸 (화합물 5.5, 3.43 g, 15.4 mmol), K_2CO_3 (5.33 g, 38.6 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.05 g, 1.29 mmol)을 둥근바닥 플라스크에 부가했다. 플라스크를 아르곤으로 퍼지하고, 그 다음 디옥산 (70 mL) 및 물 (20 mL)을 부가하고 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 가열했다. 혼합물을 냉각하고 그 다음 추가의 K_2CO_3 (1M, 25 mL, 25.0 mmol) 및 촉매 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.0g, 1.2 mmol)을 부가했다. 혼합물을 90 °C에서 추가 10 시간 동안 가열하고, 그 다음 실온으로 냉각하고 Celite®를 통해 여과했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 0 °C로 냉각하고 수성 HCl (2 M)로 pH 3-4로 산성화했다. 산성 혼합물을 EtOAc (150 mL)으로 세정하고 그 다음 수성 물질을 수성 수산화나트륨 (2 M)로 pH 10-11로 조정하고 EtOAc (5 x 200 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상들을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM 내지 DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 걸쭉한 갈색 오일로서 얻었다 (2.42 g, 77%). m/z (ES⁺) 245(M+H)⁺. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89-7.87 (m, 2H), 7.31 (미세 str.을 갖는 d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).



[0743]

[0744]

화합물 5.7. 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 하이드로클로라이드. MeOH (5 mL) 중 메틸 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 5.6, 0.66 g, 2.7 mmol)의 용액에 수성 NaOH (2 M, 4.8mL, 9.6 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 그 다음 유기 용매를 감압 하에서 제거했다. 수성 잔류물을 0 °C로 냉각하고 수성 HCl (1 M)로 pH 3-4로 산성화했다. 혼합물을 농축 건조하고 DCM 중 5% 메탄올 (20 mL)을 잔류물에 부가했다. 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하고 고형물 (무기 염)을 용액으로부터 여과했다. 여과물을 농축하여 표제 화합물을 갈색 폼으로서 얻었다 (0.484 g, 67%). m/z (ES⁺) 231(M+H)⁺. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.22 (br s, 1H), 14.16 (br s, 1H), 13.11 (br s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.0 Hz, 1.8Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

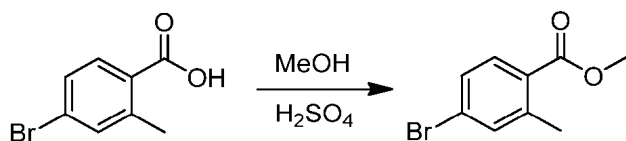


[0745]

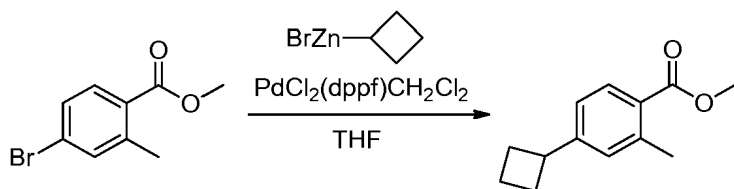
[0746]

화합물 5. 4-(1-(3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. DMF (8 mL) 중 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7, 0.484 g, 2.10 mmol), 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2, 0.41 g, 2.10 mmol), HOBt (0.085 g, 7.40 mmol) 및 EDCI (0.603 g, 3.15 mmol)의 혼합물에 DIEA (1.09 mL, 6.3 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 그 다음 EtOAc (300 mL) 및 물 (30 mL) 사이에서 분할했다. 유기 층을 염수 (3 x 30 mL)으로 세정하고 조합된 수성 상들을 EtOAc (2 x 50 mL)으로 역추출했다. 모든 유기 추출물을 조합하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc 내지 EtOAc 중 5% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (0.35g, 45%). m/z (ES⁺) 371 (M+H)⁺. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, 미세 str.에 의함, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.44 (d, 미세 str.에 의함, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30

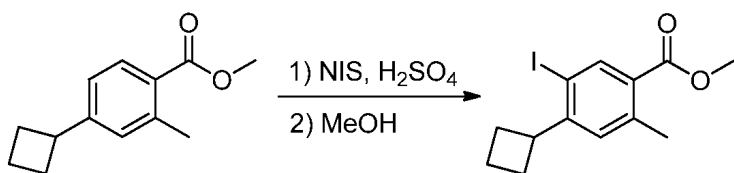
(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.77-4.56 (m, 2H), 4.35-4.18 (m, 2H), 3.97-3.87 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).



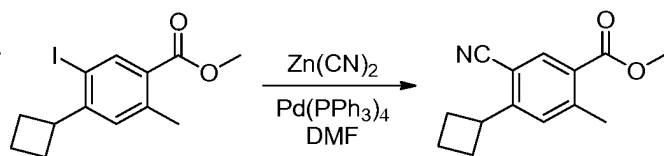
화합물 6.1. 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트. 메탄올 (25 mL) 중 4-브로모-2-메틸벤조산 (5.11 g, 23.8 mmol, 1.0 당량)의 용액에 황산 (2.0 mL)을 약 3 분에 걸쳐 적가했다. (부드럽게 발열). 수득한 혼합물을 4 시간 동안 환류했다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 포화된 수성 NaHCO_3 (100 mL)로 주의 깊게 켄칭하고 (각주 - 유의미한 가스 방출), 디클로로메탄 (200 mL x 1 그 다음 50 mL x 1)로 추출했다. 조합된 유기 상들을 염수/포화된 NaHCO_3 (9:1)(50 mL)의 혼합물로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 및 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (5.28 g, 97%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).



화합물 6.2. 메틸 4-사이클로부틸-2-메틸벤조에이트. 사이클로부틸아연(II) 브로마이드 (50 mL, THF 중 0.5 M, 25.0 mmol)을 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트 (화합물 6.1, 5.2 g, 22.7 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.85 g, 2.27 mmol)의 혼합물에 부가했다. 혼합물을 탈기하고 플라스크를 밸룬을 통해 아르곤을 충전했다. 혼합물을 65 °C에서 아르곤 하에서 24 시간 동안 가열하고, 그 다음 0 °C로 냉각하고 주의 깊게 물 (10 mL)로 켄칭했다. 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고 물 그 다음 염수로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 : EtOAc 30:1 내지 20:1)로 정제하여 표제 화합물을 맑은 오일로서 얻었다 (4.1 g, 89%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, 1H), 7.12-7.02 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.22-1.96 (m, 3H), 1.86-1.84 (m, 1H).



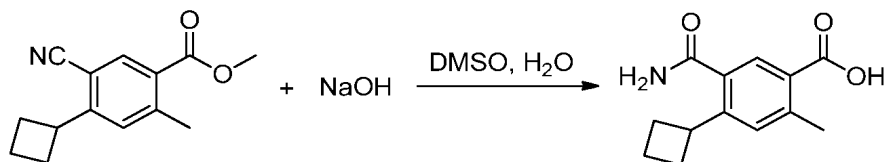
화합물 6.3. 메틸 4-사이클로부틸-5-아이오도-2-메틸벤조에이트. N-아이오도석신이미드 (3.52 g, 15.6 mmol)을 농축된 황산 (25 mL) 중 메틸 4-사이클로부틸-2-메틸벤조에이트 (화합물 6.2, 3.2 g, 15.6 mmol)의 용액에 0 °C에서 나누어서 부가했다. 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반하고 RT에서 2 시간 동안 교반하고, 이때 혼합물이 아주 진하게 되었다. 혼합물을 다시 0 °C로 냉각하고 MeOH (30 mL)을 서서히 및 주의 깊게 부가했다. 혼합물을 60 °C에서 2 시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각한 후, 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 빙수 (100 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc (2x)로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수, 그 다음 수성 1M NaHCO_3 (각주-유의미한 가스 방출)로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 : EtOAc 30:1 내지 20:1)로 정제하여 표제 화합물을 맑은 황색 오일로서 얻었다 (4.17 g, 81%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67 - 3.54 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.51 - 2.40 (m, 2H), 2.14 - 1.97 (m, 3H), 1.82-1.79 (m, 1H).



[0753]

[0754]

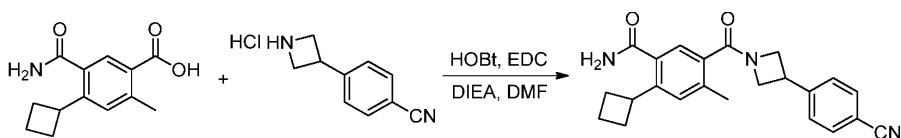
화합물 6.4. 메틸 5-시아노-4-사이클로부틸-2-메틸벤조에이트. DMF (30 mL) 중 메틸 4-사이클로부틸-5-아이오도-2-메틸벤조에이트 (화합물 6.3, 4.17 g, 12.6 mmol), Zn(CN)_2 (2.96 g, 25.2 mmol) 및 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.73 g, 0.63 mmol)의 혼합물을 탈기하고 플라스크에 아르곤을 충전했다. 혼합물을 100 °C에서 아르곤 하에서 밤새 가열했다. 주위 온도로 냉각한 후, 혼합물을 포화된 aq. FeSO_4 (20 mL)로 킨칭하고 EtOAc (200 mL)로 희석했다. 녹색을 띤 고형물을 Celite®를 통해 여과로 제거하고 여과물을 물 및 EtOAc 사이에서 분할했다. 유기물을 염수로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산:EtOAc 30 : 1 내지 20 : 1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (2.55 g, 88%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86-3.82 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.27 - 2.04 (m, 3H), 1.89-1.87 (m, 1H).



[0755]

[0756]

화합물 6.5. 5-카바모일-4-사이클로부틸-2-메틸벤조산. 1-L 등근바닥 플라스크에 메틸 5-시아노-4-사이클로부틸-2-메틸벤조에이트 (화합물 6.4, 12.00 g, 52.3 mmol)을 부가하고 DMSO (100 mL)에서 용해시켰다. 교반하면서, 수성 수산화나트륨 (1 M, 260 mL, 260 mmol)을 주의 깊게 부가하고 혼합물을 질소로 퍼지했다. 혼합물을 95 °C에서 13 시간 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각했다. 용액을 디에틸 에테르 (100 mL)으로 세정하고 염기성 수성물을 수성 HCl (1M) 그 다음 수성 H_3PO_4 (1M)의 느린 부가로 pH~2로 산성화했다. 침전된 고형물을 여과하고, 물 (2 x 100 mL)으로 세정하고, 그 다음 일정한 질량으로 건조하여 표제 화합물을 백색 분말로서 얻었다 (11.68 g, 96%). m/z (ES-) 232 (M-H)-이다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.75 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.90 (app p, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H).

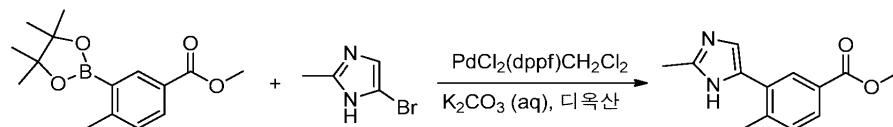


[0757]

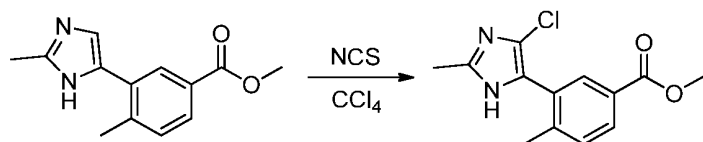
[0758]

화합물 6. 5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-사이클로부틸-4-메틸벤즈아미드. 4-mL 바이알에 4-(아제티딘-3-일)벤조이트리드 하이드로클로라이드 (화합물 5.2, 27 mg, ~90% 순수한, 0.13 mmol), HOBT (20 wt % H_2O) (22 mg, 0.13 mmol), EDC (27 mg, 0.14 mmol)을 부가했다. DMF (500 μL) 중 5-카바모일-4-사이클로부틸-2-메틸벤조산 (화합물 6.5, 28 mg, 0.12 mmol)의 용액을, 그 다음 DIEA (83 μL , 0.48 mmol)을 부가했다. 혼합물을 밀봉하고 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 추가의 아민 (3 mg, ~0.015 mmol) 및 EDC (5 mg, ~0.026 mmol)을 부가하고 혼합물을 실온에서 추가 27 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 mL)로 희석하고 염수 (8 mL)으로 세정했다. 수성물을 에틸 아세테이트 (2 mL)로 추출하고 조합된 유기물을 염수, 1 M NaH_2PO_4 , 포화된 NaHCO_3 및 염수 (7 mL 각각)로 세정했다. 생성물은 최종 염수 세정 후 용액에서 침전되기 시작했고, 이로써 유기물을 DCM (3 mL) 및 MeOH (~200 μL)로 희석했다. 유기물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 조 생성물을 Et_2O (1.5 mL)로 분쇄하고, 여과하고, Et_2O (0.5 mL)로 세정하여 표제 화합물을 황색 분말로서 얻었다 (41.4 mg, 92%). m/z (ES+) 374 (M+H) $^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.67 (d, 미세 str.에 의함, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40 (d, 미세 str.에 의함, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.79 (br s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.28-4.18 (m, 1H), 4.00-

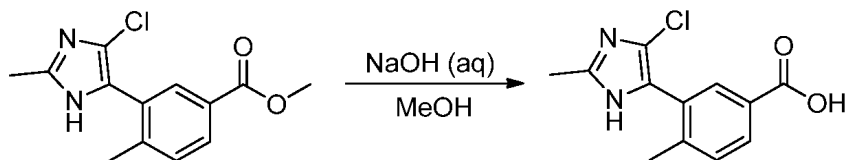
3.86 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.42-2.31 (m, 2H), 2.19-1.96 (m, 3H), 1.88-1.77 (m, 1H).



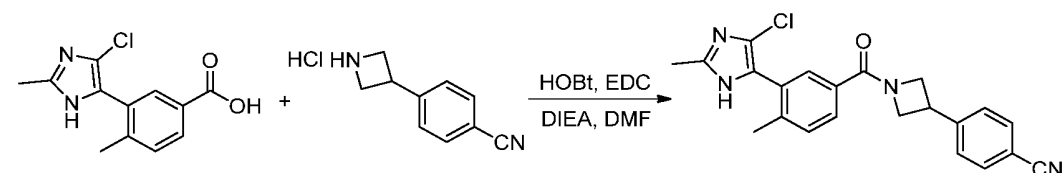
화합물 7.1. 메틸 4-메틸-3-(2-메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조에이트. 디옥산 (20 mL) 중 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4, 600 mg, 2.17 mmol)의 용액에 2-메틸-4-브로모 이미다졸 (419 mg, 2.6 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (180 mg, 0.22 mmol)을 부가했다. 혼합물을 아르곤으로 탈기하고 10 분 동안 교반하고 그 다음 수성 탄산칼륨 (1M, 10 mL, 10 mmol)을 부가하고 혼합물을 90 °C에서 18 시간 동안 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 Celite®를 통해 여과했다. 유기 상을 염수로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc 중 0-5 % MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 폼으로서 얻었다 (324 mg, 65%). *m/z* (ES+) 231 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (br s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).



화합물 7.2. 메틸 3-(5-클로로-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-메틸벤조에이트. 탄소 테트라클로라이드 (30 mL) 중 메틸 4-메틸-3-(2-메틸-1H-이미다졸-5-일) 벤조에이트 (화합물 7.1, 317 mg, 1.38 mmol)의 용액에 NCS (184 mg, 1.38 mmol)을 부가했다. 혼합물을 50 °C에서 16 시간 동안 교반하고, 그 다음 실온으로 냉각하고 염수로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-50 % EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 얻었다 (300 mg, 82%). *m/z* (ES+) 265 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (br s, 1H), 8.01 - 7.87 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

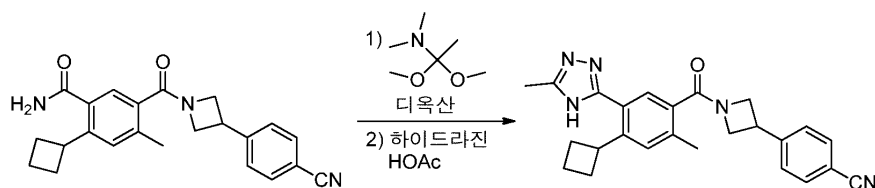


화합물 7.3. 3-(5-클로로-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-메틸벤조산. 메탄올 (2 mL) 및 수성 NaOH (2M, 0.2 mL, 0.4 mmol) 중 메틸 3-(5-클로로-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 7.2, 10 mg, 0.038 mmol)의 혼합물을 50 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하고 수성 HCl (2 M)을 pH ~3-4가 획득될 때까지 잔류물에 부가했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 백색 고형물을 생산했고, 이것은 표제 화합물 및 염의 혼합물이었고, 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. *m/z* (ES-) 249 (M-H)-이다.



화합물 7. 4-(1-(3-(4-클로로-2-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. DMF (1 mL) 중 3-(5-클로로-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-메틸벤조산 (화합물 7.3, ~0.038 mmol), 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2, 8.6 mg, 0.044 mmol), EDCI (12 mg, 0.063 mmol), HOBT (8 mg, 0.044 mmol) 및 DIEA (28 μl, 0.16 mmol)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응을 물EtOAc로 희석하고로 추출했다. 유기 상을 염수 (어느 정도)으로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에서

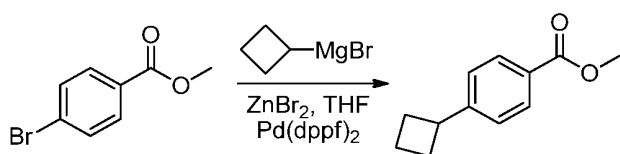
농축했다. 잔류물을 실리카겔 분취 TLC (DCM 중 8 % MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 폼으로서 얻었다 (2.8 mg, 19%, 2 단계에 걸쳐). m/z (ES+) 391 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.62 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.54 - 7.40 (m, 3H), 7.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.80-4.58 (m, 2H), 4.41 - 4.19 (m, 2H), 4.03-3.92 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).



[0767]

[0768]

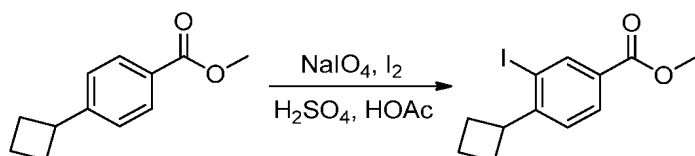
화합물 8. 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 4-mL 바이알에 5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-사이클로부틸-4-메틸벤즈아미드 (화합물 6, 39 mg, 0.104 mmol), 디옥산 (200 μ L) 및 1,1-디메톡시-*N,N*-디메틸에탄아민 (76 μ L, 0.52 mmol)을 부가했다. 혼합물을 90 $^{\circ}$ C에서 3 시간 동안 가열하고, 그 다음 실온으로 냉각했다. 아세트산 (42 μ L, 0.73 mmol) 및 하이드라진 수화물 (30 μ L, 0.62 mmol)을 부가하고 혼합물을 90 $^{\circ}$ C에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 DCM (5 mL)로 희석하고 수성 NaH₂PO₄ (1M, 5 mL) 그 다음 포화된 수성 NaHCO₃ (5 mL)으로 세정했다. 유기물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 분취 박층 크로마토그래피 (DCM/8% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 백색 분말로서 얻었다 (18.7 mg, 43%). m/z (ES+) 412 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.65 (d, 미세 str.에 의함, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (d, 미세 str.에 의함, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 4.61 (app t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.39 (app t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.25-2.11 (m, 2H), 2.11-1.88 (m, 3H), 1.82-1.71 (m, 1H).



[0769]

[0770]

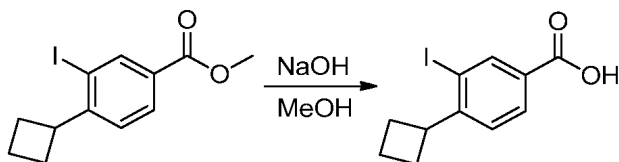
화합물 9.1. 메틸 4-사이클로부틸벤조에이트. THF (500 mL) 중 ZnBr₂ (83.0 g, 369 mmol)의 교반된 혼합물에 질소 하에서 0 $^{\circ}$ C에서 브로모(사이클로부틸)마그네슘 (242 mL, 363 mmol, THF 중 1.5 M)의 용액을 20분에 걸쳐 적가했다. 수득한 혼합물을 -40 $^{\circ}$ C로 냉각하고 Pd(dppf)Cl₂ (2.00 g, 2.73 mmol) 및 메틸 4-브로모벤조에이트 (20.0 g, 93.0 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 -40 $^{\circ}$ C에서 1 시간 동안 질소 하에서 교반하고, 그 다음 주의 깊게 포화된 수성 NH₄Cl (500 mL)로 켄칭했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 500 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 염수 (3 x 500 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다 (18.0 g, 조물질).



[0771]

[0772]

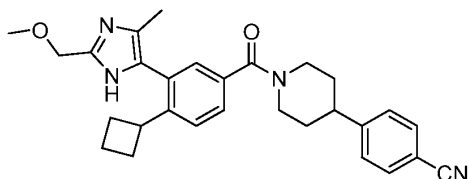
화합물 9.2. 메틸 4-사이클로부틸-3-아이오도벤조에이트. 아세트산 (30 mL) 중 메틸 4-사이클로부틸벤조에이트 (화합물 9.1, 2.00 g, 10.5 mmol)의 용액에 주의 깊게 나트륨 퍼아이오테이트 (1.00 g, 4.68 mmol), 요오드 (3.00 g, 11.8 mmol) 및 황산 (0.15 g)을 부가했다. 수득한 혼합물을 밤새 100 $^{\circ}$ C에서 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 반응을 그 다음 주의 깊게 포화된 수성 Na₂S₂O₃ (30 mL)로 켄칭하고 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수 (3 x 20 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (1.50 g, 45%).



[0773]

[0774]

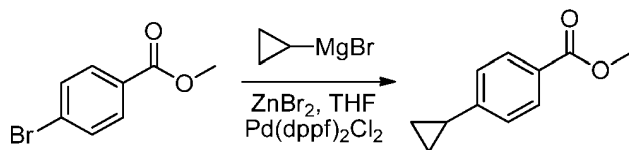
화합물 9.3. 4-사이클로부틸-3-아이오도벤조산. 메탄올 (100 mL) 및 물 (50 mL) 중 메틸 4-사이클로부틸-3-아이오도벤조에이트 (화합물 9.2, 11.0 g, 34.8 mmol) 및 수산화나트륨 (4.00 g, 100 mmol)의 용액을 50 °C에서 밤새 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 휘발성 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔류 수성 물질을 에틸 아세테이트 (20 mL)으로 세정했다. 수성물의 pH를 그 다음 수성 염화수소 (6 M)로 3-4로 조정했다. 수득한 침전물을 여과로 수집하고 건조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (8.60 g, 82%).



[0775]

[0776]

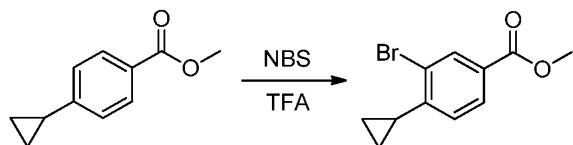
화합물 9. 4-(1-(4-사이클로부틸-3-(2-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 1의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-사이클로부틸-3-아이오도벤조산 (화합물 9.3)을 5-아이오도-2,4-디메틸벤조산 (화합물 1.3) 대신에 사용하고 2-메톡시아세트이미드아미드 하이드로클로라이드 (화합물 4.7)을 아세트이미드아미드 하이드로클로라이드 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 469 (M+H)⁺.



[0777]

[0778]

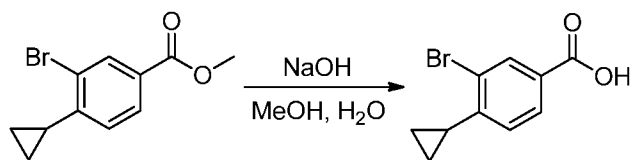
화합물 10.1. 메틸 4-사이클로프로필벤조에이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 1-L 3 목 둥근바닥 플라스크에, ZnBr₂ (41.5 g, 184 mmol) 및 테트라하이드로푸란 (500 mL)의 용액 혼합물을 넣었다. 혼합물을 0 °C로 냉각하고, 그 다음 사이클로프로필마그네슘 브로마이드 (THF 중 2 M)(92 mL, 184 mmol)을 30 분에 걸쳐 교반하면서 적가했다. 혼합물을 그 다음 -40 °C로 냉각하고 Pd(dppf)Cl₂ (3.00 g, 4.1 mmol)을 1 분에 걸쳐 나누어서 부가했다. THF (50 mL) 중 메틸 4-브로모벤조에이트 (10.0 g, 46.5 mmol)을 30 분에 걸쳐 -40 °C에서 적가했다. 수득한 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고 밤새 교반했다. 반응을 그 다음 주의 깊게 수성 NH₄Cl (포화, 500 mL)의 부가로 킨칭했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 300 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 염수 (3 x 300 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 석유 에테르를 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 8.87 g (조물질)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.



[0779]

[0780]

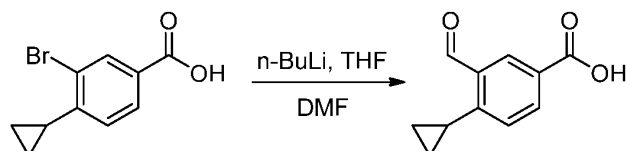
화합물 10.2. 메틸 3-브로모-4-사이클로프로필벤조에이트. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 메틸 4-사이클로프로필벤조에이트 (화합물 10.1, 500 mg, 2.84 mmol), *N*-브로모석신이미드 (500 mg, 2.81 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (20 mL)의 혼합물을 넣었다. 혼합물을 밤새 50 °C에서 교반하고, 그 다음 냉각하고 주의 깊게 물 (10 mL)로 킨칭했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 염수 (3 x 30 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 석유 에테르를 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 0.5 g (69%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.



[0781]

[0782]

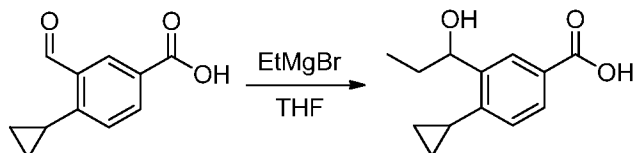
화합물 10.3. 3-브로모-4-사이클로프로필벤조산. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (10 mL) 중 메틸 3-브로모-4-사이클로프로필벤조에이트 (화합물 10.2, 500 mg, 1.96 mmol)의 용액 및 물 (5 mL) 중 수산화나트륨 (500 mg, 12.5 mmol)의 용액을 넣었다. 수득한 용액을 밤새 50 °C에서 교반하고, 그 다음 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. 잔류 용액의 pH를 수성 HCl (6 M)로 6-7로 조정했다. 수득한 고형물을 여과로 수집하여 0.3 g (63%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[0783]

[0784]

화합물 10.4. 4-사이클로프로필-3-포르밀벤조산. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 100-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란/Et₂O (1:1, 20 mL) 중 3-브로모-4-사이클로프로필벤조산 (화합물 10.3, 500 mg, 2.07 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 -78 °C로 냉각하고 그 다음 n-BuLi (THF 중 2.5 M) (1.8 mL, 4.5 mmol)을 교반하면서 적가했다. 수득한 용액을 추가 30 분 동안 -78 °C에서 교반하고, 그 다음 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.49 mL, 6.3 mmol)을 10 분에 걸쳐 적가했다. 혼합물을 2 시간 동안 -78 °C에서 교반하고, 그 다음 물 (100 mL)로 킨칭했다. 용액의 pH를 수성 HCl (6 M)로 3-4로 조정하고, 그 다음 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수 (3 x 30 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 0.3 g (76%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[0785]

[0786]

화합물 10.5. 4-사이클로프로필-3-(1-하이드록시프로필)벤조산. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되고 THF (60 mL)을 함유하는 250-mL 3-목 둥근바닥 플라스크에, 에틸마그네슘 브로마이드 (디에틸 에테르 중 3 M) (24.6 mL, 73.8 mmol)의 용액을 넣었다. THF (40 mL) 중 4-사이클로프로필-3-포르밀벤조산 (화합물 10.4, 3.5 g, 18.4 mmol)의 용액을 실온에서 45 분에 걸쳐 적가했다. 수득한 혼합물을 1.5 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 주의 깊게 물/얼음 (50 mL)로 킨칭했다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고 유기 층을 수성 NH₄Cl (포화, 2 x 100 mL)으로 세정하고 수성 층을 조합했다. 수성 상의 pH를 수성 염화수소 (2 M)으로 3-4로 조정하고 에틸 아세테이트 (2 x 150 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수 (30 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트:PE (1:10-2:1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 3.4 g (84%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.

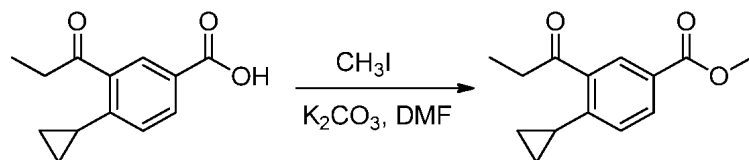


[0787]

[0788]

화합물 10.6. 4-사이클로프로필-3-프로피오닐벤조산. In 500-mL 둥근바닥 플라스크에, 1,2-디클로로에탄 (300 mL) 및 Dess-Martin 페리옥시디난 (7.2 g, 16.9 mmol) 중 4-사이클로프로필-3-(1-하이드록시프로필)벤조산 (화합물 10.5, 3.4 g, 15.44 mmol)의 혼합물을 넣었다. 혼합물을 1.5 시간 동안 실온에서 교반하고 그 다음 고형물을 여과로 제거했다. 여과물을 감압 하에서 농축하고 잔류물을 에틸 아세테이트:PE (1:9) 내지 메탄올/에틸 아세테이트 (20:1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 2.3 g (68%)의 표제 화합물을 밝은 황색 고

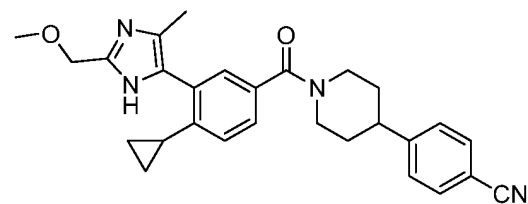
형물로서 얻었다.



[0789]

[0790]

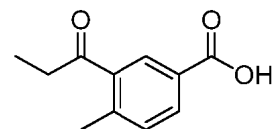
화합물 10.7. 메틸 4-사이클로프로필-3-프로피오닐벤조에이트. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (20 mL) 및 탄산칼륨 (633 mg, 4.55 mmol) 중 4-사이클로프로필-3-프로피오닐벤조산 (화합물 10.6, 500 mg, 2.29 mmol)의 용액을 넣었다. 혼합물을 0-5 °C로 냉각하고 그 다음 아이오도메탄 (157 μ L, 2.52 mmol)을 적가했다. 수득한 혼합물을 1 시간 동안 5-10 °C에서 교반하고, 그 다음 물/얼음 (80 mL)로 켄칭했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 150 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 염수 (20 mL)으로 세정하고, 탄산나트륨 (포화, 20 mL), 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 수득된 400 mg (75%)의 표제 화합물을 밝은 갈색 오일로서 얻었다.



[0791]

[0792]

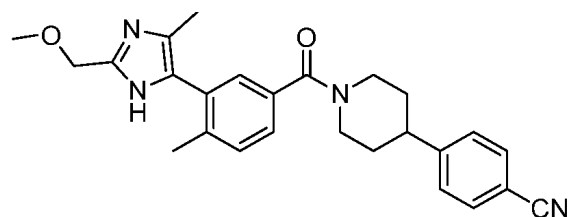
화합물 10. 4-(1-(4-사이클로프로필-3-(2-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 1의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-사이클로프로필-3-프로피오닐벤조에이트 (화합물 10.7)을 메틸 2,4-디메틸-5-프로피오닐벤조에이트 (화합물 1.5) 대신에 사용하고 2-메톡시아세트이미드아미드 하이드로클로라이드 (화합물 4.7)을 아세트이미드아미드 하이드로클로라이드 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 455 (M+H)⁺.



[0793]

[0794]

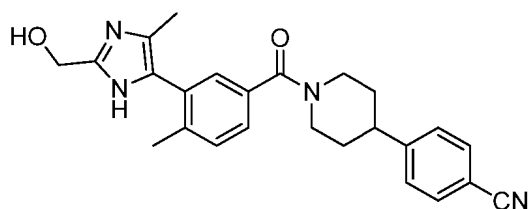
화합물 11.1. 4-메틸-3-프로피오닐벤조산. 표제 화합물을 화합물 10.6의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-브로모-4-메틸벤조산을 3-브로모-4-사이클로프로필벤조산 (화합물 10.3) 대신에 사용했다.



[0795]

[0796]

화합물 11. 4-(1-(3-(2-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 1의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-메틸-3-프로피오닐벤조산 (화합물 11.1)을 2,4-디메틸-5-프로피오닐벤조산 (화합물 1.4) 대신에 사용하고 2-메톡시아세트이미드아미드 하이드로클로라이드 (화합물 4.7)을 아세트이미드아미드 하이드로클로라이드 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 429 (M+H)⁺.



[0797]

[0798]

화합물 12. 4-(1-(3-(2-(4-하이드록시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 3의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(1-(3-(2-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 (화합물 11)을 4-(1-(5-(2-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 (화합물 2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 415 (M+H)⁺.

[0799]

[0800]

화합물 13.1. tert-부틸 4-(4-브로모페닐)-4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트. 테트라하이드로푸란 (800 mL) 중 1-브로모-4-아이오도벤젠 (93.7 g, 331 mmol)의 교반된 용액에 질소 하에서 -78 °C에서 부틸리튬 (150 mL, THF 중 2.43 M)의 용액을 30 분에 걸쳐 적가했다. 수득한 용액을 2 시간 동안 -78 °C에서 교반했다. 그 다음 테트라하이드로푸란 (800 mL) 중 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카복실레이트 (60 g, 301 mmol)의 용액을 교반하면서 적가하고 -78 °C에서 30 분에 걸쳐 적가했다. 혼합물을 1 시간 동안 -78 °C에서 교반하고, 그 다음 반응을 주의 깊게 물 (350 mL)로 킨칭했다. 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 400 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:200-1:10)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 91 g (85%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.

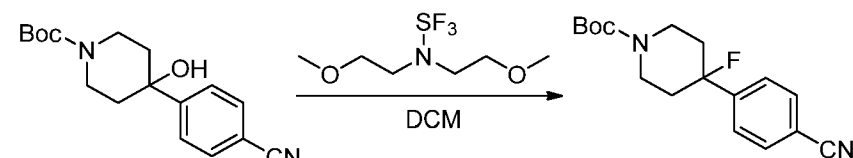
[0801]

[0802]

화합물 13.2. tert-부틸 4-(4-시아노페닐)-4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트. DMF (400 mL) 중 tert-부틸 4-(4-브로모페닐)-4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 13.1, 36 g, 101 mmol), Pd(PPh₃)₄ (11.7 g, 10.1 mmol), 및 Zn(CN)₂ (17.9 g, 152.4 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 밤새 80 °C에서 교반했다. 혼합물을 주위 온도로 냉각하고, 그 다음 반응을 600 mL의 FeSO₄ (aq., 포화)의 부가로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 희석했다. 수득한 혼합물을 격렬하게 교반하고 그 다음 Celite®를 통해 여과하고 1 M FeSO₄, 물, 및 에틸 아세테이트로 세정했다. 층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 300 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 탄산칼륨 (aq., 포화, 200 mL), 그 다음 염수 (200 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:200-1:5)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 23 g (75%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.

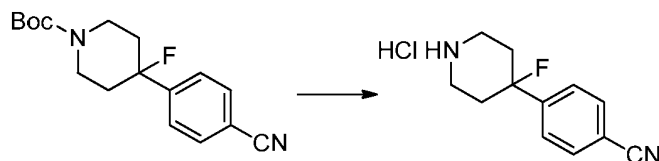
[0803]

[0804]



화합물 13.3. tert-부틸 4-(4-시아노페닐)-4-플루오로피페리딘-1-카복실레이트 디클로로메탄 (250 mL) 중 화합물 13.2 (5.00 g, 16.5 mmol)의 교반된 용액에 -78 °C에서 질소 하에서 Deoxo-Fluor® (4.4 g, 19.9 mmol)을

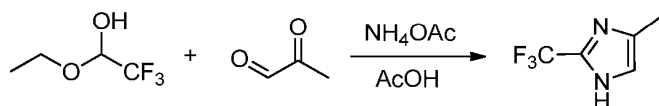
적가했다. 수득한 혼합물을 1 시간 동안 -78 °C에서 교반했다. 반응 혼합물을 그 다음 **주의 깊게** 중탄산나트륨 (aq., 포화, 50 mL)의 부가로 켄칭하고 디클로로메탄 (3 x 100 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수 (150 mL)로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:30)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 2.5 g (35%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[0805]

[0806]

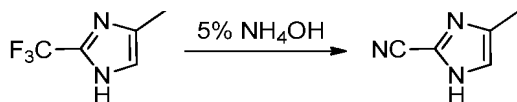
화합물 13.4. 4-(4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드. 표제 화합물을 화합물 1.2의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 화합물 13.3을 화합물 1.1 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 205 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.83 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.55-3.32 (m, 4H), 2.58-2.40 (m, 2H), 2.28-2.22 (m, 2H).



[0807]

[0808]

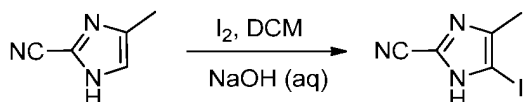
화합물 14.1. 4-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-옥소프로판알 (5 g, 27.8 mmol), 아세트산 (150 mL), 1-에톡시-2,2,2-트리플루오로에탄올 (13.3 g, 83.2 mmol), 및 암모늄 아세테이트 (17.1 g, 222 mmol)을 넣었다. 혼합물을 18 시간 동안 110 °C에서 교반하고, 그 다음 실온으로 냉각하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 물/얼음 (30 mL)로 켄칭하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세정하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 수성 염화수소 (5 M, 20 mL)에서 용해시키고 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)으로 세정했다. 수성 층의 pH를 탄산나트륨으로 8-9로 조정하고, 그 다음 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 조 생성물을 에틸 아세테이트:PE (1:5)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 1.2 g (29%)의 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다.



[0809]

[0810]

화합물 14.2. 4-메틸-1H-이미다졸-2-카보니트릴. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 250-mL 둥근바닥 플라스크에, 4-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸 (화합물 14.1, 800 mg, 5.33 mmol) 및 5% 수성 수산화암모늄 (50 mL)을 넣었다. 수득한 용액을 40 시간 동안 교반하고 25-30 °C에서 교반하고, 그 다음 용액의 pH를 아세트산으로 5-6으로 조정했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 150 mL)로 추출하고 조합된 유기 추출물을 염수 (2 x 50 mL) 및 수성 Na₂CO₃ (포화, 2 x 20 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트:PE (1:20-1:10)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 350 mg (61%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.

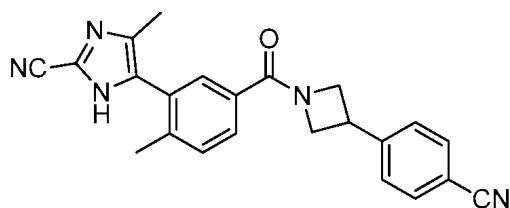


[0811]

[0812]

화합물 14.3. 5-아이오도-4-메틸-1H-이미다졸-2-카보니트릴. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 25-mL 둥근바닥 플라스크에, 4-메틸-1H-이미다졸-2-카보니트릴 (화합물 14.2, 350 mg, 3.27 mmol) 및 수성 수산화나트륨 (2 M, 5 mL)의 혼합물을 넣었고 15 분 동안 실온에서 교반했다. 그 다음 이것에 디클로로메탄 (5 mL) 중 요오드 (1.25 g, 4.92 mmol)의 용액을 적가했다. 수득한 혼합물을 24 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 물/얼음 (10 mL)로 희석했다. 수성 층을 DCM (10 mL)으로 세정하고, 그 다음 수성 층을 아세트산으로 pH 5-6으로 산성화

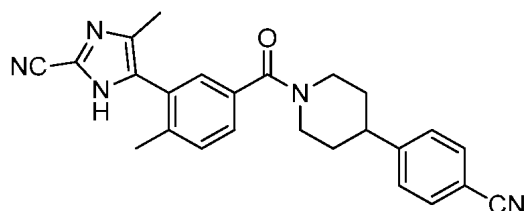
했다. 수성 상을 EtOAc (5 x 50 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 500 mg (66%)의 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었다.



[0813]

[0814]

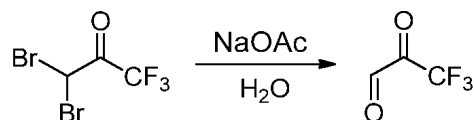
화합물 14. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-4-메틸-1*H*-이미다졸-2-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-4-메틸-1*H*-이미다졸-2-카보니트릴 (화합물 14.3)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1*H*-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 382 (M+H)⁺.



[0815]

[0816]

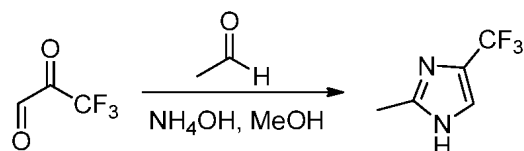
화합물 15. 5-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-4-메틸-1*H*-이미다졸-2-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-4-메틸-1*H*-이미다졸-2-카보니트릴 (화합물 14.3)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1*H*-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용하고 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 410 (M+H)⁺.



[0817]

[0818]

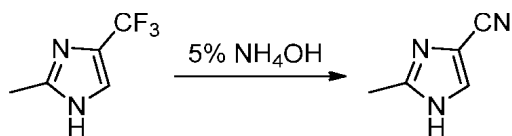
화합물 16.1. 3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로판알. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 물 (50 mL) 중 3,3-디브로모-1,1,1-트리플루오로프로판-2-온 (10.37 g, 38.43 mmol) 및 나트륨 아세테이트 (12.61 g, 153.7 mmol)의 혼합물을 넣었다. 수득한 용액을 밤새 100 °C에서 교반하고, 그 다음 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 1.52 g (31%)의 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다.



[0819]

[0820]

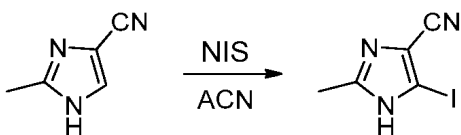
화합물 16.2. 2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸. 10-mL 밀봉된 튜브에, 메탄올 (5 mL) 중 아세트알데하이드 (296 μ L, 5.29 mmol), 3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로판알 (화합물 16.1, 1.0 g, 7.9 mmol), 및 25% 수산화암모늄 (0.8 mL)의 용액을 넣었다. 용액을 3 시간 동안 0 °C에서 교반하고, 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축하고 그 다음 잔류물을 물 (50 mL)로 희석하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하고 조합된 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 조 생성물을 크로마토그래피로 정제하여 430 mg (54%)의 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다.



[0821]

[0822]

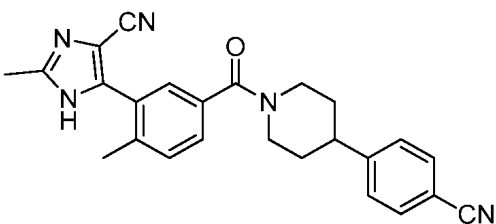
화합물 16.3. 2-메틸-1*H*-이미다졸-4-카보니트릴. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 5% 수산화암모늄 (35 mL) 중 2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸 (화합물 16.2, 300 mg, 2.00 mmol)의 용액을 넣었다. 수득한 용액을 4 일 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 용액의 pH를 아세트산으로 7로 조정했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 170 mg (79%)의 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다.



[0823]

[0824]

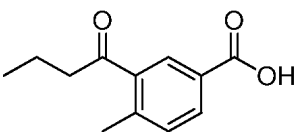
화합물 16.4. 5-아이오도-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-카보니트릴. 25-mL 둥근바닥 플라스크에, ACN (5 mL) 중 2-메틸-1*H*-이미다졸-4-카보니트릴 (화합물 16.3, 50 mg, 0.47 mmol), *N*-아이오도석신이미드 (116 mg, 0.52 mmol)의 혼합물을 넣었다. 수득한 용액을 환류에서 밤새 가열하고, 그 다음 실온으로 냉각하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/2)를 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 60 mg (55%)의 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다.



[0825]

[0826]

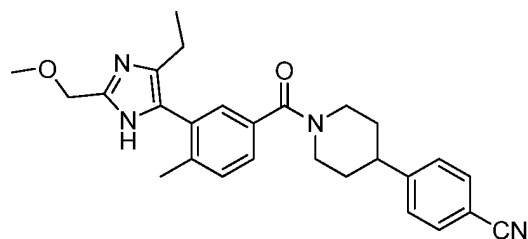
화합물 16. 5-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-카보니트릴 (화합물 16.4)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1*H*-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했고 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. *m/z* (ES⁺) 410 (M+H)⁺.



[0827]

[0828]

화합물 17.1. 3-부틸-4-메틸벤조산. 표제 화합물을 화합물 10.6의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-브로모-4-메틸벤조산을 3-브로모-4-사이클로프로필벤조산 (화합물 10.3) 대신에 사용했고 프로필마그네슘 브로마이드를 에틸마그네슘 브로마이드 대신에 사용했다.

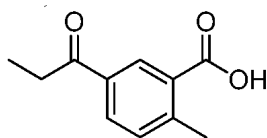


[0829]

[0830]

화합물 17. 4-(1-(3-(4-에틸-2-(메톡시메틸)-1*H*-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 1의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-부틸-4-메틸벤조산 (화합물 17.1)을 2,4-디메틸-5-프로피오닐벤조산 (화합물 1.4) 대신에 사용했고 2-메톡시아세

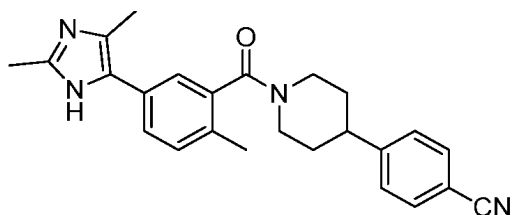
트라이미드아미드 하이드로클로라이드 (화합물 4.7)을 아세트이미드아미드 하이드로클로라이드 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 443 (M+H)⁺.



[0831]

[0832]

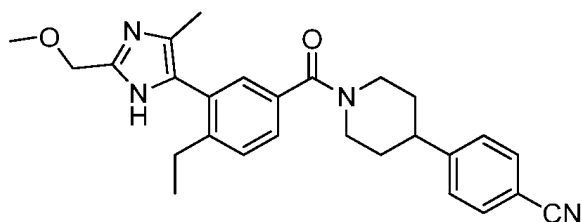
화합물 18.1. 2-메틸-5-프로피오닐벤조산. 표제 화합물을 화합물 10.6의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-브로모-2-메틸벤조산을 3-브로모-4-사이클로프로필벤조산 (화합물 10.3) 대신에 사용했다.



[0833]

[0834]

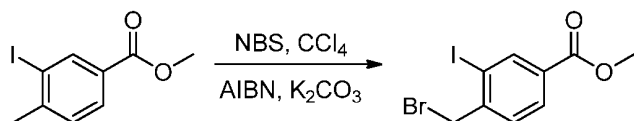
화합물 18. 4-(1-(5-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 1의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 2-메틸-5-프로피오닐벤조산 (화합물 18.1)을 2,4-디메틸-5-프로피오닐벤조산 (화합물 1.4) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 399 (M+H)⁺.



[0835]

[0836]

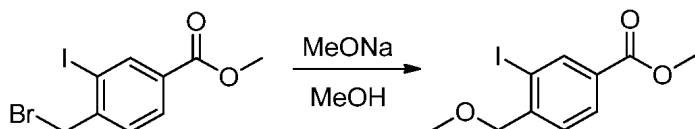
화합물 19. 4-(1-(4-에틸-3-(2-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 1의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-에틸벤조산을 2,4-디메틸벤조산 대신에 사용했고 2-메톡시아세트이미드아미드 하이드로클로라이드 (화합물 4.7)을 아세트이미드아미드 하이드로클로라이드 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 443 (M+H)⁺.



[0837]

[0838]

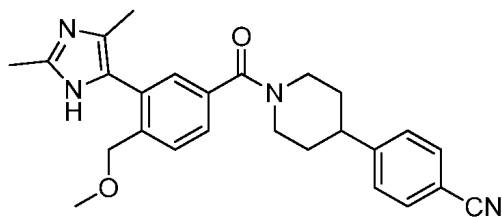
화합물 20.1. 메틸 4-(브로모메틸)-3-아이오도벤조에이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, CCl₄ (50 mL) 중 메틸 3-아이오도-4-메틸벤조에이트 (화합물 5.3, 3.00 g, 10.9 mmol), NBS (2.9 g, 16.3 mmol), 아조비스이소부티로니트릴 (360 mg, 2.19 mmol) 및 탄산칼륨 (1.65 g, 11.9 mmol)의 혼합물을 넣었다. 수득한 혼합물을 밤새 70 °C에서 교반하고, 그 다음 실온으로 냉각하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고 혼합물을 염수 (2 x 50 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:20)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 3.0 g (78%)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다.



[0839]

[0840]

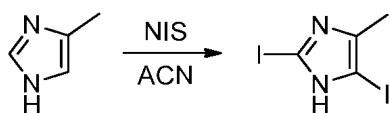
화합물 20.2. 메틸 3-아이오도-4-(메톡시메틸)벤조에이트. 250-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (100 mL) 중 메틸 4-(브로모메틸)-3-아이오도벤조에이트 (화합물 20.1, 3.0 g, 8.5 mmol) 및 나트륨 메톡사이드 (1.8 g, 33 mmol)의 혼합물을 넣었다. 수득한 용액을 2 시간 동안 50 °C에서 교반하고, 그 다음 실온으로 냉각하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고 고형물을 여과 제거했다. 여과물을 감압 하에서 농축하여 2.0 g (77%)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다.



[0841]

[0842]

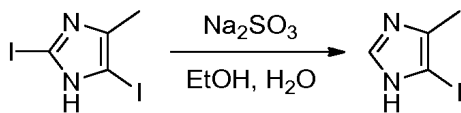
화합물 20. 4-(1-(3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-(메톡시메틸)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 3-아이오도-4-(메톡시메틸)벤조에이트 (화합물 20.2)을 메틸-3-아이오도-4-메틸벤조에이트 (화합물 5.3) 대신에 사용했고 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 429 (M+H)⁺.



[0843]

[0844]

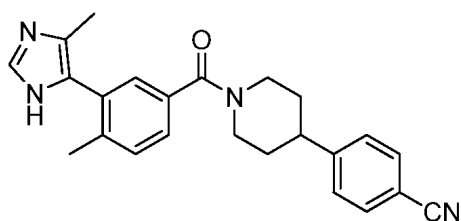
화합물 21.1. 2,5-디아이오도-4-메틸-1H-이미다졸. 표제 화합물을 화합물 5.5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-메틸-1H-이미다졸 (2.0 g, 24.4 mmol)을 2,4-디메틸-1H-이미다졸 대신에 사용했고 2 당량을 NIS 대신에 사용하여 4.0 g (49%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[0845]

[0846]

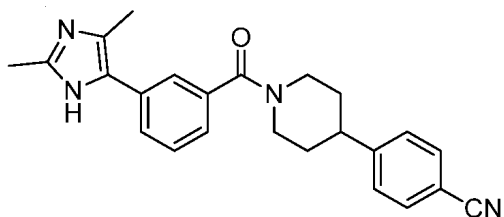
화합물 21.2. 5-아이오도-4-메틸-1H-이미다졸. 250-mL 둥근바닥 플라스크에, 2,5-디아이오도-4-메틸-1H-이미다졸 (화합물 21.1, 1.0 g, 3.0 mmol), Na₂SO₃ (3.0 g, 25.4 mmol) 및 에탄올/물 (20/40 mL)을 넣었다. 수득한 혼합물을 밤새 환류에서 교반하고, 그 다음 냉각하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 물 (100 mL)에서 용해시키고 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 0.60 g (96%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[0847]

[0848]

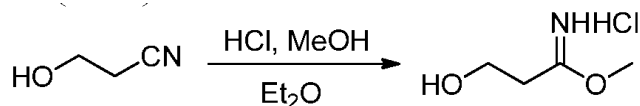
화합물 21. 4-(1-(4-메틸-3-(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-4-메틸-1H-이미다졸 (화합물 21.2)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1H-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했고 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 385 (M+H)⁺.



[0849]

[0850]

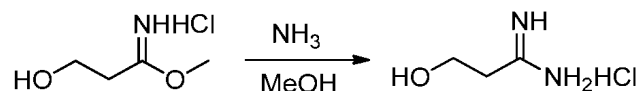
화합물 22. 4-(1-(3-(2,4-디메틸-1*H*-이미다졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 1의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-아이오도벤조산을 5-아이오도-2,4-디메틸벤조산 (화합물 1.3) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 385 (M+H)⁺.



[0851]

[0852]

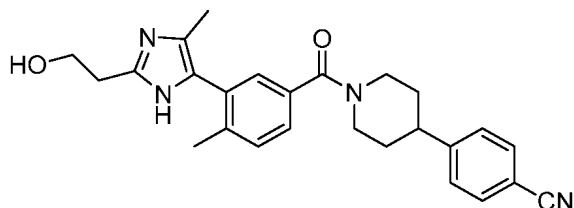
화합물 23.1. 메틸 3-하이드록시프로판이미데이트 하이드로클로라이드. 50-mL 3-목 둥근바닥 플라스크에, 에테르 (10 mL) 및 메탄올 (5 mL) 중 3-하이드록시프로판니트릴 (2.00 g, 28.1 mmol)의 용액을 넣었다. HCl 가스를 용액에 거품을 일으켜서 도입했다. 수득한 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 수득한 혼합물을 주의 깊게 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에테르 (2 x 20 mL)로 세정하고 고형물을 여과로 수집하여 1.3 g (33%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[0853]

[0854]

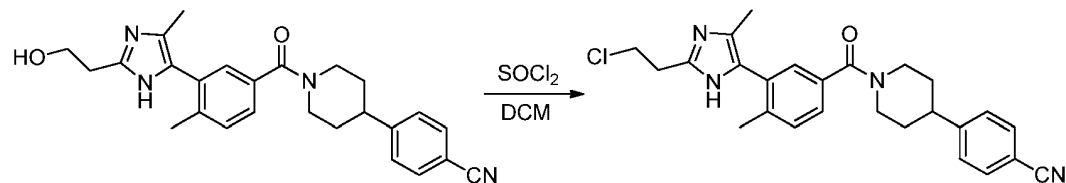
화합물 23.2. 3-하이드록시프로판이미드아미드 하이드로클로라이드. 50-mL 3-목 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (5 mL) 중 메틸 3-하이드록시프로판카복시이미데이트 하이드로클로라이드 (화합물 23.1, 2.00 g, 14.3 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 0 °C로 냉각하고 암모니아 (가스)을 20 분에 걸쳐 도입했다. 수득한 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 석유 에테르 (2 x 20 mL) 및 EtOAc (2 x 20 mL)으로 세정하고 고형물을 여과로 수집하여 1.6 g (조물질)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[0855]

[0856]

화합물 23. 4-(1-(3-(2-(2-하이드록시에틸)-4-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 1의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-메틸-3-프로피오닐벤조산 (화합물 11.1)을 2,4-디메틸-5-프로피오닐벤조산 (화합물 1.4) 대신에 사용했고 3-하이드록시프로판이미드아미드 하이드로클로라이드 (화합물 23.2)을 아세트이미드아미드 하이드로클로라이드 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 429 (M+H)⁺.

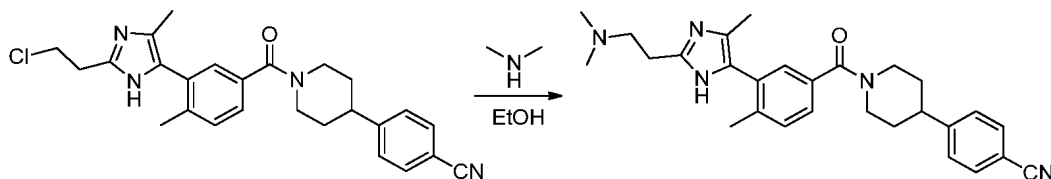


[0857]

[0858]

화합물 24.1. 4-(1-(3-(2-(2-클로로에틸)-4-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (5 mL) 중 4-(1-(3-(2-(2-하이드록시에틸)-4-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 (화합물 23, 75 mg, 0.18 mmol)의 용액을 넣었다. 티오닐 클로라이드 (25 μ L, 0.35 mmol)을 부가하고 수득한 용액을 3 시간 동안 실온에서 교반했다. 용매를 주의 깊게 감압 하

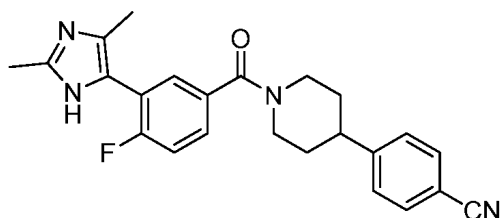
에서 제거하여 50 mg (조물질)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다.



[0859]

[0860]

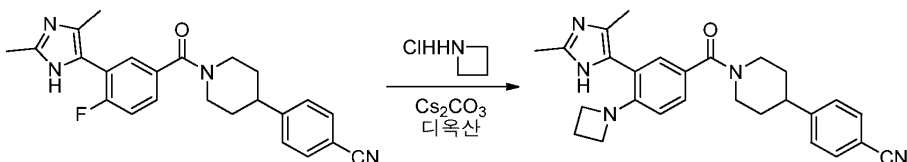
화합물 24. 4-(1-(3-(2-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 컨테서가 구비된 용기에, EtOH (10 mL) 중 4-(1-(3-(2-(2-클로로에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 (화합물 **24.1**, 26 mg, 0.06 mmol, 1.00 당량)의 용액을 넣었다. 디메틸아민 (THF 중 1 M, 0.3 mL, 0.3 mmol)을 부가하고 혼합물을 수소 밸런 하에서 밀봉했다. 수득한 용액을 밤새 100 °C 오일 배쓰와 함께 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축하고 조 생성물을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): 칼럼, XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5 μ m, 19*150 mm; 이동상, 0.03% NH₃H₂O 및 CH₃CN을 갖는 물 (7 분 내에 31% CH₃CN 최대 43%, 0.5 분 내에 최대 100%, 3.5 분 내에 31%로 떨어짐); 검출기, 물 2489, 254 & 220 nm. 순수한 화합물을 함유하는 분획을 조합하고 동결 건조하여 6.3 mg (24%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 456 (M+H)⁺.



[0861]

[0862]

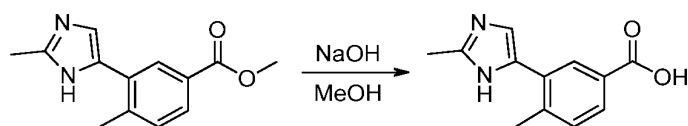
화합물 25.1. 4-(1-(3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-플루오로벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 **1**의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-플루오로벤조산을 2,4-디메틸벤조산 대신에 사용했다.



[0863]

[0864]

화합물 25. 4-(1-(4-(아제티딘-1-일)-3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 10-mL 밀봉된 튜브에, 1,4-디옥산 (4 mL) 중 4-(1-(3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-플루오로벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 (화합물 **25.1**, 200 mg, 0.50 mmol)의 용액을 넣었다. 아제티딘 하이드로클로라이드 (50 mg, 0.53 mmol) 및 탄산세슘 (500 mg, 1.53 mmol)을 부가하고 혼합물을 블라스트 쉘드 뒤에 48 시간 동안 120 °C에서 교반했다. 혼합물을 냉각하고 고형물을 여과로 제거했다. 여과물을 감압 하에서 농축하고 조 생성물을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): 칼럼, SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 5 μ m, 19*150 mm; 이동상, 50 mmol NH₄HCO₃ 및 CH₃CN을 갖는 물 (10 분 내에 33.0% CH₃CN 최대 46.0%, 3 분 내에 최대 100.0%, 1 분 내에 33.0%로 떨어짐); 검출기, 물 2489, 254 & 220 nm. 순수한 화합물을 함유하는 분획을 조합하고 동결건조하여 59.6 mg (27%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 440 (M+H)⁺.

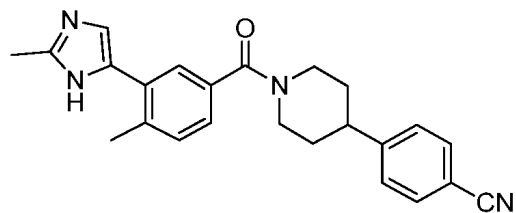


[0865]

[0866]

화합물 26.1. 4-메틸-3-(2-메틸-1H-이미다졸-4-일)벤조산. 메틸 4-메틸-3-(2-메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조에이트 (화합물 **7.1**, 219 mg, 0.95 mmol)을 메탄올 (20 mL) 및 수성 수산화나트륨 (5 mL, 2M)의 혼합물에서 용해시켰다. 수득한 용액을 50 °C에서 16 시간 동안 가열하고, 그 다음 반응을 실온으로 냉각하고 유기 용매를 감압 하에서 제거했다. 수득한 수성 잔류물을 수성 HCl (2 M)로 pH 3-4로 산성화했다. 수득한 고형물을 수집하고 건

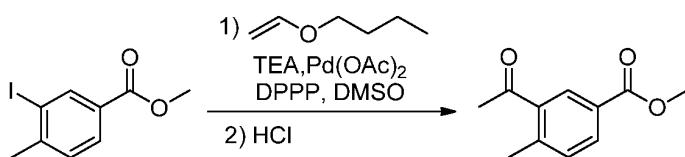
조하여 128 mg (62%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES-) 215 (M-H)-이다.



[0867]

[0868]

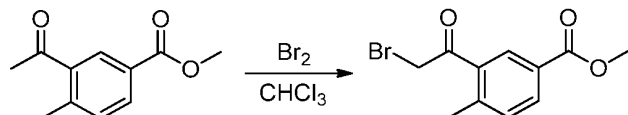
화합물 26. 4-(1-(4-메틸-3-(2-메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-메틸-3-(2-메틸-1H-이미다졸-4-일)벤조산 (화합물 26.1, 65 mg, 0.30 mmol)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용했고 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2, 74 mg, 0.33 mmol)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. 79 mg (68%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득했다. m/z (ES+) 385 (M+H)⁺.



[0869]

[0870]

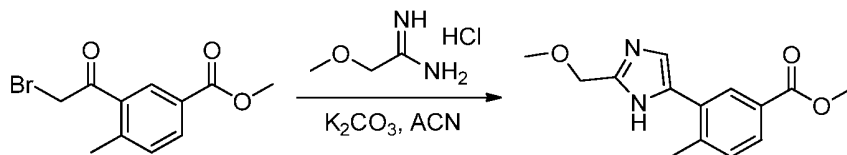
화합물 27.1. 메틸 3-아세틸-4-메틸벤조에이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 250-mL 둥근바닥 플라스크에, DMSO (50 mL) 중 메틸 3-아이오도-4-메틸벤조에이트 (화합물 5.3, 4.50 g, 16.3 mmol), 1-(비닐옥시)부탄 (4.21 mL, 32.6 mmol), TEA (4.53 mL, 32.5 mmol), 1,3-비스(디페닐포스포노)프로판 (672 mg, 1.63 mmol) 및 Pd(OAc)₂ (349 mg, 1.55 mmol)의 혼합물을 넣었다. 혼합물을 12 시간 동안 120 °C에서 교반하고, 그 다음 실온으로 냉각했다. pH를 수성 염화수소 (2 M)로 1-2로 조정하고 1 시간 동안 교반했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 물 (100 mL), 그 다음 염수 (3 x 100 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:50)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 1.45 g (46%)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다.



[0871]

[0872]

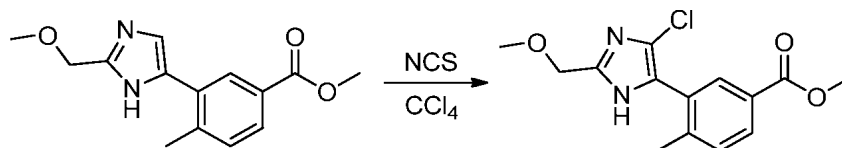
화합물 27.2. 메틸 3-(2-브로모아세틸)-4-메틸벤조에이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 클로로포름 (4 mL) 중 메틸 3-아세틸-4-메틸벤조에이트 (화합물 27.1, 200 mg, 1.04 mmol)의 용액을 넣었다. 브롬 (53 μL, 1.04 mmol)을 적가하고 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 수득된 300 mg (조물질)의 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었다.



[0873]

[0874]

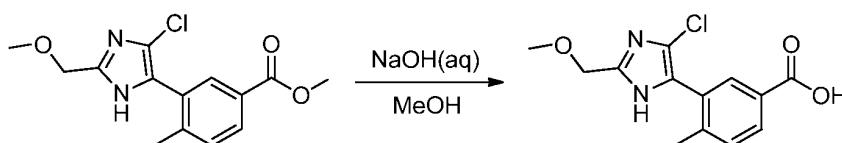
화합물 27.3. 메틸 3-(2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 둥근바닥 플라스크에, ACN (5 mL) 중 메틸 3-(2-브로모아세틸)-4-메틸벤조에이트 (화합물 27.2, 281 mg, 1.04 mmol)의 용액을 넣었다. 2-메톡시아세트이미드아미드 (화합물 4.7, 194 mg, 1.56 mmol) 및 탄산 칼륨 (434 mg, 3.14 mmol)을 부가하고 수득한 혼합물을 12 시간 동안 80 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 물 (50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수 (3 x 50 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 50 mg (19%)의 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었다.



[0875]

[0876]

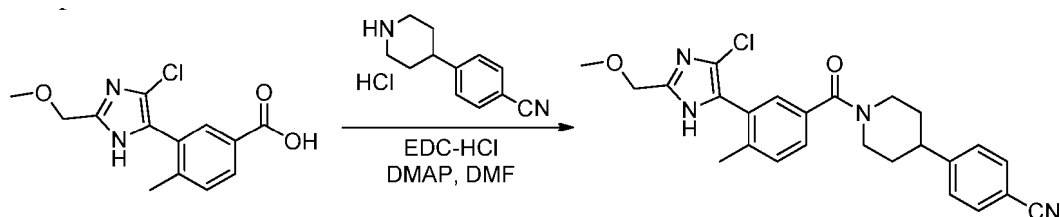
화합물 27.4. 메틸 3-(4-클로로-2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 둥근바닥 플라스크에, CCl₄ (20 mL) 중 메틸 3-(2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 27.3, 40 mg, 0.15 mmol) 및 NCS (24.6 mg, 0.18 mmol)의 용액을 넣었다. 수득한 혼합물을 2 시간 동안 50 °C에서 교반하고, 그 다음 실온으로 냉각하고 물 (100 mL)로 켄칭했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 염수 (3 x 30 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 30 mg (조물질)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다.



[0877]

[0878]

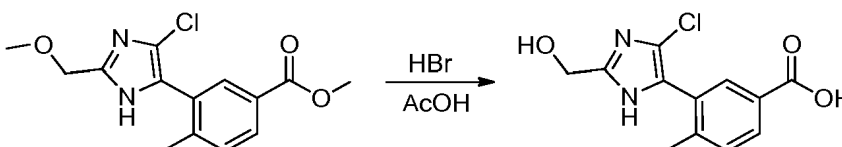
화합물 27.5. 3-(4-클로로-2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올/물 (3 mL/3 mL) 중 메틸 3-(4-클로로-2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 27.4, 50 mg, 0.19 mmol) 및 수산화나트륨 (31 mg, 0.76 mmol)을 부가했다. 수득한 용액을 12 시간 동안 실온에서 교반했다. 용액의 pH를 염화수소 (6 M)로 1-2로 조정하고, 그 다음 감압 하에서 농축하여 150 mg (조물질)의 표제 화합물 HCl 염으로서 백색 고형물로서 얻었다.



[0879]

[0880]

화합물 27. 4-(1-(3-(4-클로로-2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 둥근바닥 플라스크에, N,N'-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 3-(4-클로로-2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 27.5, 20 mg, 0.07 mmol)의 용액을 넣었다. 4-디메틸아미노피리딘 (17.4 mg, 0.14 mmol), EDCI·HCl (27 mg, 0.14 mmol), 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2, 15.5 mg, 0.07 mmol, 1.00 당량)을 부가하고 수득한 용액을 12 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응을 물 (10 mL)로 켄칭하고 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수 (10 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): 칼럼, SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19*150 mm; 이동상, 0.05% TFA 및 CH₃CN을 갖는 물 (7 분 내에 35% CH₃CN 최대 50%, 3 분 내에 최대 100%, 1 분 내에 35%로 떨어짐); 검출기, 물 2489, 254 & 220 nm. 순수한 화합물을 함유하는 분획을 조합하고 동결건조하여 15 mg (47%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 449 (M+H)⁺.

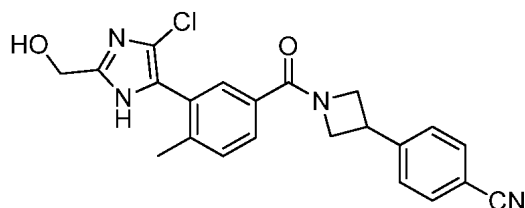


[0881]

[0882]

화합물 28.1. 3-(4-클로로-2-(하이드록시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, HBr (AcOH 중 40%) (10 mL) 중 메틸 3-(4-클로로-2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 27.4, 380 mg, 1.29 mmol, 1.00 당량)의 용액을 넣었다. 용액을 밤새 80 °C에서 교반하고, 그 다음 냉각하고 감압 하에서 농축했다. 조 잔류물을 분취-HPLC로 정제했다. (0.05% TFA 및 CH₃CN을 갖는 물 (3 분 내에 0%

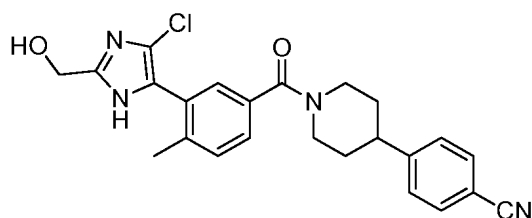
CH₃CN, 그 다음 5 분 동안 최대 100%, 1 분 내에 0%로 떨어짐); 검출기, 254 & 220 nm. 맑은 생성물을 함유하는 분획을 조합하고 동결건조하여 171 mg (50%)의 표제 화합물을 황색 원유로서 얻었다.



[0883]

[0884]

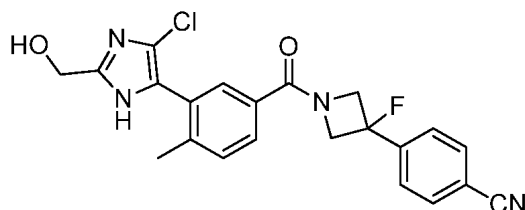
화합물 28. 4-(1-(3-(4-클로로-2-(하이드록시메틸)-1*H*-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 27의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(4-클로로-2-(하이드록시메틸)-1*H*-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 28.1)을 3-(4-클로로-2-(메톡시메틸)-1*H*-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 27.5) 대신에 사용했고 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 407 (M+H)⁺.



[0885]

[0886]

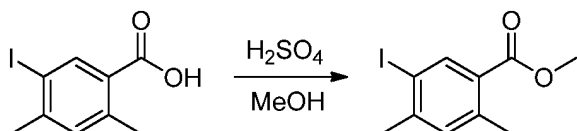
화합물 29. 4-(1-(3-(4-클로로-2-(하이드록시메틸)-1*H*-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 27의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(4-클로로-2-(하이드록시메틸)-1*H*-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 28.1)을 3-(4-클로로-2-(메톡시메틸)-1*H*-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 27.5) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 435 (M+H)⁺.



[0887]

[0888]

화합물 30. 4-(1-(3-(4-클로로-2-(하이드록시메틸)-1*H*-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 27의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(4-클로로-2-(하이드록시메틸)-1*H*-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 28.1)을 3-(4-클로로-2-(메톡시메틸)-1*H*-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 27.5) 대신에 사용했고 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 425 (M+H)⁺.

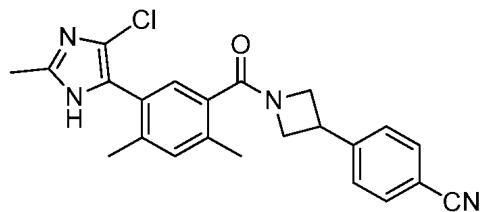


[0889]

[0890]

화합물 31.1. 메틸 5-아이오도-2,4-디메틸벤조에이트. 메탄올 (100 mL) 중 5-아이오도-2,4-디메틸벤조산 (화합물 1.3, 10.0 g, 32.6 mmol, 90%) 및 황산 (10 mL)의 용액을 밤새 80 °C에서 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석했다. 수득한 혼합물을 물 (3 x 50 mL), 중탄산나트륨 (aq. 포화, 2 x 50 mL, 주의: 가스 방출), 그 다음 염수 (2 x 50 mL)으로 세정했다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 9.2 g (88%)의 표제 화합물을 황색

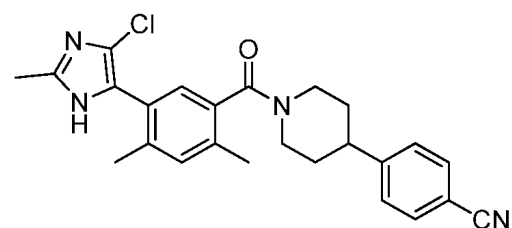
오일로서 얻었다.



[0891]

[0892]

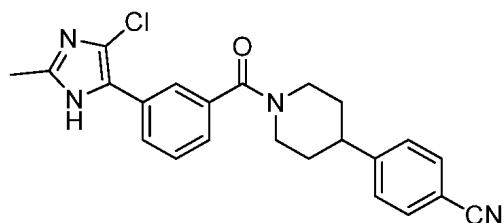
화합물 31. 4-(1-(5-(4-클로로-2-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 27의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 5-아이오도-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 31.1)을 메틸 3-아이오도-4-메틸벤조에이트 (화합물 5.3) 대신에 사용하고, 아세트이미드아미드 하이드로클로라이드를 2-메톡시아세트이미드아미드 (화합물 4.7) 대신에 사용했고 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 405 (M+H)⁺.



[0893]

[0894]

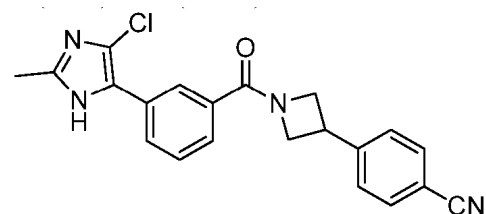
화합물 32. 4-(1-(5-(4-클로로-2-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 27의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 5-아이오도-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 31.1)을 메틸 3-아이오도-4-메틸벤조에이트 (화합물 5.3) 대신에 사용했고 아세트이미드아미드 하이드로클로라이드를 2-메톡시아세트이미드아미드 (화합물 4.7) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 433 (M+H)⁺.



[0895]

[0896]

화합물 33. 4-(1-(3-(4-클로로-2-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 27의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 3-아이오도벤조에이트를 메틸 3-아이오도-4-메틸벤조에이트 (화합물 5.3) 대신에 사용했고 아세트이미드아미드 하이드로클로라이드를 2-메톡시아세트이미드아미드 (화합물 4.7) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 405 (M+H)⁺.

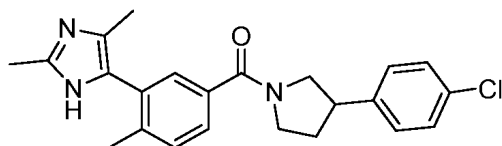


[0897]

[0898]

화합물 34. 4-(1-(3-(4-클로로-2-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 27의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 3-아이오도벤조에이트를 대신에 사용했다. 메틸 3-아이오도-4-메틸벤조에이트 (화합물 5.3), 아세트이미드아미드 하이드로클로라이드를 2-메톡시아세트이미드아미드 (화합물 4.7) 대신에 사용했고 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했다.

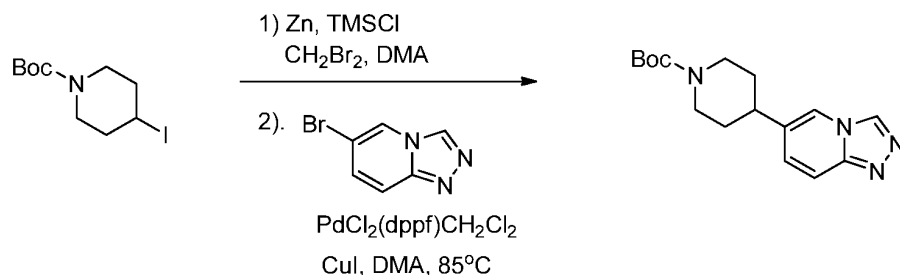
m/z (ES+) 377 (M+H)⁺.



[0899]

[0900]

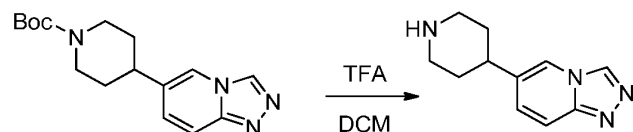
화합물 35. (3-(4-클로로페닐)피롤리딘-1-일)(3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸페닐)메탄. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(4-클로로페닐)피롤리딘을 4-(아세트딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES+) 394 (M+H)⁺.



[0901]

[0902]

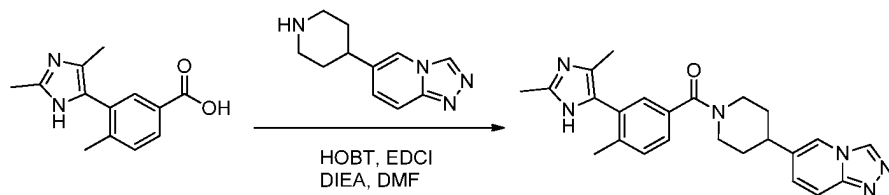
화합물 36.1. *tert*-부틸 4-([1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)피페리딘-1-카복실레이트. 표제 화합물을 화합물 1.1의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘을 4-브로모벤조니트릴 대신에 사용했다. m/z (ES+) 303 (M+H)⁺.



[0903]

[0904]

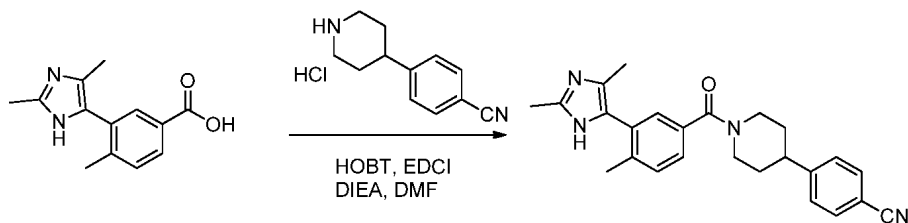
화합물 36.2. 6-(피페리딘-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘. 디클로로메탄 (2 mL) 중 *tert*-부틸 4-([1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 36.1, 0.05g, 0.165 mmol)의 용액에 TFA (0.2 mL)를 추가했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 분취-TLC (디클로로메탄 중 10% MeOH + ~0.5% NH₄OH)로 정제하여 0.25 g (76%)의 표제 화합물을 밝은 갈색 오일로서 얻었다. m/z (ES+) 203 (M+H)⁺.



[0905]

[0906]

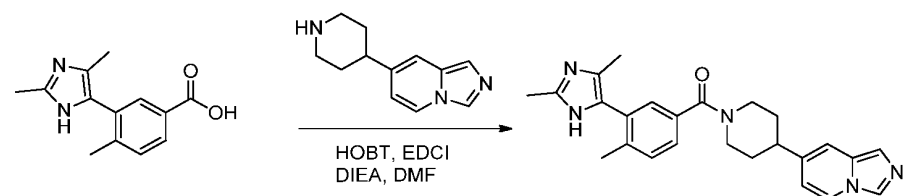
화합물 36. (4-([1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)피페리딘-1-일)(3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸페닐)메탄. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 6-(피페리딘-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘 (화합물 36.2)을 4-(아세트딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES+) 415 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 9.12 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.73 (dt, *J* = 9.6, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 9.5, 1.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.77 (m, 3H).



[0907]

[0908]

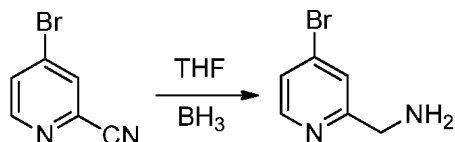
화합물 37. 4-(1-(3-(2,4-디메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 399 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.65 (d, J =8.4Hz, 2H), 7.48 (d, J =8.0Hz, 2H), 7.38 (d, J =8.0Hz, 1H), 7.34 (dd, J =7.20, 2.0Hz, 1H), 7.28 (d, J =2.0Hz, 1H) 4.84-4.71 (m, 1H), 4.02-3.89 (m, 1H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.00-1.64 (m, 5H).



[0909]

[0910]

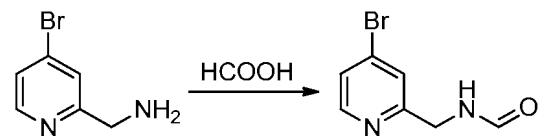
화합물 38. (3-(2,4-디메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-4-메틸페닐)(4-(이미다조[1,5-*a*]피리딘-7-일)피페리딘-1-일)메탄논. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 7-(피페리딘-4-일)이미다조[1,5-*a*]피리딘 하이드로클로라이드 (화합물 39.5)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 399 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, J =7.6Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.68 (dd, J =7.6, 1.6Hz, 1H), 4.85-4.76 (m, 1H), 4.04-3.93 (m, 1H), 3.05-2.80 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.95-1.58 (m, 5H).



[0911]

[0912]

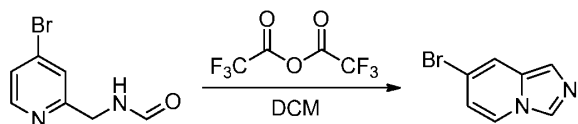
화합물 39.1. (4-브로모피리딘-2-일)메탄아민. 1-L 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (220 mL) 중 4-브로모피리딘-2-카보니트릴 (10 g, 95%, 51.9 mmol; 특허 US 2009/0239876 A1, 실시예 2)의 용액을 넣었고, 그 다음 BH₃-THF 복합체 (1 M) (330 mL)을 실온에서 교반하면서 적가했다. 수득한 용액을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음으로 주의 깊게 켄칭하고 포름산 (100 mL). 혼합물을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 포르메이트 염으로서 얻었고, 이것은 밝은 황색 고형물로서 얻었고 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. (8 g, 조물질).



[0913]

[0914]

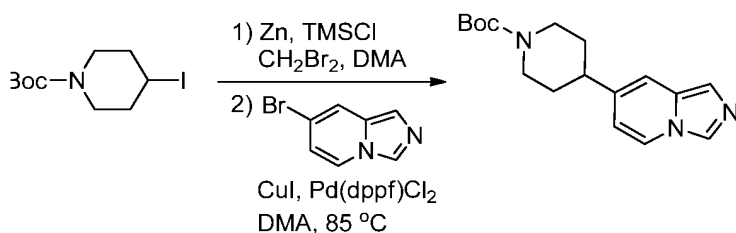
화합물 39.2. *N*-((4-브로모피리딘-2-일)메틸)포름아미드. 500-mL 둥근바닥 플라스크에, (4-브로모피리딘-2-일)메탄아민 (화합물 39.1, 8.0 g, 조물질) 및 포름산 (200 mL)을 넣었다. 용액을 2 시간 동안 100 °C에서 교반하고, 그 다음 냉각하고 pH를 수성 탄산나트륨 (포화)의 주의 깊고 느린 부가로 7로 조정했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 염수 (3 x 30 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트를 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (8.0 g, 90% 순수한, 65% 수율, 2 단계에 걸쳐).



[0915]

[0916]

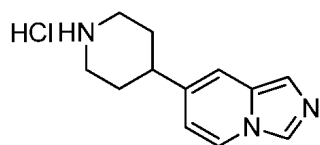
화합물 39.3. 7-브로모이미다조[1,5-*a*]피리딘. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (20 mL) 중 *N*-((4-브로모피리딘-2-일)메틸)포름아미드 (화합물 39.2, 3.0 g, 90%, 12.6 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 0-5 °C로 냉각하고 그 다음 트리플루오로아세트산 무수물 (1.93 mL, 13.9 mmol)을 적가했다. 수득한 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 pH를 수성 탄산나트륨 (포화)의 주의 깊고 느린 부가로 7로 조정했다. 수성 상을 디클로로메탄 (3 x 20 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 염수 (3 x 20 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었다 (1.0 g, 40%).



[0917]

[0918]

화합물 39.4. *tert*-부틸 4-(이미다조[1,5-*a*]피리딘-7-일)피페리딘-1-카복실레이트. 표제 화합물을 화합물 1.1의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 7-브로모이미다조[1,5-*a*]피리딘 (화합물 39.3)을 4-브로모벤조니트릴 대신에 사용했다.



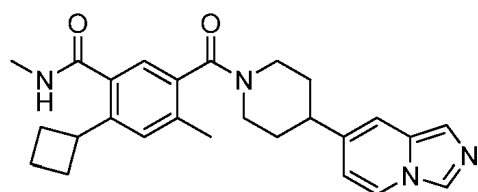
[0919]

[0920]

화합물 39.5. 7-(피페리딘-4-일)이미다조[1,5-*a*]피리딘 하이드로클로라이드.

[0921]

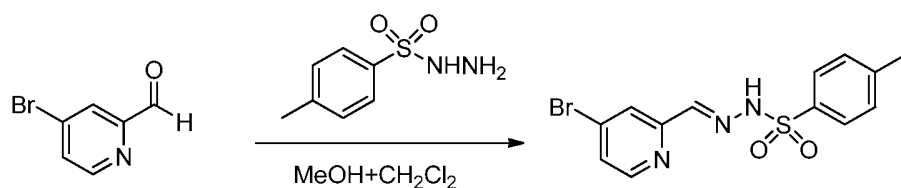
표제 화합물을 화합물 1.2의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, *tert*-부틸 4-(이미다조[1,5-*a*]피리딘-7-일)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 39.4)을 *tert*-부틸 4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 1.1) 대신에 사용했다.



[0922]

[0923]

화합물 39. 2-사이클로부틸-5-(4-(이미다조[1,5-*a*]피리딘-7-일)피페리딘-1-카보닐)-*N*,4-디메틸벤즈아미드. 표제 화합물을 화합물 62의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 7-(피페리딘-4-일)이미다조[1,5-*a*]피리딘 하이드로클로라이드 (화합물 39.5)을 5-(피페리딘-4-일)-1*H*-인다졸 (화합물 62.5) 대신에 사용하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. *m/z* (ES⁺) 431 (M+H)⁺.

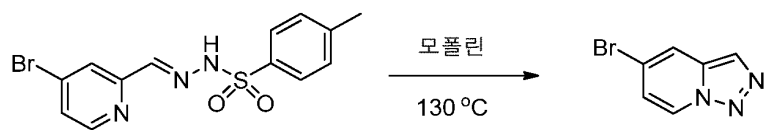


[0924]

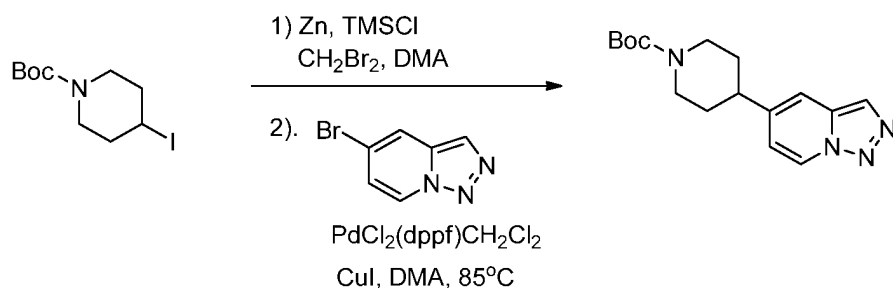
[0925]

화합물 40.1. (E)-*N*'-((4-브로모피리딘-2-일)메틸렌)-4-메틸벤젠설포노하이드라자이드. 4-브로모피리딘알데하이드 (2.0 g, 10.8 mmol) 및 4-메틸벤젠설포노하이드라자이드 (2.0 g, 10.8 mmol)을 MeOH (20 mL) 및 디클로로메

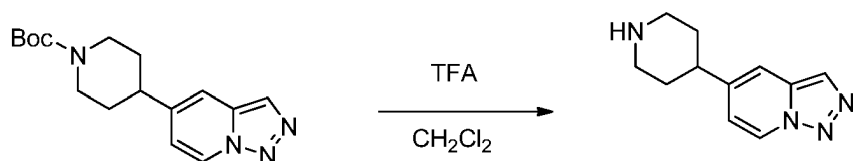
탄 (20 mL)에서 혼합했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 3.80 g (이론적)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다. m/z ES+ 354, 356 (M+H)⁺.



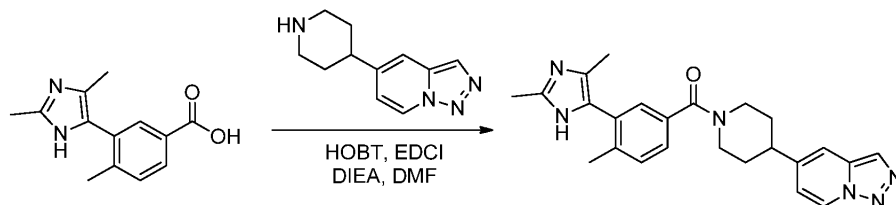
화합물 40.2. 5-브로모-[1,2,3]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘. 모폴린 (12 mL) 중 (E)-*N'*-((4-브로모피리딘-2-일)메틸렌)-4-메틸벤젠설포나이드 (화합물 40.1, 3.8 g, 10.7 mmol)의 용액을 130 °C에서 3 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 그 다음 EtOAc (150 mL)로 희석하고 물 (2 x 30 mL)으로 세정했다. 유기 층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산:EtOAc 4:1)로 정제하여 2.10 g (99%)의 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다. m/z (ES+) 198, 200 (M+H)⁺.



화합물 40.3. *tert*-부틸 4-([1,2,3]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-5-일)피페리딘-1-카복실레이트. 표제 화합물을 화합물 1.1의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, *tert*-부틸 4-([1,2,3]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-5-일)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 40.2)을 4-브로모벤조니트릴 대신에 사용했다. m/z (ES+) 303(M+H)⁺.

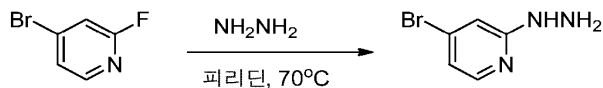


화합물 40.4. 5-(피페리딘-4-일)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘. 표제 화합물을 화합물 36.2의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, *tert*-부틸 4-([1,2,3]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-5-일)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 40.3)을 *tert*-부틸 4-([1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 36.1) 대신에 사용했다. m/z (ES+) 203(M+H)⁺.



화합물 40. (4-([1,2,3]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-5-일)피페리딘-1-일)(3-(2,4-디메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-4-메틸페닐)메탄. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-(피페리딘-4-일)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘 (화합물 40.4)을 4-(아세트산-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES+) 415 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.84 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=0.8Hz, 1H), 7.77 (t, *J*=0.8, 0.8Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.32 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 7.18 (dd, *J*=7.6, 2.0Hz, 1H), 4.87-4.76 (m, 1H), 4.08-3.92 (m, 1H), 3.11-2.95 (m, 2H),

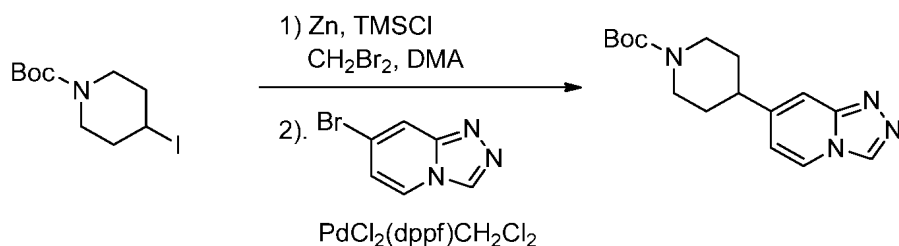
2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.00-1.67 (m, 5H).



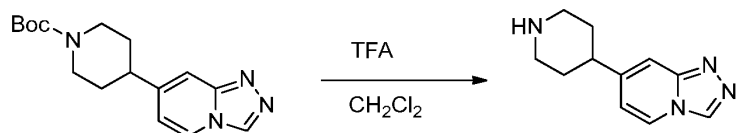
화합물 41.1. 4-브로모-2-히드라지닐피리딘. 피리딘 (10 mL) 중 4-브로모-2-플루오로피리딘 (2.0 g, 11.4 mmol)의 용액에 하이드라진 (5 mL, 159 mmol)을 추가했다. 혼합물을 70 °C에서 2 시간 동안 가열하고, 그 다음 실온으로 냉각했다. 휘발성 유기물을 감압 하에서 제거하고, 그 다음 물 (60 mL)을 잔류물에 추가하고 황백색 고형물이 침전되었다. 고형물을 여과하고, 물로 세정하고, 감압 하에서 50 °C에서 건조하여 1.77 g (84%)의 표제 화합물을 황백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 188, 190 (M+H)⁺.



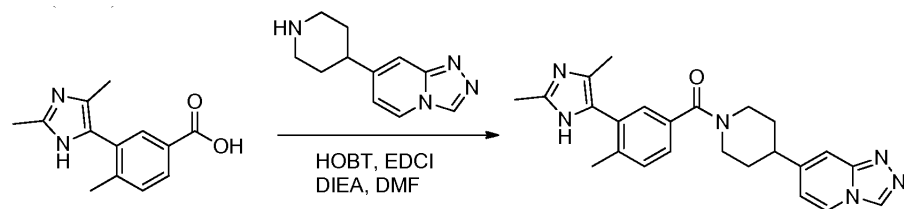
화합물 41.2. 7-브로모-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘. 4-브로모-2-히드라지닐피리딘 (화합물 41.1)을 포름산 (3 mL)에서 현탁시켰다. 혼합물을 100 °C에서 1 시간 동안 가열하고, 그 다음 반응 완료 시, 혼합물 실온으로 냉각했다. 휘발성 유기물을 감압 하에서 제거하고, 그 다음 물 (50 mL)을 잔류물에 추가했다. 형성된 고형물을 여과하고, 물로 세정하고 감압 하에서 50 °C에서 건조하여 1.68 g (90%)의 표제 화합물을 황백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 198, 200 (M+H)⁺.



화합물 41.3. tert-부틸 4-([1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피페리딘-1-카복실레이트. 표제 화합물을 화합물 1.1의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 7-브로모-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (화합물 41.2)을 4-브로모벤조니트릴 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 303(M+H)⁺.

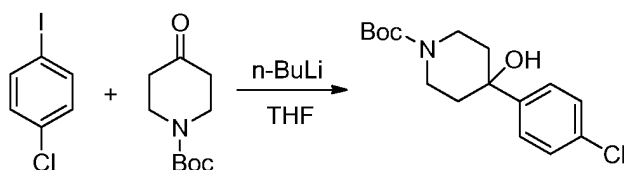


화합물 41.4. 7-(피페리딘-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘. 표제 화합물을 화합물 36.2의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, tert-부틸 4-([1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 41.3)을 tert-부틸 4-([1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 36.1) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 203(M+H)⁺.



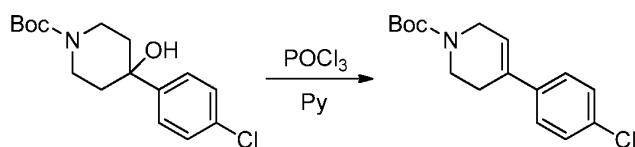
화합물 41. (4-([1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피페리딘-1-일)(3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸페닐)메탄론. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 7-(피페리딘-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (화합물 41.4)을 4-(아세트산-3-일)벤조니트

틸 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 415 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 9.13 (s, 1H), 8.45 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.33 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=7.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.87-4.78 (m, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.11-2.95 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10-1.73 (m, 5H).



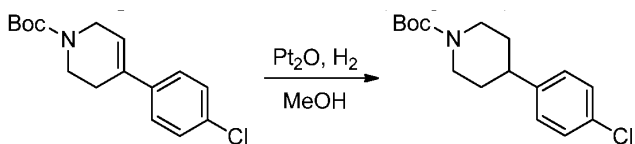
[0944]

화합물 42.1. tert-부틸 4-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 1-L 3-목 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (150 mL) 중 1-클로로-4-아이오도벤젠 (10.0 g, 41.9 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 -78 °C로 냉각하고, 그 다음 n-BuLi (2.4 M) (16.6 mL, 39.8 mmol)을 적가하고 수득한 혼합물을 0.5 시간 동안 -78 °C에서 교반했다. 테트라하이드로푸란 (50 mL) 중 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카복실레이트 (7.60 g, 38.1 mmol)의 용액을 적가하고 수득한 혼합물을 1 시간 동안 -78 °C에서 교반했다. 반응을 그 다음 0 °C로 따뜻하게 하고, 주의하여 물 (150 mL)의 느린 부가로 찬징했다. 층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (150 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:50 내지 1:3)를 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다 (9.3 g, 78%).



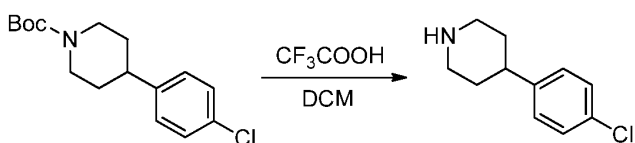
[0946]

화합물 42.2. tert-부틸 4-(4-클로로페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트. 250-mL 둥근바닥 플라스크에, 피리딘 (50 mL) 중 tert-부틸 4-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 42.1, 9.00 g, 28.9 mmol)의 용액을 넣었다. 교반하면서, 포스포릴 트리클로라이드 (7.93 mL, 84.8 mmol)을 적가했다. 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고 수성 중탄산나트륨의 느린 부가로 주의하여 찬징했다. 층을 분리하고 유기 층을 수성 중탄산나트륨 (2 x 30 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:100 내지 1:10)를 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (6.1 g, 72%).



[0948]

화합물 42.3. tert-부틸 4-(4-클로로페닐)피페리딘-1-카복실레이트. 250-mL 둥근바닥 플라스크에, Pt₂O (200 mg) 및 메탄올 (50 mL)의 혼합물을 넣었다. 혼합물을 질소로 퍼지하고, 그 다음 수소를 도입하고 혼합물을 15 분 동안 교반했다. 메탄올 (50 mL) 중 tert-부틸 4-(4-클로로페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트 (화합물 42.2, 6.00 g, 20.4 mmol)의 용액을 부가하고 수득한 혼합물을 수소 하에서 밤새 실온에서 교반했다. 질소로 퍼지한 후, 고형물을 여과 제거하고 수득한 용액을 농축된 진공 하에서 표제 화합물을 밝은 녹색 오일로서 얻었다 (5.30 g, 88%).

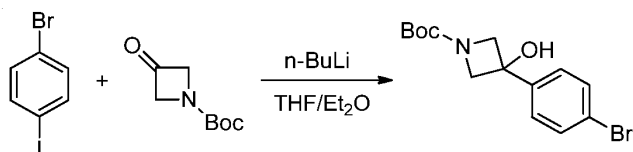


[0950]

화합물 42.4. 4-(4-클로로페닐)피페리딘. 250-mL 둥근바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (100 mL) 중 tert-부틸 4-

[0951]

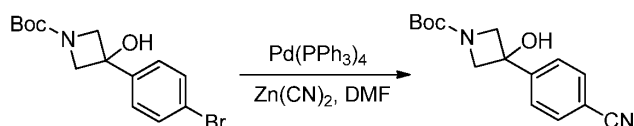
(4-클로로페닐)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 42.3, 5.00 g, 16.9 mmol)의 용액을 넣었고, 트리플루오로아세트산 (9.6 g, 84 mmol)을 추가했다. 수득한 용액을 밤새 실온에서 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 주의하여 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고 수성 중탄산나트륨을 8의 pH가 획득될 때까지 추가했다. 수득한 혼합물을 염수 (100 mL)으로 세정하고 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다 (2.30 g, 70%).



[0952]

[0953]

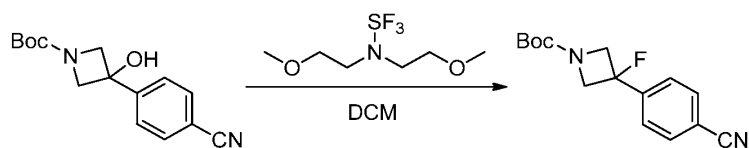
화합물 43.1. *tert*-부틸 3-(4-브로모페닐)-3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 1-L 3-목 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란/디에틸 에테르 (400/200 mL) 중 1-브로모-4-아이오도벤젠 (25.0 g, 88.4 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 -78°C 로 냉각하고 그 다음 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 37.1 mL, 92.8 mmol)을 10 분에 걸쳐 적가했다. 수득한 혼합물에 THF (100 mL) 중 *tert*-부틸 3-옥소아제티딘-1-카복실레이트 (16.6 g, 97.0 mmol)을 -78°C 에서 적가했다. 수득한 혼합물을 1.5 시간 동안 -78°C 에서 교반하고, 그 다음 물 (300 mL)로 주의하여 켄칭했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 염수 (2 x 100 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:20-1:5)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 그 다음 1:100 비의 에틸 아세테이트:PE로부터 재-결정화하여 8.0 g (28%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[0954]

[0955]

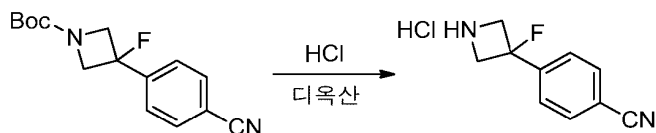
화합물 43.2. *tert*-부틸 3-(4-시아노페닐)-3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 500-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (250 mL), 아연 시아나이드 (8.7 g, 75 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.77 g, 5.00 mmol) 중 *tert*-부틸 3-(4-브로모페닐)-3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트 (화합물 43.1, 16.3 g, 49.7 mmol)의 혼합물을 넣었다. 수득한 혼합물을 15 시간 동안 100°C 에서 교반하고, 그 다음 실온으로 냉각했다. 반응을 포화된 수성 FeSO_4 (500 mL)로 켄칭하고 격렬하게 교반했다. 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고 여과물로부터의 층을 분리했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 염수 (2 x 100 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/100-1/3)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 14 g (조물질)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[0956]

[0957]

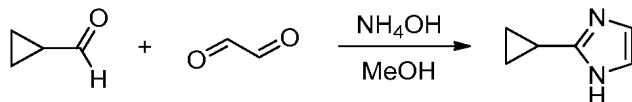
화합물 43.3. *tert*-부틸 3-(4-시아노페닐)-3-플루오로아제티딘-1-카복실레이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 250-mL 3-목 둥근바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (120 mL) 중 *tert*-부틸 3-(4-시아노페닐)-3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트 (화합물 43.2, 5.00 g, 18.2 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 -78°C 로 냉각하고 Deoxo-Fluor® (비스(2-메톡시에틸)아미노설포 트리플루오라이드) (5.99 g, 27.1 mmol)을 적가했다. 수득한 혼합물을 1.5 시간 동안 -78°C 에서 교반하고, 그 다음 중탄산나트륨 (50 mL, 1 M)로 주의하여 켄칭했다. 유기 층을 추가로 염수 (2 x 50 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/50-1/30)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 3.2 g (64%)의 표제 화합물 무색 오일로서 얻었다.



[0958]

[0959]

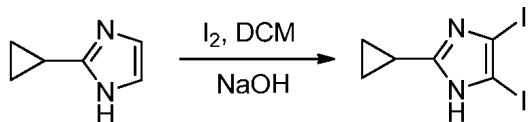
화합물 43.4. 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 디옥산 (10 mL) 및 디옥산 중 HCl (디옥산 중 4 M, 10 mL, 40 mmol) 중 *tert*-부틸 3-(4-시아노페닐)-3-플루오로아제티딘-1-카복실레이트 (화합물 43.3, 1.00 g, 3.62 mmol)의 용액을 넣었다. 수득한 혼합물을 1 시간 동안 60 °C에서 교반하고, 그 다음 냉각하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOAc (20 mL)으로 세정하고 생성물 고형물을 여과로 수집하여 522 mg (68%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 177 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.91 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.1Hz, 2H), 4.85-4.52 (m, 4H).



[0960]

[0961]

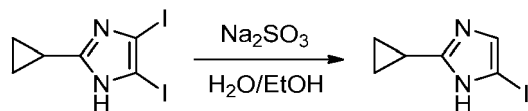
화합물 44.1. 2-사이클로프로필-1H-이미다졸. 25-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (5 mL) 중 사이클로프로판카브알데하이드 (500 mg, 7.13 mmol), 옥살알데하이드 (455 mg, 7.84 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 0 °C로 냉각하고, 그 다음 25% 수산화암모늄 (1 mL)을 적가했다. 수득한 용액을 3 시간 동안 0 °C에서 교반하고, 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔류물을 염수 (50 mL)에서 용해시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 600 mg (78%)의 표제 화합물을 밝은 갈색 고형물로서 얻었다.



[0962]

[0963]

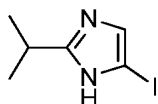
화합물 44.2. 2-사이클로프로필-4,5-다이오도-1H-이미다졸. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 수산화나트륨 (2 M, 40 mL) 중 2-사이클로프로필-1H-이미다졸 (화합물 44.1, 1.8 g, 16.6 mmol)의 용액을 넣었다. 디클로로메탄 (40 mL) 중 요오드 (8.5 g, 33.5 mmol)의 용액을 적가하고 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 수성 층을 분리하고 아세트산으로 중화하고 Na₂S₂O₃ (포화 aq.)의 부가로 켄칭했다. 고형물을 여과로 수집하여 3.8 g (63%)의 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었다.



[0964]

[0965]

화합물 44.3. 2-사이클로프로필-4-아이오도-1H-이미다졸. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, H₂O/EtOH (30/15 mL) 중 아황산나트륨 (11.3 g, 89.7 mmol)의 용액을 넣었다. 2-사이클로프로필-4,5-다이오도-1H-이미다졸 (화합물 44.2, 3.8 g, 10.6 mmol)을 부가하고 수득한 용액을 환류에서 밤새 가열했다. 반응을 냉각하고 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. 고형물을 여과로 수집하여 1.8 g (73%)의 표제 화합물을 밝은 갈색 고형물로서 얻었다.



[0966]

[0967]

화합물 45.1. 5-아이오도-2-이소프로필-1H-이미다졸. 표제 화합물을 화합물 44.3의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 2-이소프로필-1H-이미다졸을 2-사이클로프로필-1H-이미다졸 (화합물 44.1) 대신에 사용했다.

[0968]

표 1에 있는 화합물을 쉽게 이용가능한 개시 물질과 함께 표준 화학적 조작 및 절차를 사용하거나 이 원고에서 기재된 블록을 만들어서 제조했다. 이용된 절차는 각 이미다졸 (2-메틸-4-브로모 이미다졸, 화합물 44.3, 또는 화합물 45.1) 및 각 아민 (화합물 1.2, 화합물 13.4, 화합물 42.4, 화합물 5.2, 또는 화합물 43.4)을 사용하여

화합물 7의 제조에서 사용된 것과 유사했다.

[0969]

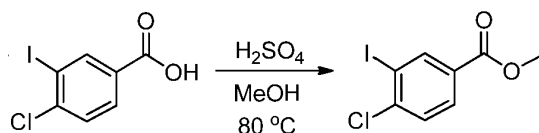
표 1

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
46	4-(1-(3-(4-클로로-2-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		419
13	4-(1-(3-(4-클로로-2-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴		437
42	(3-(4-클로로-2-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸페닐)(4-(4-클로로페닐)피페리딘-1-일)메탄론		408
44	4-(1-(3-(4-클로로-2-사이클로프로필-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		417
47	4-(1-(3-(4-클로로-2-사이클로프로필-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		445
43	4-(1-(3-(4-클로로-2-사이클로프로필-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴		435

[0970]

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
48	4-(1-(3-(4-클로로-2-사이클로프로필-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴		463
45	4-(1-(3-(4-클로로-2-이소프로필-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		419
49	4-(1-(3-(4-클로로-2-이소프로필-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		447

[0971]



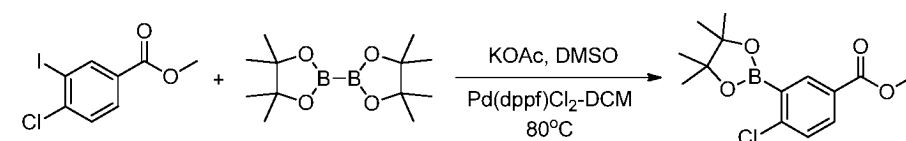
[0972]

[0973]

화합물 50.1. 메틸 4-클로로-3-아이오도-벤조에이트. 4-클로로-3-아이오도-벤조산 (5.31 g, 18.8 mmol)을 메탄올 (50 mL)에서 용해시키고 농축된 황산 (3 mL)을 주의하여 부가했다. 용액을 80 °C에서 4 시간 동안 교반하고, 그 다음 실온으로 냉각하고 휘발성 유기물을 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 및 물 (50 mL) 사이에서 분할하고 유기 층을 염수로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂; 헥산 중 0-10 % EtOAc)로 정제하여 5.32 g (95 %)의 표제 화합물을 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

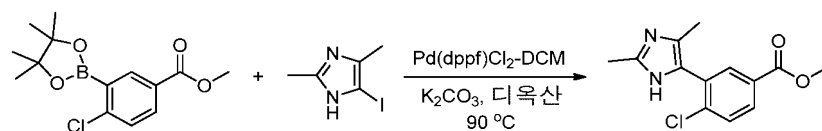
[0974]

[0975]



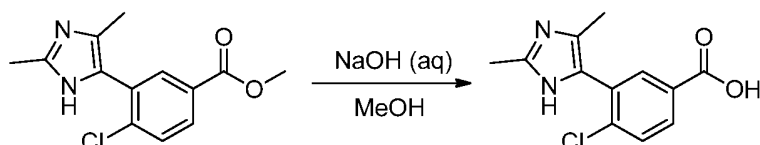
화합물 50.2. 메틸 4-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트. DMSO (40 mL) 중 메틸 4-클로로-3-아이오도-벤조에이트 (화합물 50.1, 3.85 g, 13.0 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (3.96 g, 15.6 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (531 mg, 0.65 mmol) 및 칼륨 아세테이트 (3.83 g, 39.0 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 탈기하고 그 다음 18 시간 동안 80 °C로 가열했다. 반응 혼합물을 냉각하고 그 다음 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고 순차적으로 물, 수성 HCl (1 M), 포화된 수성 NaHCO₃, 및 염수로 세정하고, 그 다음 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂; 헥산 중 0-10 % EtOAc)로 정제하여 1.92 g (49 %)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.40 (s, 12H).

[0976]



[0977]

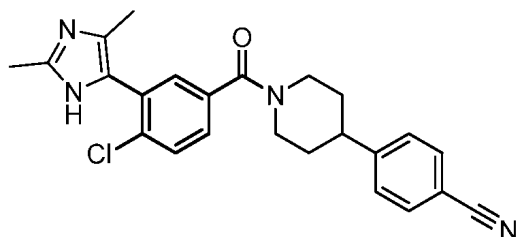
화합물 50.3. 메틸 4-클로로-3-(2,4-디메틸-1*H*-이미다졸-5-일)벤조에이트. 디옥산 (20 mL) 중 메틸 4-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 50.2, 600 mg, 2.02 mmol)에 5-아이오도-2,4-디메틸-1*H*-이미다졸 (화합물 5.5, 538 mg, 2.42 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂·DCM (165 mg, 0.20 mmol)을 부가했다. 혼합물을 아르곤으로 탈기하고 10 분 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 수성 탄산칼륨 용액 (1M, 10 mL)을 부가하고 혼합물을 90 °C에서 18 시간 동안 교반했다. 혼합물을 냉각하고 EtOAc로 희석하고, 그 다음 Celite®를 통해 여과했다. 여과물을 염수로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂; 헥산 중 0-100 % EtOAc)로 정제하여 270 mg (50 %)의 표제 화합물을 폼으로서 얻었다. *m/z* (ES⁺) 265 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.07 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).



[0978]

[0979]

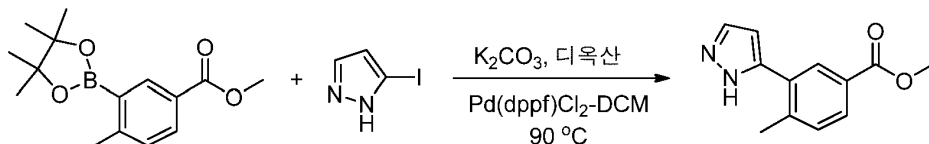
화합물 50.4. 4-클로로-3-(2,4-디메틸-1*H*-이미다졸-5-일)벤조산. 메틸 4-클로로-3-(2,4-디메틸-1*H*-이미다졸-5-일)벤조에이트 (화합물 50.3, 270 mg, 1.02 mmol)을 메탄올 (20 mL) 및 수성 NaOH (2 M, 6 mL)에서 용해시키고 그 다음 16 시간 동안 50 °C로 가열했다. 휘발성 용매를 감압 하에서 제거하고 수득한 수성 상을 수성 HCl (2 M)으로 pH 5-6으로 산성화했다. 침전된 고형물을 여과하고, 건조하여 230 mg (94%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. *m/z* (ES⁻) 249 (M-H)⁻이다.



[0980]

[0981]

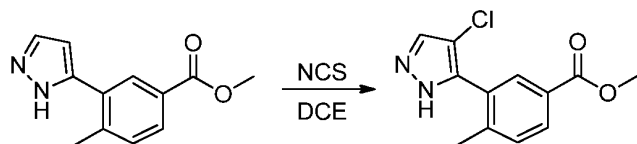
화합물 50. 4-(1-(4-클로로-3-(2,4-디메틸-1*H*-이미다졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것들과 유사한 표준 화학적 조작 및 절차를 사용하여 백색 고형물 (77 mg, 54%)로 얻었고, 단, 4-클로로-3-(2,4-디메틸-1*H*-이미다졸-5-일)벤조산 (화합물 50.4, 85 mg, 0.34 mmol)을 3-(2,4-디메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용했고 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. *m/z* (ES⁺) 419 (M+H)⁺.



[0982]

[0983]

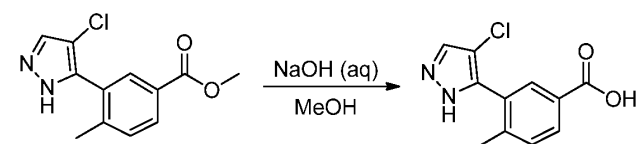
화합물 51.1. 메틸 4-메틸-3-(1*H*-피라졸-5-일)벤조에이트. 디옥산 (30 mL) 중 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4, 800 mg, 2.9 mmol)에 부 5-아이오도-1*H*-피라졸 (674 mg, 3.5 mmol), 및 Pd(dppf)Cl₂·DCM (237 mg, 0.29 mmol)을 부가했다. 혼합물을 아르곤으로 탈기하고 10 분 동안 교반하고 그 다음 수성 탄산칼륨 용액 (2 M, 8 mL)을 부가했다. 혼합물을 18 시간 동안 90 °C에서 가열하고, 그 다음 냉각하고 EtOAc로 희석하고 Celite®를 통해 여과했다. 여과물을 염수로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂; 헥산 중 0-30 % EtOAc)로 정제하여 258 mg (41 %)의 표제 화합물을 고형물로서 얻었다. *m/z* (ES⁺) 217 (M+H)⁺.



[0984]

[0985]

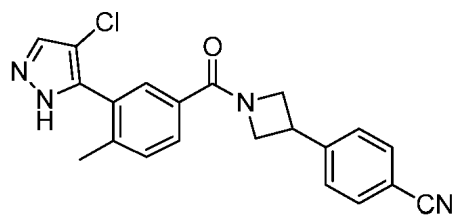
화합물 51.2. 메틸 3-(4-클로로-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 메틸 4-메틸-3-(1H-피라졸-5-일)벤조에이트 (화합물 51.1, 385 mg, 1.78 mmol)을 1,2-디클로로에탄 (60 mL)에서 용해시키고, 그 다음 N-클로로석신이미드 (250 mg, 1.87 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고 그 다음 염수로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂; 헥산 중 0-20 % EtOAc)로 정제하여 152 mg (34 %)의 표제 화합물을 오일로서 얻었다. *m/z* (ES⁺) 251 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.07 - 7.94 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).



[0986]

[0987]

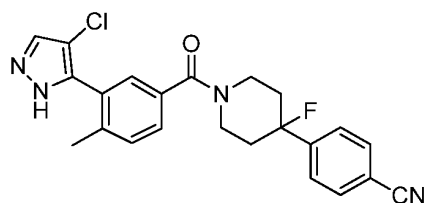
화합물 51.3. 3-(4-클로로-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조산. 메틸 3-(4-클로로-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 51.2, 133 mg, 0.53 mmol)을 수성 NaOH (2 M, 3 mL) 및 메탄올 (10 mL)의 혼합물에서 용해시켰다. 용액을 50 °C에서 16 시간 동안 가열하고 그 다음 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. 수성 HCl (2 M)을 부가하여 pH를 4-5로 조정하고, 그 다음 농축하여 150 mg의 백색 고형물을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. *m/z* (ES⁻) 235 (M-H)⁻이다.



[0988]

[0989]

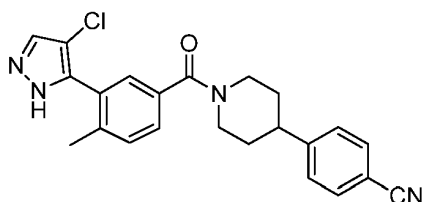
화합물 51. 4-(1-(3-(4-클로로-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것들과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 백색 고형물 (69 mg, 34%, 2 단계에 걸쳐)로서 얻었고, 단, 3-(4-클로로-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 51.3, ~0.53 mmol)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용했다. *m/z* (ES⁺) 377 (M+H)⁺.



[0990]

[0991]

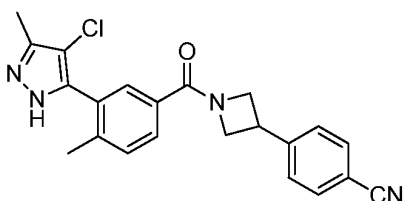
화합물 52. 4-(1-(3-(4-클로로-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(4-클로로-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 51.3)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용했고 4-(4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 13.4)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. *m/z* (ES⁺) 423 (M+H)⁺.



[0992]

[0993]

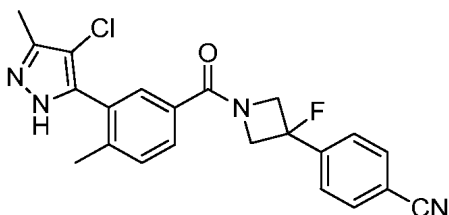
화합물 53. 4-(1-(3-(4-클로로-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(4-클로로-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 51.3)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용했고 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 405 (M+H)⁺.



[0994]

[0995]

화합물 54. 4-(1-(3-(4-클로로-3-메틸-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 51 및 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-브로모-5-메틸-1H-피라졸을 5-아이오도-1H-피라졸 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 391 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-d₄): δ 7.77-7.69 (m, 3H), 7.64-7.59 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).



[0996]

[0997]

화합물 55. 4-(1-(3-(4-클로로-3-메틸-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 51 및 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-브로모-5-메틸-1H-피라졸을 5-아이오도-1H-피라졸 대신에 사용했고 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 409 (M+H)⁺.

[0998]

표 2에서의 화합물을 화합물 51, 52, 53, 54 및 55의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다.

[0999]

표 2

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
94	4-(1-(5-(4-클로로-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴		409
136	4-(1-(5-(4-클로로-3-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		405
140	4-(1-(3-(4-클로로-3-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		419
141	4-(1-(3-(4-클로로-3-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)-4-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴		437
142	4-(1-(5-(4-클로로-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		391

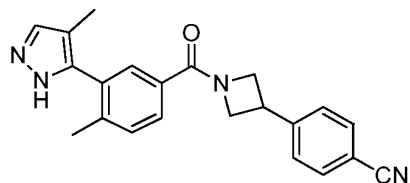
[1000]



[1001]

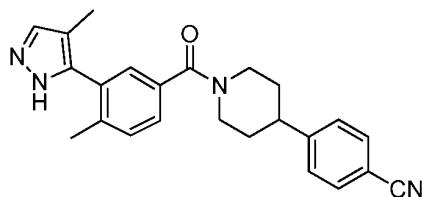
[1002]

화합물 56.1. 5-아이오도-4-메틸-1*H*-피라졸. DMF (20 mL)에서 용해된 4-메틸-1*H*-피라졸 (2.15 g, 26.1 mmol)의 용액에 *N*-아이오도석신이미드 (6.19 g, 26.1 mmol)을 부가했다. 혼합물을 RT에서 16 시간 동안 교반하고 그 다음 물로 희석하고 여과했다. 여과물을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하고, 그 다음 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂; 헥산 중 0-50 % EtOAc)로 정제하여 2.19 g (41%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES+) 209 (M+H)⁺.



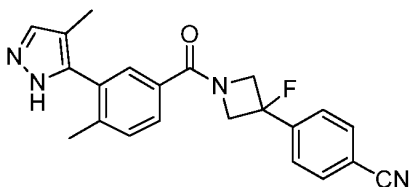
[1003]

[1004] **화합물 56.** 4-(1-(4-메틸-3-(4-메틸-1*H*-피라졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-4-메틸-1*H*-피라졸 (화합물 56.1)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1*H*-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 357 (M+H)⁺.



[1005]

[1006] **화합물 57.** 4-(1-(4-메틸-3-(4-메틸-1*H*-피라졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-4-메틸-1*H*-피라졸 (화합물 56.1)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1*H*-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했고 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 385 (M+H)⁺.



[1007]

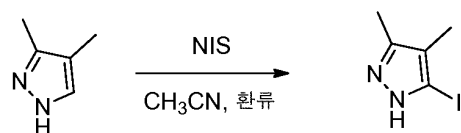
[1008] **화합물 58.** 4-(3-플루오로-1-(4-메틸-3-(4-메틸-1*H*-피라졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-4-메틸-1*H*-피라졸 (화합물 56.1)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1*H*-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했고 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 375 (M+H)⁺.

[1009] **표 3**에 있는 화합물을 화합물 51, 56, 57 및 58의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다.

[1010] 표 3

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
145	4-(1-(4-메틸-3-(1 <i>H</i> -피라졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		371
146	4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		371
147	4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴		389
148	4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		399

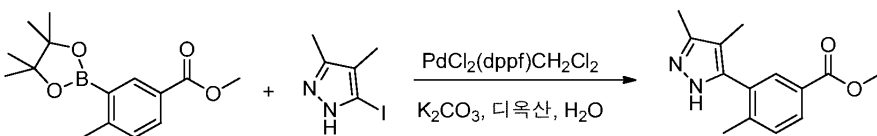
[1011]



[1012]

[1013]

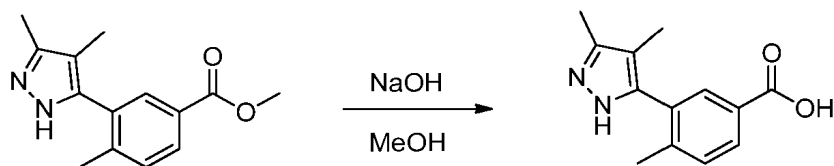
화합물 59.1. 5-아이오도-3,4-디메틸-1*H*-피라졸. NIS (5.62g, 24.9mmol)을 CH₃CN (50 mL) 중 3,4-디메틸-1*H*-피라졸 (2.0 g, 20.8 mmol)의 용액에 나누어서 추가했다. 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 가열하고, 이때, 걸쭉한 황백색 고형물이 형성되었다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 고형물을 여과하고, 차가운 CH₃CN으로 세정하고 감압 하에서 건조하여 4.32g (94%)의 표제 화합물을 황백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES+) 223 (M+H)⁺.



[1014]

[1015]

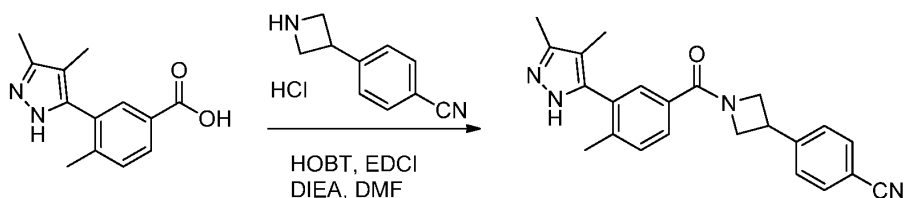
화합물 59.2. 메틸 3-(3,4-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 5.6의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-3,4-디메틸-1*H*-피라졸 (화합물 59.1)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1*H*-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했다. m/z (ES+) 245 (M+H)⁺.



[1016]

[1017]

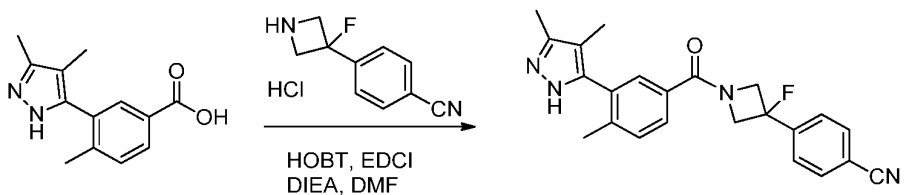
화합물 59.3. 3-(3,4-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-4-메틸벤조산. 표제 화합물을 화합물 5.7의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 3-(3,4-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 59.2)을 메틸 3-(2,4-디메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 5.6) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 231 (M+H)⁺.



[1018]

[1019]

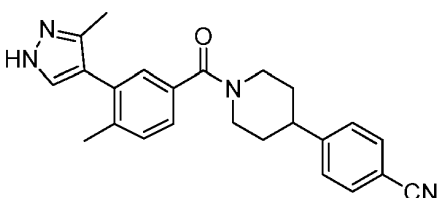
화합물 59. 4-(1-(3-(3,4-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(3,4-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 59.3)을 3-(2,4-디메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 371 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.43-12.17 (br, 1H), 7.83 (d, J =8.4Hz, 2H), 7.63 (d, J =8.4Hz, 2H), 7.60 (dd, J =8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 7.47 (d, J =1.6Hz, 1H), 7.38 (d, J =8.0Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.54-4.35 (m, 2H), 4.09-4.00 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.83 (s, 3H).



[1020]

[1021]

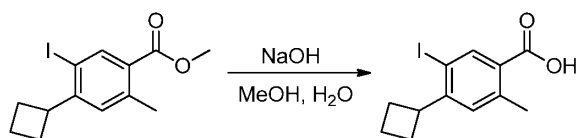
화합물 60. 4-(1-(3-(3,4-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-4-메틸벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(3,4-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 59.3) 및 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 (화합물 43.4)을 3-(2,4-디메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 및 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 각각 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 389 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.45-12.26 (br, 1H), 7.95 (d, J =8.0Hz, 2H), 7.79 (d, J =8.0Hz, 2H), 7.65 (d, J =7.2Hz, 1H), 7.52 (d, J =2.0Hz, 1H), 7.40 (d, J =8.0Hz, 1H), 4.98-4.42 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.83 (s, 3H).



[1022]

[1023]

화합물 61. 4-(1-(4-메틸-3-(5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-브로모-5-메틸-1*H*-피라졸을 5-아이오도-2,4-디메틸-1*H*-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했고 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 385 (M+H)⁺.



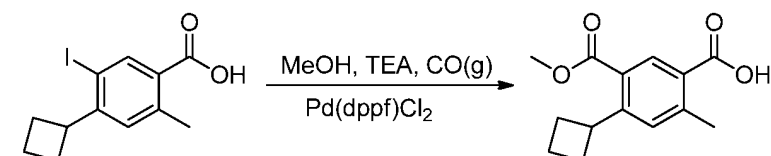
[1024]

[1025]

화합물 62.1. 4-사이클로부틸-5-아이오도-2-메틸벤조산. 메탄올 (200 mL) 중 메틸 4-사이클로부틸-5-아이오도-2-메틸벤조에이트 (화합물 6.3, 35.0 g, 106 mmol)의 용액에 0-5 °C에서 수성 수산화나트륨 (12.7 g, 100 mL 물 중 318 mmol)을 적가했다. 수득한 혼합물을 3 시간 동안 60 °C에서 교반하고, 그 다음 주위 온도로 냉각하고 휘발성 유기물을 감압 하에서 제거했다. 잔여 수성 물질의 pH를 염화수소 (수성, 2 M)로 ~4로 조정했다. 수득한 고형물을 여과로 수집하고 오븐에서 감압 하에서 건조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (31.0 g, 93%).

[1026]

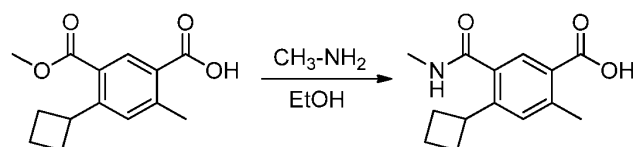
[1027]



화합물 62.2. 4-사이클로부틸-5-(메톡시카보닐)-2-메틸벤조산. 50-mL 고압 오토클레이브 반응기에, 메탄올 (20 mL) 중 4-사이클로부틸-5-아이오도-2-메틸벤조산 (화합물 62.1, 1.50 g, 4.74 mmol)의 용액을 넣었다. Pd(dppf)Cl₂ (320 mg, 0.44 mmol) 및 트리에틸아민 (1.27 mL, 9.09 mmol)을 부가하고 일산화탄소 (가스, 40 atm)을 도입했다. (주의: 고압에서 큰 독성 가스. 모든 필요한 안전성 예방조치가 수행되었다). 수득한 혼합물을 밤새 90 °C에서 교반하고, 그 다음 실온으로 냉각했다. 반응을 필요한 예방조치를 사용하여 주의하여 통기하고, 그 다음 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 물 (20 mL)에서 용해시키고 용액의 pH를 수성 HCl (1 M)로 3-4로 조정하고 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/2-1/1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (1.0 g, 85%).

[1028]

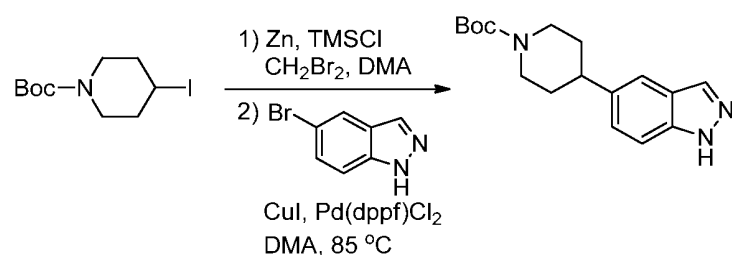
[1029]



화합물 62.3. 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(메틸카바모일)벤조산. 20-mL 밀봉된 튜브에, 4-사이클로부틸-5-(메톡시카보닐)-2-메틸벤조산 (화합물 62.2, 1.0 g, 4.0 mmol) 및 메틸아민 (에탄올 중 30%) (8 mL)을 넣었다. 수득한 용액을 블르스트 쉘드 뒤에 120 °C에서 밤새 교반하고, 그 다음 냉각하고 H₂O (20 mL)로 희석했다. 용액의 pH를 염화수소 (1 M)로 4-5로 조정하고 고형물을 여과로 수집했다. 조 생성물을 1:10의 비로 에틸 아세테이트/석유 에테르로부터 재-결정화하여 yield 표제 화합물을 황백색 고형물로서 얻었다 (500 mg, 50%).

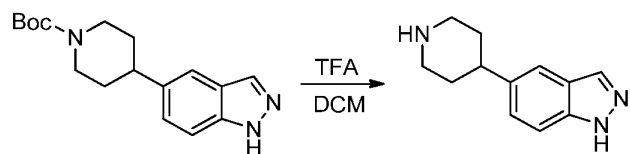
[1030]

[1031]

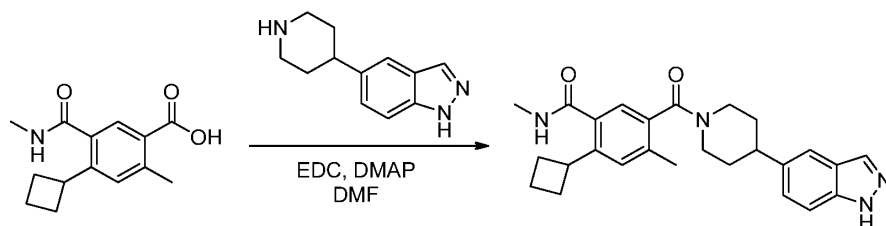


화합물 62.4. tert-부틸 4-(1H-인다졸-5-일)피페리딘-1-카복실레이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, DMA (1 mL) 중 Zn (990 mg, 15.1 mmol)의 서스펜션을 넣었다. TMSCl/1,2-디브로모에탄 (0.12 mL)의 7:5 v/v 혼합물을 65 °C 미만의 온도를 유지하는 속도로 적가하고 그 다음 혼합물을 추가 10 분 동안 교반했다. DMA (2 mL) 중 tert-부틸 4-아이오도피페리딘-1-카복실레이트 (3.17 g, 10.2 mmol)의 용액을 적가하고 40-45 °C에서 30 분 동안 교반했다. 수득한 혼합물을 DMA (1 mL) 중 5-브로모-1H-인다졸 (1.00 g, 5.08 mmol), CuI (80 mg, 0.42 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (260 mg, 0.36 mmol)의 혼합물에 50-mL 둥근바닥 플라

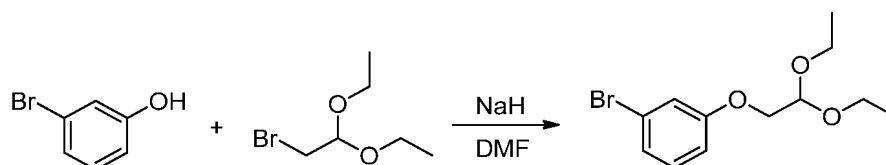
스크에서 질소 분위기 하에서 부가했다. 수득한 혼합물을 85 °C에서 밤새 교반하고, 그 다음 냉각하고 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고 염수 (3 x 20 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/5)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다 (200 mg, 12%).



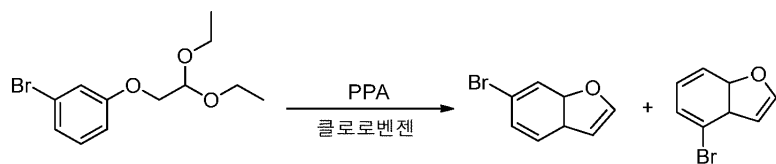
화합물 62.5. 5-(피페리딘-4-일)-1H-인다졸. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (3 mL) 및 트리플루오로 아세트산 (1 mL) 중 *tert*-부틸 4-(1H-인다졸-5-일)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 62.4, 200 mg, 0.60 mmol)의 용액을 넣었다. 수득한 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 용액의 pH를 주의하여 수성 중탄산나트륨 (aq. 포화)로 8-9로 조정했다. 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 30 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (100 mg, 75%).



화합물 62. 5-(4-(1H-인다졸-5-일)피페리딘-1-카보닐)-2-사이클로부틸-N,4-디메틸벤즈아미드. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 5-(피페리딘-4-일)-1H-인다졸 (화합물 62.5, 100 mg, 0.50 mmol)의 용액을 넣었다. EDC·HCl (192 mg, 1.00 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (122 mg, 1.00 mmol) 및 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(메틸카바모일)벤조산 (화합물 62.3, 122 mg, 0.49 mmol)을 부가하고 수득한 용액을 4 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응을 물 (20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (2 x 25 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수 (2 x 15 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트를 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 그 다음 하기 조건으로 분취-HPLC로 추가로 정제했다: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): 칼럼, SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19*150 mm; 이동상, 0.05% TFA 및 CH₃CN을 갖는 물 (7 분 내에 30% CH₃CN 최대 47%, 3 분 내에 최대 100%, 1 분 내에 30%로 떨어짐); 검출기, 물 2489, 254 & 220 nm. 순수한 화합물을 함유하는 분획을 조합하고 동결건조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (71.2 mg, 33%). *m/z* (ES⁺) 431 (M+H)⁺.



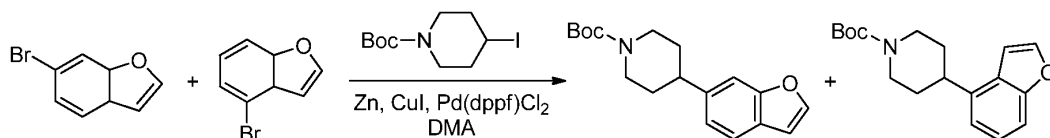
화합물 63.1. 1-브로모-3-(2,2-디에톡시에톡시)벤젠. 3-L 3 목 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (1 L) 중 3-브로모페놀 (50.00 g, 289.0 mmol)의 용액을 넣었다. 시스템을 질소로 퍼지하고 용액을 0 °C로 냉각하고, 그 다음 수소화나트륨 (60%, 12.8 g, 320 mmol)을 나누어서 부가했다. 수득한 혼합물에 2-브로모-1,1-디에톡시에탄 (53.1 mL, 345 mmol)을 0 °C에서 적가했다. 수득한 혼합물을 블라스트 쉘드 뒤에 120 °C에서 밤새 교반하고 (주의: NaH 및 DMF는 폭주 반응으로 될 수 있다. 모든 필요한 안전성 예방조치가 수행되었다). 혼합물을 실온으로 냉각하고, 그 다음 에틸 아세테이트(3 L)로 희석했다. 혼합물을 염수 (4 x 500 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/50-1/30)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다 (78.9 g, 94%).



[1038]

[1039]

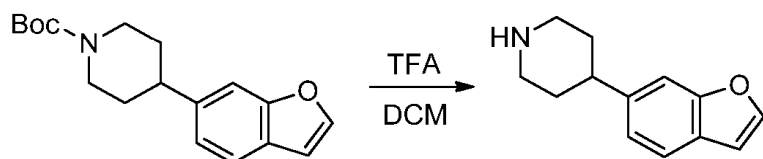
화합물 63.2 및 화합물 63.3. 6-브로모-3a,7a-디하이드로벤조푸란 및 4-브로모-3a,7a-디하이드로벤조푸란. 1-L 등근바닥 플라스크에, 클로로벤젠 (320 mL) 중 1-브로모-3-(2,2-디에톡시에톡시)벤젠 (화합물 63.1, 62.9 g, 218 mmol) 및 다인산 (157 g)의 혼합물을 주의하여 넣었다. 혼합물을 밤새 90 °C에서 교반하고, 그 다음 혼합물을 실온으로 냉각하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 주의하여 그리고 서서히 물 (200 mL)로 희석하고 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:50-1:30)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물의 혼합물을 갈색 오일로서 얻었다 (20 g, 조물질).



[1040]

[1041]

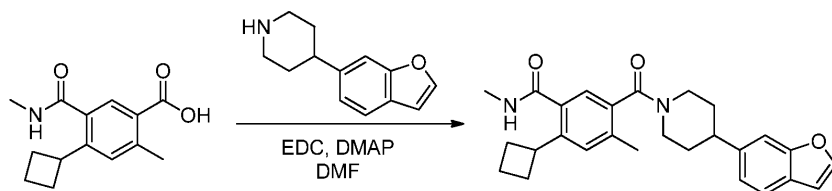
화합물 63.4 및 화합물 63.5. tert-부틸 4-(벤조푸란-6-일)피페리딘-1-카복실레이트 및 tert-부틸 4-(벤조푸란-4-일)피페리딘-1-카복실레이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 3 목 등근바닥 플라스크에, DMA (5 mL) 중 Zn (1.13 g, 17.3 mmol)의 서스펜션을 넣었다. TMSCl/1,2-디브로모에탄 (0.5 mL)의 7:5 v/v 혼합물을 65 °C 미만의 온도를 유지하면서 반응 플라스크에 적가하고 그 다음 혼합물을 추가 10 분 동안 교반했다. 이 혼합물에 교반하면서 DMA (40 mL) 중 tert-부틸 4-아이오도피페리딘-1-카복실레이트 (5.40 g, 17.4 mmol)의 용액을 적가하고 수득한 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 여과하고, DMA (30 mL) 중 6-브로모-3a,7a-디하이드로벤조푸란 (화합물 63.2) 및 4-브로모-3a,7a-디하이드로벤조푸란 (화합물 63.3) (2.83 g, 14.2 mmol), 및 CuI (274 mg, 1.44 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1.18 g, 1.6 mmol)의 혼합물에 부가했다. 수득한 혼합물을 85 °C에서 밤새 교반하고, 그 다음 실온으로 냉각했다. 고형물을 여과로 제거하고 여과물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고 염수 (3 x 80 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/30-1/20)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-(1-벤조푸란-6-일)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 63.4) 무색 오일로서 (267 mg, 6%) 및 tert-부틸 4-(1-벤조푸란-4-일)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 63.5)을 황백색 고형물로서 얻었다 (320 mg, 7%).



[1042]

[1043]

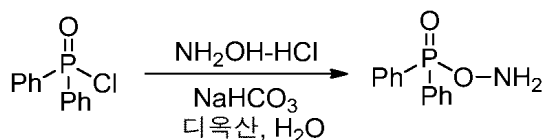
화합물 63.6. 4-(벤조푸란-6-일)피페리딘. 50-mL 등근바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (3 mL) 및 트리플루오로아세트산 (1 mL) 중 tert-부틸 4-(1-벤조푸란-6-일)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 63.4, 200 mg, 0.66 mmol)의 용액을 넣었다. 수득한 용액을 15 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 pH를 수성 수산화나트륨 (2 M)로 ~9로 주의 하여 조정했다. 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석하고 층을 분리했다. 수성 상을 디클로로메탄 (4 x 20 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다 (150 mg, 조물질).



[1044]

[1045]

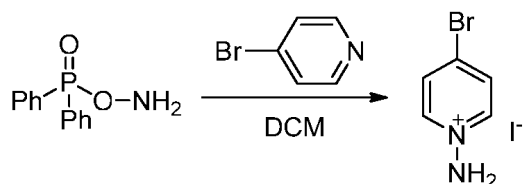
화합물 63. 5-(4-(벤조푸란-6-일)피페리딘-1-카보닐)-2-사이클로부틸-N,4-디메틸벤즈아미드. 25-mL 둥근바닥 플라스크에, N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 4-(벤조푸란-6-일)피페리딘 (화합물 63.6) (110 mg, 0.55 mmol), 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(메틸카바모일)벤조산 (화합물 62.3, 135 mg, 0.55 mmol), EDC·HCl (210 mg, 1.10 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (133.5 mg, 1.09 mmol)의 용액을 넣었다. 수득한 용액을 2 시간 동안 15 °C에서 교반하고 그 다음 EtOAc (60 mL)로 희석했다. 수득한 혼합물을 수성 포화된 NH₄Cl (2 x 20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 조 생성물 (110 mg)을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): 칼럼, SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19*150 mm; 이동상, 0.05% TFA 및 CH₃CN을 갖는 물 (9 분 내에 51.0% CH₃CN 최대 60.0%, 5 분 내에 최대 100.0%, 1 분 내에 51.0%로 떨어짐); 검출기, 물 2489, 254 & 220 nm. 순수한 화합물을 함유하는 분획을 조합하고 동결건조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (46.0 mg, 20%). *m/z* (ES⁺) 431 (M+H)⁺.



[1046]

[1047]

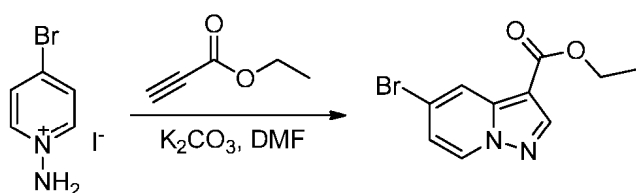
화합물 64.1. (아미노옥시)디페닐포스핀 옥사이드. 500-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, H₂O/디옥산 (90/45 mL) 중 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (30.0 g, 432 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 0-5 °C로 냉각하고, 그 다음 중탄산나트륨 (36.5 g, 434 mmol)을 10 분에 걸쳐 나누어서 부가하고 혼합물을 0-5 °C에서 30 분 동안 교반했다. 디옥산 (45 mL) 중 디페닐포스포노일 클로라이드 (41.0 g, 173 mmol)의 용액을 0-5 °C에서 30 분에 걸쳐 적가하고, 그 다음 수득한 혼합물을 추가 2 시간 동안 주위 온도에서 교반했다. 수득한 고형물을 여과로 수집하고 물 (200 mL), NaOH (0.25 M, 200 mL) 및 PE (200 mL)으로 세정했다. 생성물을 건조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (20 g, 조물질).



[1048]

[1049]

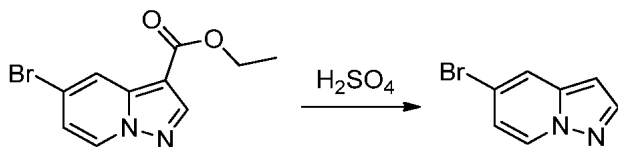
화합물 64.2. 1-아미노-4-브로모피리딘-1-이온 아이오다이드. 250-mL 둥근바닥 플라스크에, 물 (50 mL) 중 4-브로모피리딘 하이드로클로라이드 (13.8 g, 71.0 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 0-5 °C로 냉각하고 그 다음 중탄산나트륨 (12.0 g, 141mmol)을 10 분에 걸쳐 나누어서 부가하고 혼합물을 t 0-5 °C에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 DCM (4 x 50 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 염수 (50 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과했다. 여과물을 500-mL 둥근바닥 플라스크에 넣었고, 그 다음 질소의 불활성 분위기로 퍼지하고 유지했다. (아미노옥시)디페닐포스핀 옥사이드 (화합물 64.1, 20 g, ~70% 순도, 60 mmol)을 부가하고 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 반응을 수성 HI (8 mL, 45%)로 주의하여 켜고 30 분 동안 교반했다. 고형물을 여과로 수집하고, DCM (200 mL) 및 hexan (200 mL)로 세정하여 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었다 (15 g, 조물질).



[1050]

[1051]

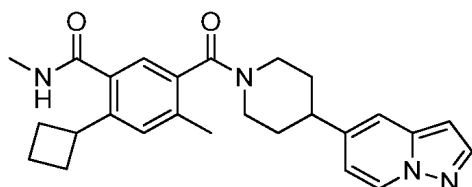
화합물 64.3. 에틸 5-브로모피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카복실레이트. 250-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (80 mL) 1-아미노-4-브로모피리딘-1-이온 아이오다이드 (화합물 **64.2**, 15 g, ~50% 순도, 24.9 mmol)의 용액을 넣었다. 탄산칼륨 (10.6 g, 76.7 mmol)을 나누어서 부가하고 그 다음 에틸 프로피올레이트 (11.7 mL, 115 mmol)을 10 분에 걸쳐 적가했다. 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 EtOAc (300 mL) 및 물 (100 mL)로 희석했다. 고형물을 여과로 제거하고 유기 층을 염수 (3 x 50 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었다 (300 mg, 6%).



[1052]

[1053]

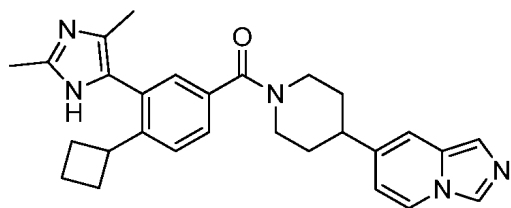
화합물 64.4. 5-브로모피라졸로[1,5-*a*]피리딘. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 에틸 5-브로모피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카복실레이트 (화합물 **64.3**, 100 mg, 0.37 mmol)을 넣었다. 황산 (50%, 4 mL)을 주의하여 나누어서 실온에서 부가하고, 그 다음 수득한 용액을 밤새 80 °C에서 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 용액의 pH를 주의하여 수성 수산화나트륨 (5 M)로 8-9로 조정하고 그 다음 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수 (20 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었다 (40 mg, 55%).



[1054]

[1055]

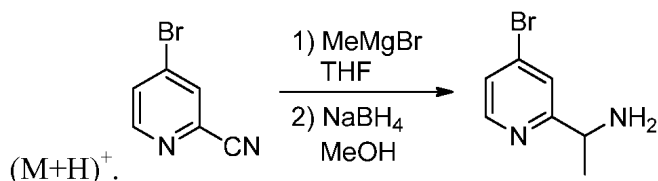
화합물 64. 2-사이클로부틸-*N*,4-디메틸-5-(4-(피라졸로[1,5-*a*]피리딘-5-일)피페리딘-1-카보닐)벤즈아미드. 표제 화합물을 화합물 **62**의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-브로모피라졸로[1,5-*a*]피리딘 (화합물 **64.4**)을 5-브로모-1*H*-인다졸 대신에 사용하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. *m/z* (ES⁺) 431 (M+H)⁺.



[1056]

[1057]

화합물 65. (4-사이클로부틸-3-(2,4-디메틸-1*H*-이미다졸-5-일)페닐)(4-(이미다조[1,5-*a*]피리딘-7-일)피페리딘-1-일)메탄올. 표제 화합물을 화합물 **1**의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-사이클로부틸-3-아이오도벤조산 (화합물 **9.3**)을 5-아이오도-2,4-디메틸벤조산 (화합물 **1.3**) 대신에 사용했고 7-(피페리딘-4-일)이미다조[1,5-*a*]피리딘 하이드로클로라이드 (화합물 **39.5**)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 **1.2**) 대신에 사용하여 표제 화합물을 얻었다. *m/z* (ES⁺) 454 (M+H)⁺.

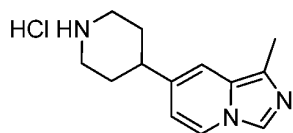


[1058]

[1059]

화합물 66.1. 1-(4-브로모피리딘-2-일)에탄아민. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 500-mL 3-목 둥근바닥 플라스크에, THF (100 mL) 중 메틸마그네슘 브로마이드 (THF 중 3 M) (63.4 mL, 190 mmol)의 용액을

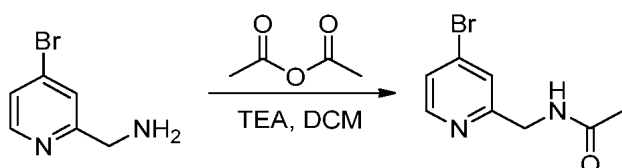
넣었다. THF (40 mL) 중 4-브로모피리딘-2-카보니트릴 (11.6 g, 63.4 mmol; 특허 US 2009/0239876 A1, 실시예 2)의 용액을 실온에서 40 분에 걸쳐 적가했다. 메탄올 (40 mL)을 그 다음 적가하고 그 다음 나트륨 보로하이드라이드 (11.8 g, 312 mmol)을 몇 개의 배치로 나누어서 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석했다. 혼합물의 pH를 수성 수산화나트륨 (1 M)로 9로 조정하고 고형물을 여과로 제거했다. 여과물을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 10.3 g (조물질)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.



[1060]

[1061]

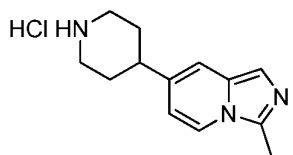
화합물 66.2. 1-메틸-7-(피페리딘-4-일)이미다조[1,5-a]피리딘 하이드로클로라이드. 표제 화합물을 화합물 39.5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 1-(4-브로모피리딘-2-일)에탄아민 (화합물 66.1)을 (4-브로모피리딘-2-일)메탄아민 (화합물 39.1) 대신에 사용했다.



[1062]

[1063]

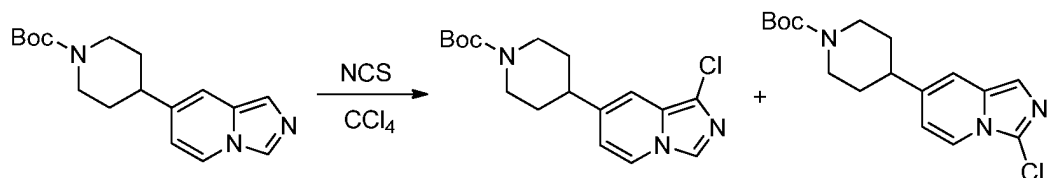
화합물 67.1. N-((4-브로모피리딘-2-일)메틸)아세트아미드. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 500-mL 둥근바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (160 mL) 중 (4-브로모피리딘-2-일)메탄아민 (화합물 39.1, 4.5 g, 24.1 mmol)의 용액을 넣었다. 트리에틸아민 (6.72 mL, 48.2 mmol) 및 아세트산 무수물 (2.29 mL, 24.2 mmol)을 주의하여 부가하고 수득한 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반했다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고 잔류물을 물 (200 mL)로 서서히 켄칭했다. 용액의 pH를 수성 탄산나트륨 (3 M)로 9-12로 서서히 조정하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 60 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (100:1-10:1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 4.0 g (73%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.



[1064]

[1065]

화합물 67.2. 3-메틸-7-(피페리딘-4-일)이미다조[1,5-a]피리딘 하이드로클로라이드. 표제 화합물을 화합물 39.5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, N-((4-브로모피리딘-2-일)메틸)아세트아미드 (화합물 67.1)을 N-((4-브로모피리딘-2-일)메틸)포름아미드 (화합물 39.2) 대신에 사용했다.

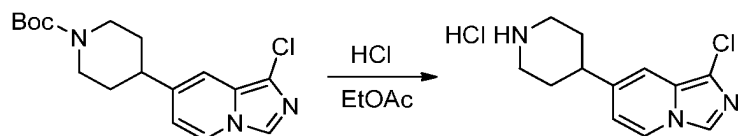


[1066]

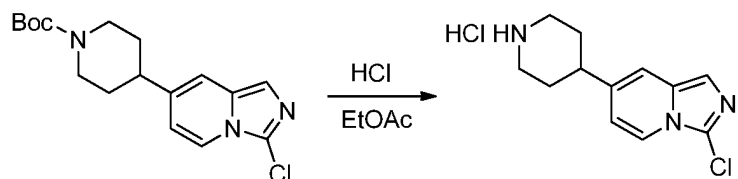
[1067]

화합물 68.1 및 화합물 68.2. tert-부틸 4-(1-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-일)피페리딘-1-카복실레이트 및 tert-부틸 4-(3-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-일)피페리딘-1-카복실레이트. 25-mL 둥근바닥 플라스크에, CCl₄ (3 mL) 중 tert-부틸 4-(이미다조[1,5-a]피리딘-7-일)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 39.4, 170 mg, 0.56 mmol)의 용액을 넣었다. N-클로로석신이미드 (75 mg, 0.56 mmol)을 부가하고 수득한 혼합물을 5 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 EtOAc(30 mL)로 희석하고 염수 (3 x 20 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/1)를 갖는 분취 TLC로 정제하여 45 mg

(24%)의 *tert*-부틸 4-(1-클로로이미다조[1,5-*a*]피리딘-7-일)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 68.1)을 황색 고형물로서 얻었고 64 mg (34%)의 *tert*-부틸 4-(3-클로로이미다조[1,5-*a*]피리딘-7-일)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 68.2)을 황색 고형물로서 얻었다.



화합물 68.3. 1-클로로-7-(피페리딘-4-일)이미다조[1,5-*a*]피리딘 하이드로클로라이드. 표제 화합물을 화합물 1.2의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, *tert*-부틸 4-(1-클로로이미다조[1,5-*a*]피리딘-7-일)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 68.1)을 대신에 사용하여 *tert*-부틸 4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 1.1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다.



화합물 71.1. 3-클로로-7-(피페리딘-4-일)이미다조[1,5-*a*]피리딘 하이드로클로라이드. 표제 화합물을 화합물 1.2의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, *tert*-부틸 4-(3-클로로이미다조[1,5-*a*]피리딘-7-일)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 68.2)을 대신에 사용하여 *tert*-부틸 4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 1.1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다.

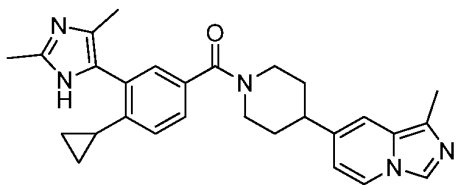
표 4에 있는 화합물을, 쉽게 이용가능한 개시 물질과 함께 표준 화학적 조작 및 절차를 사용하거나 이 원고에서 기재된 블록을 만들어서 제조했다. 이용된 절차는, 5-(2,4-디메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 1.8) 및 각 아민 (화합물 5.2, 화합물 39.5, 화합물 66.2, 화합물 67.2, 화합물 68.3, 또는 화합물 71.1)을 사용하여 화합물 1의 제조에서 사용된 것과 유사했다.

[1073]

표 4

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
69	4-(1-(5-(2,4-디메틸-1 <i>H</i> -이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		385
70	(5-(2,4-디메틸-1 <i>H</i> -이미다졸-5-일)-2,4-디메틸페닐)(4-(이미다조[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일)피페리딘-1-일)메타논		428
66	(5-(2,4-디메틸-1 <i>H</i> -이미다졸-5-일)-2,4-디메틸페닐)(4-(1-메틸이미다조[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일)피페리딘-1-일)메타논		442
67	(5-(2,4-디메틸-1 <i>H</i> -이미다졸-5-일)-2,4-디메틸페닐)(4-(3-메틸이미다조[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일)피페리딘-1-일)메타논		442
68	(4-(1-클로로이미다조[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일)피페리딘-1-일)(5-(2,4-디메틸-1 <i>H</i> -이미다졸-5-일)-2,4-디메틸페닐)메타논		462
71	(4-(3-클로로이미다조[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일)피페리딘-1-일)(5-(2,4-디메틸-1 <i>H</i> -이미다졸-5-일)-2,4-디메틸페닐)메타논		462

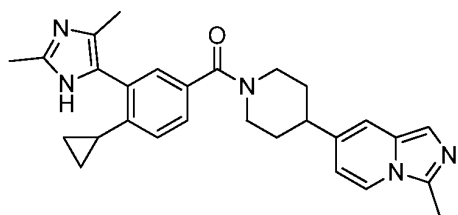
[1074]



[1075]

[1076]

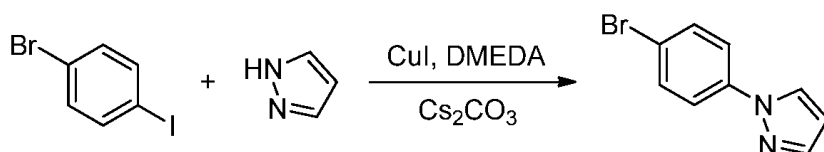
화합물 72. (4-사이클로프로필-3-(2,4-디메틸-1*H*-이미다졸-5-일)페닐)(4-(1-메틸이미다조[1,5-*a*]피리딘-7-일)피페리딘-1-일)메타논. 표제 화합물을 화합물 1의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-사이클로프로필-3-프로피오닐벤조에이트 (화합물 10.7)을 메틸 2,4-디메틸-5-프로피오닐벤조에이트 (화합물 1.5) 대신에 사용했고 1-메틸-7-(피페리딘-4-일)이미다조[1,5-*a*]피리딘 하이드로클로라이드 (화합물 66.2)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했다. m/z (ES+) 454 (M+H)⁺.



[1077]

[1078]

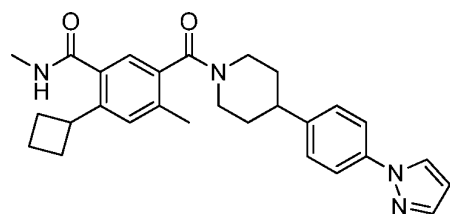
화합물 73. (4-(4-사이클로프로필-3-(2,4-디메틸-1*H*-이미다졸-5-일)페닐)(4-(3-메틸이미다조[1,5-*a*]피리딘-7-일)피페리딘-1-일)메탄논. 표제 화합물을 화합물 1의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-사이클로프로필-3-프로피오닐벤조에이트 (화합물 10.7)을 메틸 2,4-디메틸-5-프로피오닐벤조에이트 (화합물 1.5) 대신에 사용했고 3-메틸-7-(피페리딘-4-일)이미다조[1,5-*a*]피리딘 하이드로클로라이드 (화합물 67.2)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 454 (M+H)⁺.



[1079]

[1080]

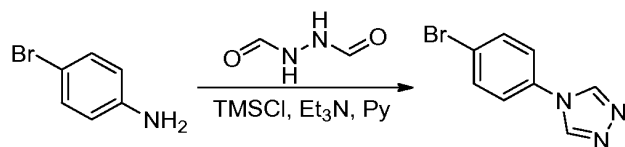
화합물 74.1. 1-(4-브로모페닐)-1*H*-피라졸. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 1-브로모-4-아이오도벤젠 (2.82 g, 9.97 mmol), 1*H*-피라졸 (680 mg, 9.99 mmol), CuI (380 mg, 2.00 mmol), DMEDA (430 μ L, 4.00 mmol, 0.40 당량), Cs₂CO₃ (6.52 g, 20.00 mmol) 및 CH₃CN (40 mL)의 혼합물을 넣었다. 수득한 혼합물을 밤새 82 °C에서 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 고형물을 여과로 제거하고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:12)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (2.1 g, 94%).



[1081]

[1082]

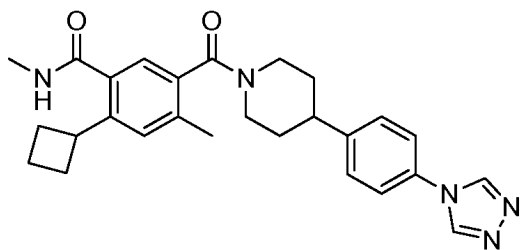
화합물 74. 5-(4-(4-(1*H*-피라졸-1-일)페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-사이클로부틸-*N*,4-디메틸벤즈아미드. 표제 화합물을 화합물 62의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 1-(4-브로모페닐)-1*H*-피라졸 (화합물 74.1)을 5-브로모-1*H*-인다졸 대신에 사용하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 457 (M+H)⁺.



[1083]

[1084]

화합물 75.1. 4-(4-브로모페닐)-4*H*-1,2,4-트리아졸. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 피리딘 (40 mL) 중 4-브로모아닐린 (1.71 g, 9.94 mmol), *N*'-포르밀포르모하이드라자이드 (2.64 g, 30.0 mmol), 및 트리에틸아민 (9.74 mL, 69.9 mmol, 7.00 당량)의 용액을 넣었다. 클로로트리메틸실란 (19.2 mL, 151 mmol)을 적가하고 수득한 용액을 18 시간 동안 100 °C에서 교반하고, 그 다음 실온으로 냉각했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔류물을 염수 (50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (6 x 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에테르 (30 mL)으로 세정하고 고형물을 여과로 수집하여 표제 화합물을 핑크색 고형물로서 얻었다 (1.6 g, 72%).



[1085]

[1086]

화합물 75. 5-(4-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-사이클로부틸-N,4-디메틸벤즈아미드. 표제 화합물을 화합물 62의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(4-브로모페닐)-4H-1,2,4-트리아졸 (화합물 75.1)을 대신에 사용하여 5-브로모-1H-인다졸 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 458 (M+H)⁺.

[1087]

[1088]

화합물 76.1. ((4-브로모페닐)에틸닐)트리메틸실란. 질소의 불활성 분위기로 유지된 100-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란/TEA(9:1) (30 mL) 중 1-브로모-4-아이오도벤젠 (1.00 g, 3.53 mmol)의 용액을 넣었다. PdCl₂(PPh₃)₂ (50 mg, 0.07 mmol), CuI (13.4 mg, 0.07 mmol), 및 에틸닐트리메틸실란 (748 μL, 5.29 mmol)을 부가하고 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 물 (50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 석유 에테르를 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다 (0.83 g, 93%).

[1089]

[1090]

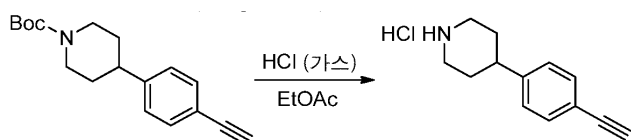
화합물 76.2. *tert*-부틸 4-(4-((트리메틸실릴)에틸닐)페닐)피페리딘-1-카복실레이트. 표제 화합물을 화합물 62.4의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, ((4-브로모페닐)에틸닐)트리메틸실란 (화합물 76.1, 850 mg, 3.36 mmol)을 5-브로모-1H-인다졸 대신에 사용하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (0.80 g, 67%).

[1091]

[1092]

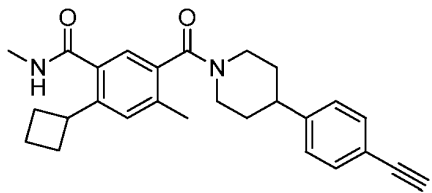
화합물 76.3. *tert*-부틸 4-(4-에틸닐페닐)피페리딘-1-카복실레이트. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (20 mL) 중 *tert*-부틸 4-(4-((트리메틸실릴)에틸닐)페닐)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 76.2, 1.34 g, 3.75 mmol)의 용액을 넣었다. 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (1.95 g, 7.47 mmol)을 부가하고 수득한 용액을 10 분 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출했다. 유기 층을 조합하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다 (1.0 g, 조물질).

[1093]



[1094]

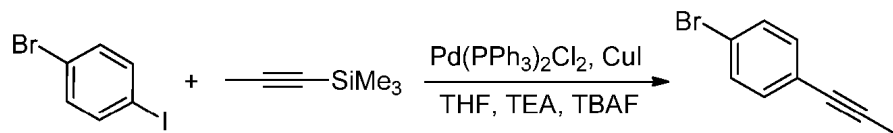
화합물 76.4. 4-(4-에티닐페닐)피페리딘 하이드로클로라이드. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 에틸 아세테이트 (20 mL) 중 *tert*-부틸 4-(4-에티닐페닐)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 76.3, 1.0 g, 3.5 mmol)의 용액을 넣었다. 염화수소 (g)을 용액에 거품을 일으켜서 도입했고 수득한 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반했다. 형성된 고형물을 여과로 수집하고 헥산 (3 x 10 mL)으로 세정하여 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었다 (630 mg, 81%).



[1095]

[1096]

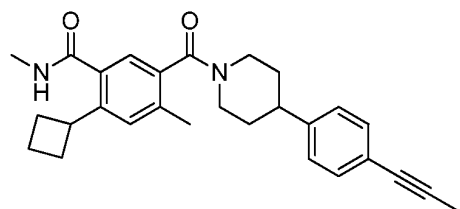
화합물 76. 2-사이클로부틸-5-(4-(4-에티닐페닐)피페리딘-1-카보닐)-N,4-디메틸벤즈아미드. 표제 화합물을 화합물 62의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(4-에티닐페닐)피페리딘 하이드로클로라이드 (화합물 76.4, 178 mg, 0.81 mmol)을 5-(피페리딘-4-일)-1H-인다졸 (화합물 62.5) 대신에 사용하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (20.1 mg, 12%). m/z (ES+) 415 (M+H)⁺.



[1097]

[1098]

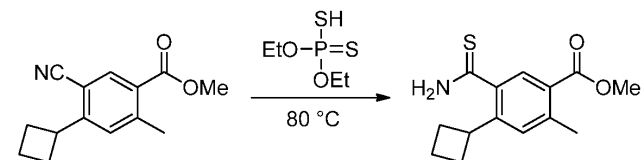
화합물 77.1. 1-브로모-4-(프로프-1-인-1-일)벤젠. 질소의 불활성 분위기와 함께 유지된 250-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 1-브로모-4-아이오도벤젠 (2.00 g, 7.07 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (99.2 mg, 0.14 mmol), CuI (26.8 mg, 0.14 mmol), 트리메틸(프로프-1-인-1-일)실란 (2.08 mL, 14.1 mmol) 및 테트라하이드로푸란/TEA(9:1) (100 mL)을 넣었다. 교반을 개시하고 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (3.69 g, 14.1 mmol)을 혼합물에 빠르게 부가했다. 수득한 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 물 (100 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 석유 에테르를 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다 (1.0 g, 73%).



[1099]

[1100]

화합물 77. 2-사이클로부틸-N,4-디메틸-5-(4-(4-(프로프-1-인-1-일)페닐)피페리딘-1-카보닐)벤즈아미드. 표제 화합물을 화합물 62의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 1-브로모-4-(프로프-1-인-1-일)벤젠 (화합물 77.1)을 5-브로모-1H-인다졸 대신에 사용하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES+) 429 (M+H)⁺.

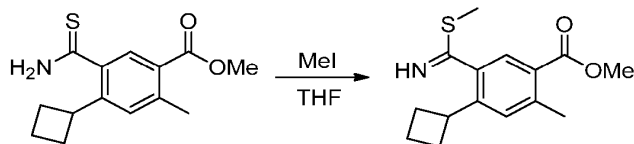


[1101]

[1102]

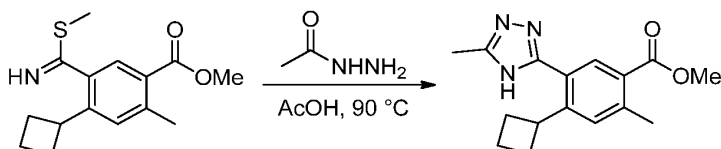
화합물 78.1. 메틸 5-카바모티오일-4-사이클로부틸-2-메틸벤조에이트. 둥근바닥 플라스크에 메틸 5-시아노-4-사이클로부틸-2-메틸벤조에이트 (화합물 6.4, 3.63 g, 0.015 mol), 0,0'-디에틸 디티오포스페이트 (10 mL) 및 물 (1 mL)을 부가했다. 반응 혼합물을 3 주 동안 80 °C로 가열하고 (주의: 유의미한 가스 방출이 일어난다 - 본원에서 기재되니 이것 및 모든 다른 반응은 잘 환기된 가스배출 후드에서 수행되어야 한다). 실온으로 냉각한 후,

반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)와 물 (50 mL) 사이에서 분할했다. 유기 층을 포화된 수성 NaHCO_3 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 연속하여 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 80/20 내지 50/50)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고형물 (3.06 g, 78% 수율)로서 얻었다. m/z (ES^+) 264 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H).



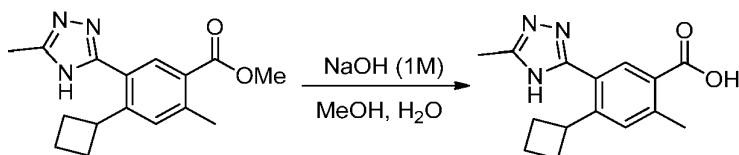
[1103]

화합물 78.2. 메틸 4-사이클로부틸-5-(이미노(메틸티오)메틸)-2-메틸벤조에이트. 둥근바닥 플라스크에 THF (10 mL) 중 메틸 5-카바모티오일-4-사이클로부틸-2-메틸벤조에이트 (화합물 78.1, 861 mg, 3.27 mmol)의 용액을 부가했다. 아이오도메탄 (400 μL , 6.42 mmol)을 적가하고 반응 혼합물을 실온에서 7 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 대 에틸 아세테이트/메탄올 = 95/5)로 정제하여 표제 화합물을 황색을 띠는 오일 (807 mg, 89% 수율)로서 얻었다. m/z (ES^+) 278 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.67 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H).



[1105]

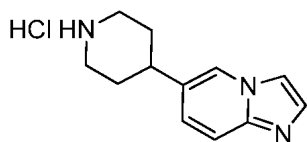
화합물 78.3. 메틸 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조에이트. 둥근바닥 플라스크에 아세트산 (6 mL) 중 메틸 4-사이클로부틸-5-(이미노(메틸티오)메틸)-2-메틸벤조에이트 (화합물 78.2, 556 mg, 2.00 mmol) 및 아세트하이드라자이드 (223 mg, 3.00 mol)을 부가했다. 혼합물을 90 °C에서 3 시간 동안 가열하고, 그 다음 실온으로 냉각했다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)과 에틸 아세테이트 (50 mL) 사이에서 분할하고 유기 층을 염수 (2 x 50 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 50/50 내지 30/70)로 정제하여 화합물을 백색 고형물 (243 mg, 43% 수율)로서 얻었다. m/z (ES^+) 286 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.23 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.24 - 4.05 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.23-2.20 (m, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 1.71 (m, 1H).



[1107]

화합물 78.4. 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산. 메탄올 (5 mL) 중 메틸 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조에이트 (화합물 78.3, 240 mg, 0.842 mmol)의 용액에 수성 NaOH (6 mL, 1 M)을 부가했다. 수득한 혼합물을 50 °C로 6 시간 동안 가열하고, 그 다음 주위 온도로 냉각하고 수성 1 M HCl로 pH 2로 산성화하고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (260 mg, 정량적). m/z (ES^+) 272 ($\text{M}+\text{H}^+$).

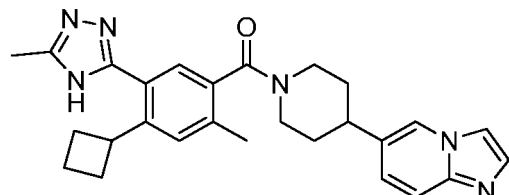
[1108]



[1109]

[1110]

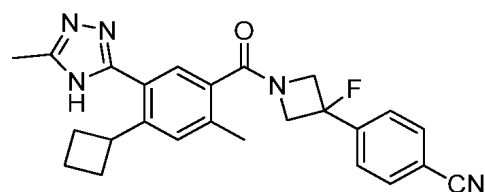
화합물 78.5. 6-(피페리딘-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘 하이드로클로라이드. 표제 화합물을 화합물 1.2의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 6-브로모이미다조[1,2-*a*]피리딘 (500 mg)을 4-브로모벤조니트릴 대신에 사용하여 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었다 (400 mg, 66%, 2 단계에 걸쳐).



[1111]

[1112]

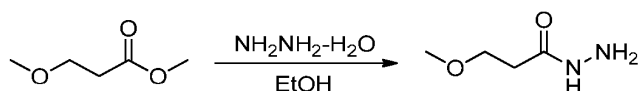
화합물 78. (4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)(4-(이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피페리딘-1-일)메탄올. 표제 화합물을 화합물 62의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산 (화합물 78.4, 100 mg)을 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(메틸카바모일)벤조산 (화합물 62.3) 대신에 사용하고 6-(피페리딘-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘 하이드로클로라이드 (화합물 78.5, 88 mg)을 5-(피페리딘-4-일)-1*H*-인다졸 (화합물 62.5) 대신에 사용했다. 표제 화합물을 수득된을 백색 고형물로서 얻었다 (35.6 mg, 21%). m/z (ES⁺) 455 (M+H)⁺.



[1113]

[1114]

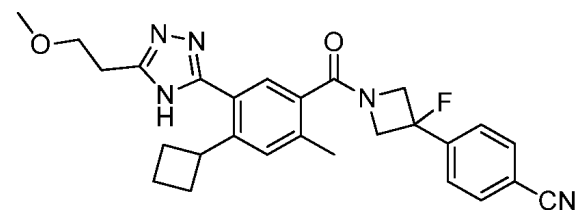
화합물 79. 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 62의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조산 (화합물 78.4)을 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(메틸카바모일)벤조산 (화합물 62.3) 대신에 사용하고 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 5-(피페리딘-4-일)-1*H*-인다졸 (화합물 62.5) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 430 (M+H)⁺.



[1115]

[1116]

화합물 80.1. 3-메톡시프로판하이드라자이드. 500-mL 둥근바닥 플라스크에, 에탄올 (100 mL) 및 하이드라진 수화물 (24.7 mL, 507 mmol) 중 메틸 3-메톡시프로파노에이트 (30.0 g, 254 mmol)의 용액을 넣었다. 수득한 용액을 밤새 80 °C에서 교반하고, 그 다음 냉각하고 감압 하에서 농축하여 26.3 g (88%, 조물질)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다.

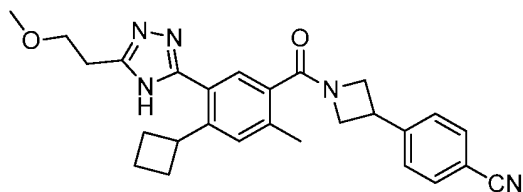


[1117]

[1118]

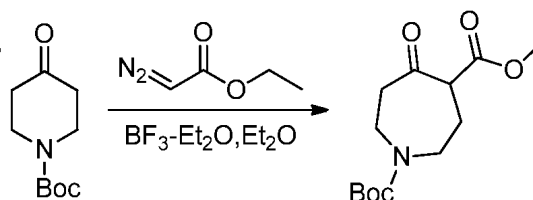
화합물 80. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)-3-플루오로아제

티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 78의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-메톡시프로판하이드라자이드 (화합물 80.1)을 아세트하이드라자이드 대신에 사용하고 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 6-(피페리딘-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘 하이드로클로라이드 (화합물 78.5) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 474 (M+H)⁺.



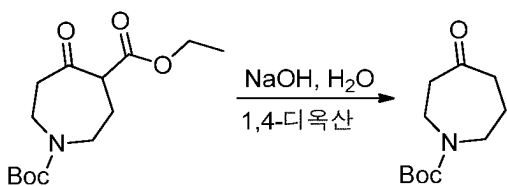
[1119]

화합물 81. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-(2-메톡시에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 78의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-메톡시프로판하이드라자이드 (화합물 80.1)을 아세트하이드라자이드 대신에 사용하고 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2)을 6-(피페리딘-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘 하이드로클로라이드 (화합물 78.5) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 456 (M+H)⁺.



[1121]

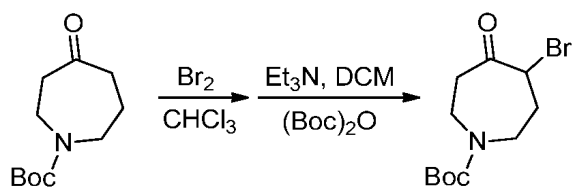
화합물 82.1. 1-tert-부틸 4-에틸 5-옥소아제판-1,4-디카복실레이트. 디에틸에테르 (60 mL) 중 *tert*-부틸 4-옥소피페리딘-1-카복실레이트 (20.0 g, 100 mmol)의 용액에 질소 하에서 -30 °C에서 에테르 (20 mL) 중 BF₃·Et₂O (16.0 mL, 130 mmol)의 용액을 적가했다. 30 분 동안 -30 °C에서 교반한 후, 에테르 (20 mL) 중 에틸 2-디아조아세테이트 (16.0 g, 140 mmol)의 용액을 반응에 -30 °C에서 적가했다. 수득한 용액을 1 시간 동안 -30 °C에서 교반하고, 그 다음 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응을 30% 수성 탄산칼륨 (100 mL)로 주의하여 켄칭하고 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 250 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수 (2 x 50 mL)으로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/10)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 19 g (66%)의 표제 화합물을 밝은 황색으로서 얻었다.



[1123]

화합물 82.2. tert-부틸 4-옥소아제판-1-카복실레이트. 1,4-디옥산 (190 mL) 중 1-*tert*-부틸 4-에틸 5-옥소아제판-1,4-디카복실레이트 (화합물 82.1, 19.0 g, 66.6 mmol)의 용액에 물 (100 mL) 중 수산화나트륨 (4.00 g, 100 mmol)의 용액을 적가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음 pH를 염화수소 (aq. 3 M)로 4-5로 조정하고 수득한 용액을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수 (2 x 10 mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 조 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:3)을 용출물로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 11 g (77%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.

[1124]



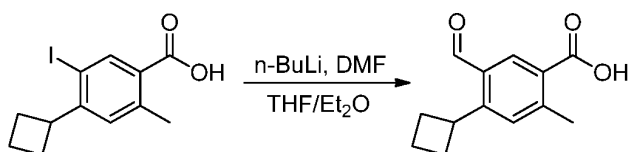
[1125]

[1126]

화합물 82.3. *tert*-부틸 4-브로모-5-옥소아제판-1-카복실레이트. 클로로포름 (220 mL) 중 *tert*-부틸 4-옥소아제판-1-카복실레이트 (화합물 82.2, 11.0 g, 51.6 mmol)의 용액에 0 °C에서 클로로포름 (110 mL) 중 브롬 (3.98 mL, 77.6 mmol)의 용액을 적가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음 형성된 고형물을 여과로 수집하고 디클로로메탄 (200 mL)에서 용해시켰다. 트리에틸아민 (16.8 mL, 121 mmol) 및 (Boc)₂O (8.70 g, 40.3 mmol)을 0 °C에서 혼합물에 부가하고 수득한 용액을 3 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 조 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10)을 용출물로서 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 4.0 g (27%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.

[1127]

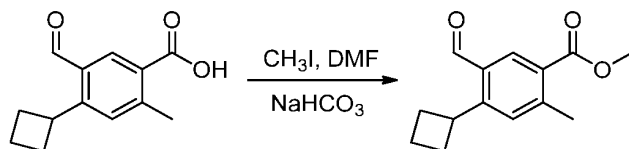
[1128]



화합물 82.4. 4-사이클로부틸-5-포르밀-2-메틸벤조산. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 3 목 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 및 Et₂O (50mL/50 mL)의 용매 혼합물 중 4-사이클로부틸-5-아이오도-2-메틸벤조산 (화합물 62.1, 5.00 g, 80%, 12.7 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 -78 °C로 냉각하고 그 다음 *n*-부틸리튬 (15 mL, 헥산 중 2.5 M)을 교반하면서 적가했다. *N,N*-디메틸포름아미드 (2.64 mL, 34.2 mmol)을 부가하고 수득한 혼합물을 1 시간 동안 -78 °C에서 교반하고, 그 다음 수성 NH₄Cl (포화, 50 mL)의 느린 부가로 주의하여 켄칭했다. pH를 수성 염화수소 (6 M)로 1-2로 조정하고, 그 다음 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고 염수 (4 x 50 mL)으로 세정했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:1)을 용출물로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 1.62 g (41%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.

[1129]

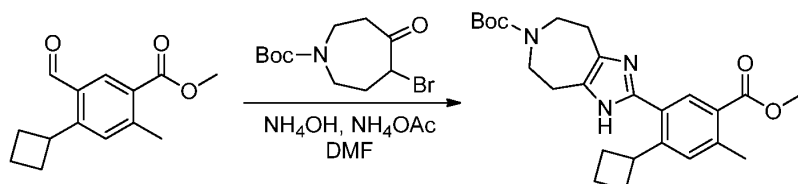
[1130]



화합물 82.5. 메틸 4-사이클로부틸-5-포르밀-2-메틸벤조에이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL) 및 중탄산나트륨 (390 mg, 4.64 mmol) 중 4-사이클로부틸-5-포르밀-2-메틸벤조산 (화합물 82.4, 500 mg, 2.29 mmol)의 혼합물을 넣었다. 교반하면서, 메틸 아이오다이드 (430 μL, 6.90 mmol)을 적가하고 수득한 혼합물을 5 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응을 그 다음 EtOAc (50 mL)로 희석하고 혼합물을 염수 (4 x 10 mL)으로 세정했다. 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 0.40 g (조물질)의 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다.

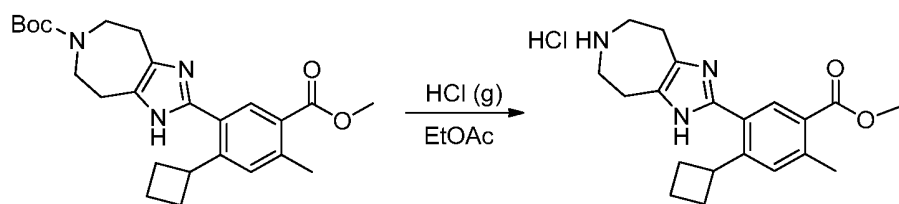
[1131]

[1132]



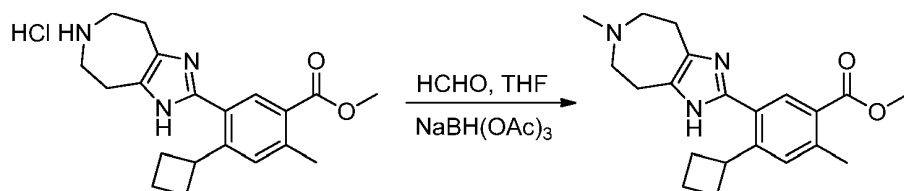
화합물 82.6. *tert*-부틸 2-(2-(4-사이클로부틸-5-(메톡시카보닐)-4-메틸페닐)-4,5,7,8-테트라하이드로이미다조[4,5-*d*]아제판-6(1*H*)-카복실레이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (8 mL) 중 메틸 4-사이클로부틸-5-포르밀-2-메틸벤조에이트 (화합물 82.5, 300 mg, 1.29 mmol), 암모늄 아세테이트 (449 mg, 5.83 mmol), *tert*-부틸 4-브로모-5-옥소아제판-1-카복실레이트 (화합물 82.3, 564 mg, 1.93 mmol) 및 수산화암모늄

(25%)(597 μ L, 3.87 mmol)의 혼합물을 넣었다. 수득한 혼합물을 4 시간 동안 130 $^{\circ}$ C에서 교반하고, 그 다음 냉각하고 물/얼음 (10 mL)로 켄칭했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 염수 (3 x 10 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 0.10 g (18%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



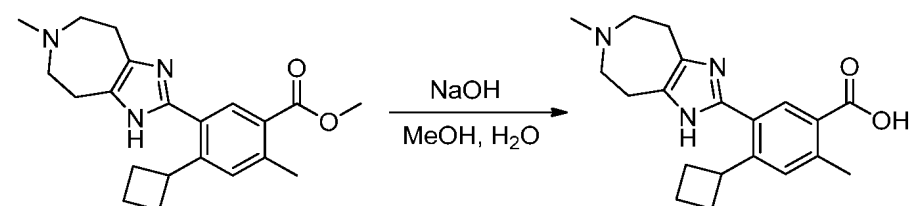
[1133]

화합물 82.7. 메틸 4-사이클로부틸-5-(1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)-2-메틸벤조에이트 하이드로클로라이드. 50-mL 3-목 둥근바닥 플라스크에, EtOAc (10 mL) 중 *tert*-부틸 2-(2-사이클로부틸-5-(메톡시카보닐)-4-메틸페닐)-4,5,7,8-테트라하이드로이미다조[4,5-d]아제핀-6(1*H*)-카복실레이트 (화합물 82.6, 200 mg, 0.46 mmol)의 용액을 넣었다. 염화수소 (가스)을 거품발생으로 용액에 도입하고 용액을 30 분 동안 실온에서 교반했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축하여 136 mg (조물질)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다.



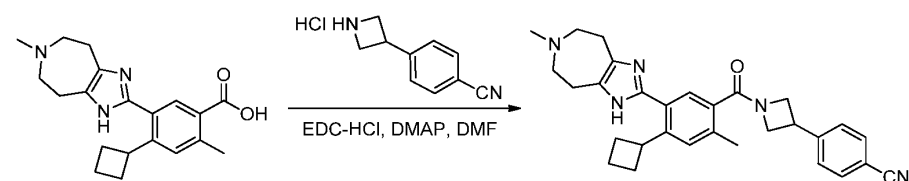
[1135]

화합물 82.8. 메틸 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(6-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)벤조에이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (4 mL) 중 메틸 4-사이클로부틸-5-(1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)-2-메틸벤조에이트 하이드로클로라이드 (화합물 82.7, 40 mg, 0.11 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (75 mg, 0.35 mmol), 및 포름알데하이드 (37 wt %) (26 μ L, 0.33 mmol)의 혼합물을 넣었다. 수득한 혼합물을 2 시간 동안 40 $^{\circ}$ C에서 교반하고, 그 다음 냉각하고 용액의 pH를 중탄산나트륨 (포화)로 8-9로 조정했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 20 mg (조물질)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다.



[1137]

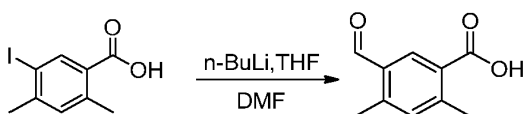
화합물 82.9. 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(6-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)벤조산. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (4 mL), 물 (2 mL) 중 메틸 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(6-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)벤조에이트 (화합물 82.8, 40 mg, 0.11 mmol) 및 NaOH (18 mg, 0.44 mmol)의 혼합물을 넣었다. 수득한 용액을 2 시간 동안 60 $^{\circ}$ C에서 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. 잔류 용액의 pH를 염화수소 (3 M)로 약 1로 조정하고 감압 하에서 농축하여 0.10 g (조물질)의 표제 생성물을 HCl 염으로서 황색 고형물로서 얻었다.



[1139]

[1140]

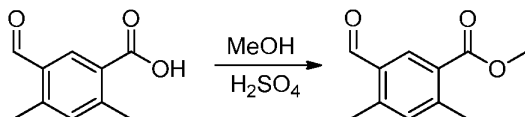
화합물 82. 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(6-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-*d*]아제핀-2-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(6-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-*d*]아제핀-2-일)벤조산 (화합물 82.9, 40 mg, 0.12 mmol), EDC·HCl (45.4 mg, 0.24 mmol, 2.00 당량), 4-디메틸아미노피리딘 (29 mg, 0.24 mmol) 및 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2, 23 mg, 0.12 mmol)의 혼합물을 넣었다. 수득한 용액을 4 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 물/얼음 (10 mL)의 부가로 켄칭했다. 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 염수 (2 x 10 mL)으로 세정했다. 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 조 생성물을 얻었고, 이것을 하기 조건을 사용하는 분취-HPLC를 정제했다: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): 칼럼, XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5 μm , 19*150 mm; 이동상, 0.03% NH_4OH 및 CH_3CN 을 갖는 물 (8 분 내에 30% CH_3CN 최대 43%, 4 분 내에 최대 100%, 2 분 내에 30%에 떨어짐); 검출기, 물 2489, 254 & 220 nm. 맑은 생성물을 함유하는 분획을 조합하여 2.2 mg (4%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES^+) 480 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



[1141]

[1142]

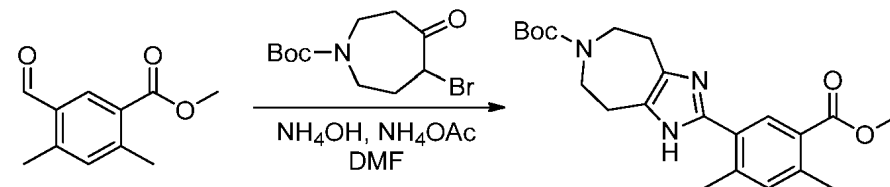
화합물 83.1. 5-포르밀-2,4-디메틸벤조산. 테트라하이드로푸란 (150 mL) 중 5-아이오도-2,4-디메틸벤조산 (화합물 1.3, 5.00 g, 18.1 mmol)의 교반된 용액에 질소 하에서 -78 °C에서 *n*-BuLi (THF 중 2.5 M, 18 mL, 45 mmol)을 적가했다. 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 DMF (5.3 mL, 68 mmol)을 적가했다. 수득한 혼합물을 -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반하고 그 다음 물 (50 mL)의 느린 부가로 주의하여 켄칭했다. 혼합물의 pH를 수성 HCl (6 M)로 ~3-4로 조정하고 그 다음 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10-1:5)을 용출물로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (2.4 g, 74%).



[1143]

[1144]

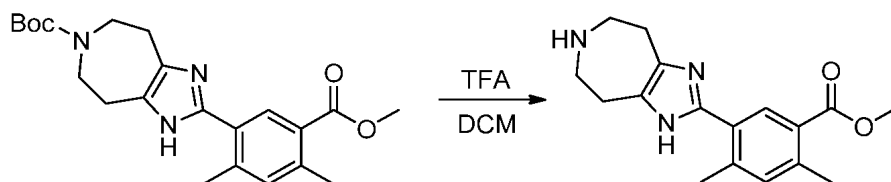
화합물 83.2. 메틸 5-포르밀-2,4-디메틸벤조에이트. 250-mL 둥근바닥 플라스크에, 5-포르밀-2,4-디메틸벤조산 (화합물 83.1, 2.00 g, 11.2 mmol) 및 메탄올 (50 mL)을 넣었다. 농축된 황산 (2 mL)을 주의하여 적가하고 수득한 용액을 2 시간 동안 80 °C에서 교반하고, 그 다음 냉각하고 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. 잔류물의 pH를 중탄산나트륨 (포화)로 9로 조정하고, 그 다음 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수 (2 x 20 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 2.0 g (조 물질)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. 조 생성물을 다음 단계 추가 정제없이 사용했다.



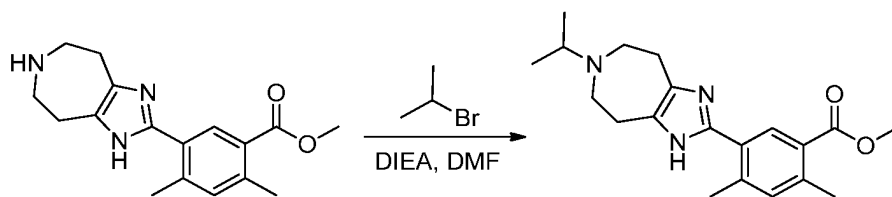
[1145]

[1146]

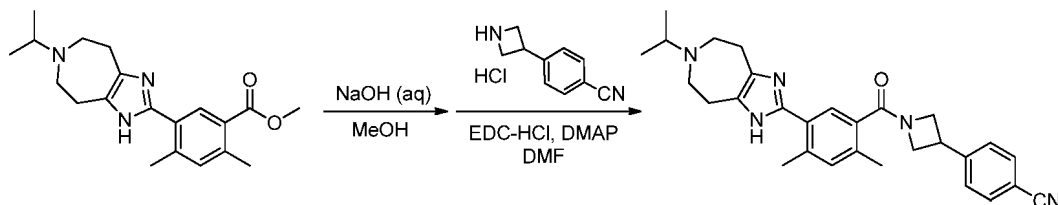
화합물 83.3. tert-부틸 2-(5-(메톡시카보닐)-2,4-디메틸페닐)-4,5,7,8-테트라하이드로이미다조[4,5-*d*]아제핀-6(1*H*)-카복실레이트. 10-mL 밀봉된 튜브에, *N,N*-디메틸포름아미드 (6 mL) 중 메틸 5-포르밀-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 83.2, 500 mg, 2.60 mmol), *tert*-부틸 4-브로모-5-옥소아제핀-1-카복실레이트 (화합물 82.3, 1.1 g, 3.8 mmol), 수산화암모늄 (25%) (1.2 mL, 7.8 mmol), 암모늄 아세테이트 (900 mg, 11.7 mmol)을 넣었다. 수득한 혼합물을 블라스트 쉴드 뒤에 3 시간 동안 130 °C에서 교반하고, 그 다음 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 (150 mL)로 희석했다. 혼합물을 염수 (5 x 20 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (10:1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 0.80 g (46%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.



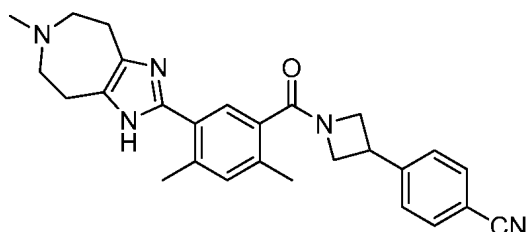
화합물 83.4. 메틸 5-(1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-*d*]아제핀-2-일)-2,4-디메틸벤조에이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (16 mL) 중 *tert*-부틸 2-(5-(메톡시카보닐)-2,4-디메틸페닐)-4,5,7,8-테트라하이드로이미다조[4,5-*d*]아제핀-6(1*H*)-카복실레이트 (화합물 **83.3**, 800 mg, 2.00 mmol)의 용액을 넣었다. 트리플루오로아세트산 (4 mL)을 적가하고 수득한 용액을 5 시간 동안 실온에서 교반했다. 용액의 pH를 주의하여 NaHCO₃ (포화)로 8-9로 조정하고 수성 상을 DCM (3 x 30 mL)로 추출하고, 조합된 유기물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 0.60 mg (조물질)의 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다.



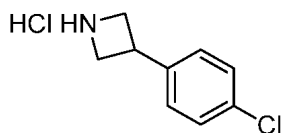
화합물 83.5. 메틸 5-(6-이소프로필-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-*d*]아제핀-2-일)-2,4-디메틸벤조에이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (5 mL)메틸 5-(1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-*d*]아제핀-2-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 **83.4**, 347 mg, 0.84 mmol), 2-브로모프로판 (790 μ L, 8.40 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1.46 mL, 8.4 mmol)을 넣었다. 용액을 4 시간 동안 80 °C에서 교반하고, 그 다음 실온으로 냉각했다. 수득한 용액을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고 염수 (4 x 20 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 0.22 g (조물질)의 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다.



화합물 83. 4-(1-(5-(6-이소프로필-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-*d*]아제핀-2-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 **82**의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 5-(6-이소프로필-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-*d*]아제핀-2-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 **83.5**)을 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(6-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-*d*]아제핀-2-일)벤조에이트 (화합물 **82.8**) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 468 (M+H)⁺.



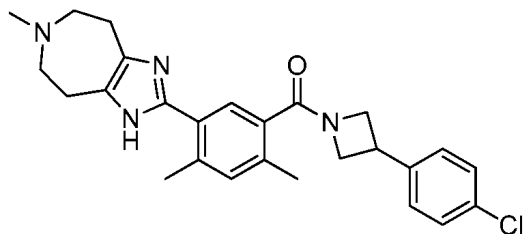
화합물 84. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(6-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-*d*]아제핀-2-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 **82**의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 5-(1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-*d*]아제핀-2-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 **83.4**)을 메틸 4-사이클로부틸-5-(1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-*d*]아제핀-2-일)-2-메틸벤조에이트 하이드로클로라이드 (화합물 **82.7**) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 440 (M+H)⁺.



[1155]

[1156]

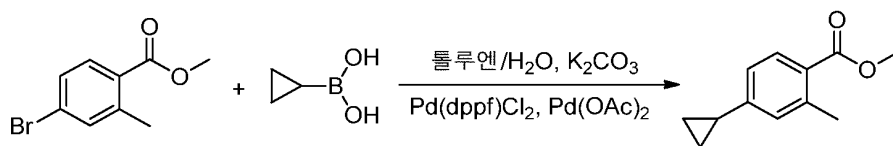
화합물 85.1. 3-(4-클로로페닐)아제티딘 하이드로클로라이드. 표제 화합물을 화합물 5.2의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, (4-클로로페닐)보론산을 (4-시아노페닐)보론산 대신에 사용했다. 표제 화합물을 2 단계에 걸쳐 20% 수율로 얻었다.



[1157]

[1158]

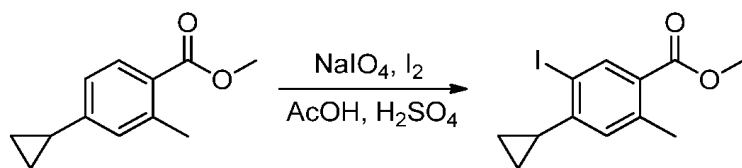
화합물 85. (3-(4-클로로페닐)아제티딘-1-일)(2,4-디메틸-5-(6-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)페닐)메탄논. 표제 화합물을 화합물 82의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 5-(1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 83.4)을 메틸 4-사이클로부틸-5-(1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)-2-메틸벤조에이트 하이드로클로라이드 (화합물 82.7) 대신에 사용하고 3-(4-클로로페닐)아제티딘 하이드로클로라이드 (화합물 85.1)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 449 (M+H)⁺.



[1159]

[1160]

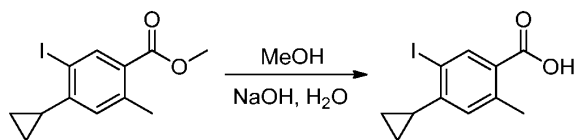
화합물 86.1. 메틸 4-사이클로프로필-2-메틸벤조에이트. 톨루엔 및 H₂O (20 mL/1 mL)의 혼합물 중 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트 (화합물 6.1, 5.00 g, 20.7 mmol, 95%)의 용액에 탄산칼륨 (6.10 g, 44.1 mmol), 사이클로프로필보론산 (2.30 g, 26.8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (900 mg, 1.23 mmol), 및 Pd(OAc)₂ (250 mg, 1.12 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 질소로 퍼지하고 80 °C에서 밤새 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 그 다음 감압 하에서 농축했다. 수득한 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:50)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 2.68 g (61%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다.



[1161]

[1162]

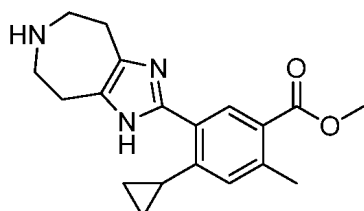
화합물 86.2. 메틸 4-사이클로프로필-5-아이오도-2-메틸벤조에이트. AcOH (50 mL) 중 메틸 4-사이클로프로필-2-메틸벤조에이트 (화합물 86.1, 2.68 g, 13.4 mmol, 95%)의 용액에 NaIO₄ (1.51 g, 7.08 mmol), 요오드 (3.58 g, 14.1 mmol), 및 황산 (106 μL, 2.0 mmol, 0.15 당량)을 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 110 °C에서 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 물 (100 mL)을 서서히 부가하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출했다. 유기 층을 Na₂S₂O₃ (aq., 포화, 3 x 30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/50)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2.0 g (45%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다.



[1163]

[1164]

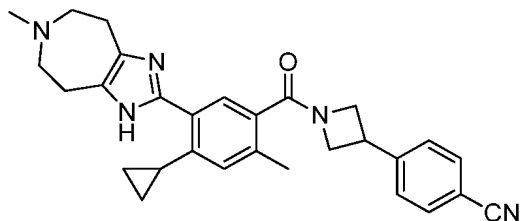
화합물 86.3. 4-사이클로프로필-5-아이오도-2-메틸벤조산. 500-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (150 mL) 중 메틸 4-사이클로프로필-5-아이오도-2-메틸벤조에이트 (화합물 **86.2**, 15.0 g, 47.5 mmol)의 용액을 넣었다. 물 (75 mL) 중 수산화나트륨 (5.70 g, 143 mmol)의 용액을 부가하고 수득한 용액을 4 시간 동안 60 °C에서 교반하고, 그 다음 실온으로 냉각했다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고 잔여 용액을 수성 염화수소 (12 M)로 pH 3으로 조정했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 200 mL)로 추출하고 조합된 유기 추출물을 NH_4Cl (aq.) (2 x 400 mL) 및 염수 (400 mL)로 세정했다. 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 13.0 g (91%)의 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다.



[1165]

[1166]

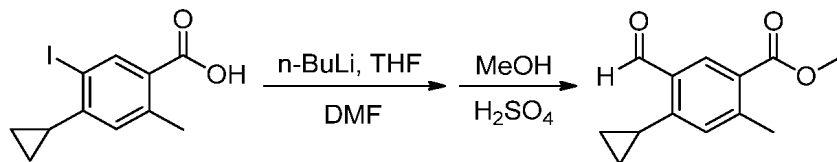
화합물 86.4. 메틸 4-사이클로프로필-5-(1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)-2-메틸벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 **83.4**의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-사이클로프로필-5-아이오도-2-메틸벤조산 (화합물 **86.3**)을 5-아이오도-2,4-디메틸벤조산 (화합물 **1.3**) 대신에 사용했다.



[1167]

[1168]

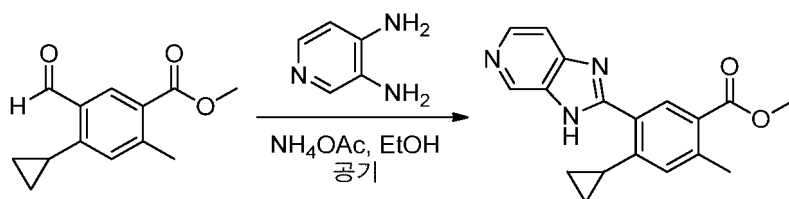
화합물 86. 4-(1-(4-사이클로프로필-2-메틸-5-(6-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 **82**의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-사이클로프로필-5-(1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)-2-메틸벤조에이트 (화합물 **86.4**)을 메틸 4-사이클로부틸-5-(1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)-2-메틸벤조에이트 하이드로클로라이드 (화합물 **82.7**) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 466 (M+H)⁺.



[1169]

[1170]

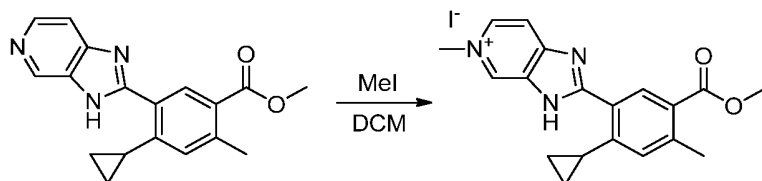
화합물 87.1. 메틸 4-사이클로프로필-5-포르밀-2-메틸벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 **83.2**의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-사이클로프로필-5-아이오도-2-메틸벤조산 (화합물 **86.3**)을 5-아이오도-2,4-디메틸벤조산 (화합물 **1.3**) 대신에 사용했다.



[1171]

[1172]

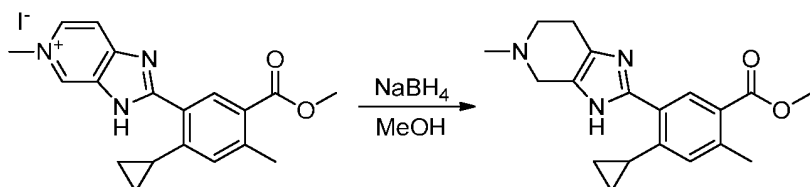
화합물 87.2. 메틸 4-사이클로프로필-5-(3*H*-이미다조[4,5-*c*]피리딘-2-일)-2-메틸벤조에이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에 메틸 4-사이클로프로필-5-포르밀-2-메틸벤조에이트 (화합물 87.1, 500 mg, 2.29 mmol), 피리딘-3,4-디아민 (500 mg, 4.58 mmol), NH₄OAc (1.42 g, 18.4 mmol) 및 에탄올 (50 mL)의 혼합물을 넣었다. 수득한 혼합물을 공기 개방 하에서 3 일 동안 70 °C에서 교반하고, 그 다음 실온으로 냉각하고 수성 중탄산나트륨 (포화, 50 mL)로 희석했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트를 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 268 mg (38%)의 표제 화합물을 황색 반-고형물로서 얻었다.



[1173]

[1174]

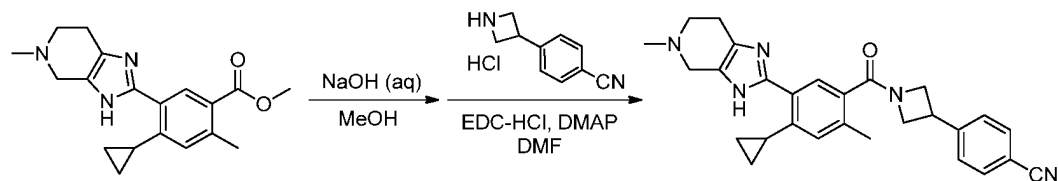
화합물 87.3. 2-(2-사이클로프로필-5-(메톡시카보닐)-4-메틸페닐)-5-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*c*]피리딘-5-이움 아이오다이드. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (15 mL) 중 메틸 4-사이클로프로필-5-(3*H*-이미다조[4,5-*c*]피리딘-2-일)-2-메틸벤조에이트 (화합물 87.2, 500 mg, 1.63 mmol)의 용액을 넣었다. 아이오도메탄 (203 μL, 3.26 mmol)을 적가하고 수득한 용액을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 감압 하에서 농축하여 0.30 g (41%)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다.



[1175]

[1176]

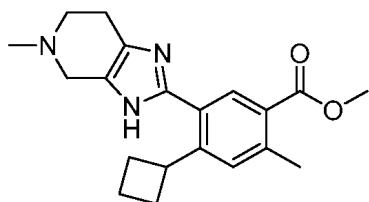
화합물 87.4. 메틸 4-사이클로프로필-2-메틸-5-(5-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-이미다조[4,5-*c*]피리딘-2-일)벤조에이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (30 mL) 중 2-(2-사이클로프로필-5-(메톡시카보닐)-4-메틸페닐)-5-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*c*]피리딘-5-이움 아이오다이드 (화합물 87.3, 300 mg, 0.67 mmol) 및 NaBH₄ (1.42 g, 37.5 mmol)의 혼합물을 넣었다. 수득한 혼합물을 4 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOAc(120 mL)로 희석하고 혼합물을 염수 (2 x 40 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (20/1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 170 mg (78%) 표제 화합물을 밝은 황색으로서 얻었다.



[1177]

[1178]

화합물 87. 4-(1-(4-사이클로프로필-2-메틸-5-(5-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-이미다조[4,5-*c*]피리딘-2-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 82의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-사이클로프로필-2-메틸-5-(5-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-이미다조[4,5-*c*]피리딘-2-일)벤조에이트 (화합물 87.4)을 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(6-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-*d*]아제핀-2-일)벤조에이트 (화합물 82.8) 대신에 사용했다. *m/z* (ES⁺) 452 (M+H)⁺.

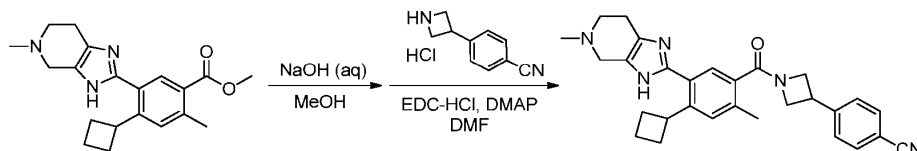


[1179]

[1180]

화합물 88.1. 메틸 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 87.4의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-사이클로부틸-5-포르밀-2-메틸벤조에이트 (화합물 82.5)을 메틸 4-사이클로프로필-5-포르밀-2-메틸벤조에이트 (화합물 87.1) 대신에 사용했다.

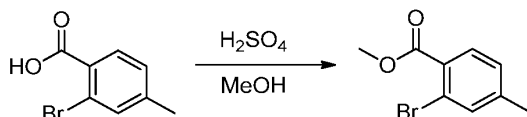
[1181]



[1182]

화합물 88. 4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 82의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조에이트 (화합물 88.1)을 4-사이클로부틸-2-메틸-5-(6-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로이미다조[4,5-d]아제핀-2-일)벤조에이트 (화합물 82.8) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 466 (M+H)⁺.

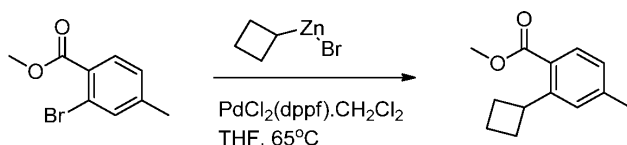
[1183]



[1184]

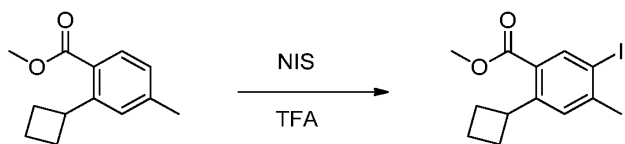
화합물 89.1. 메틸 2-브로모-4-메틸벤조에이트. MeOH (50 mL) 중 2-브로모-4-메틸벤조산 (10.0 g, 46.5 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각하고, 그 다음 농축된 황산 (10 mL)을 주의하여 부가했다. 혼합물을 70 °C에서 2 시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각한 후, 휘발성 유기물을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 빙수 (100 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc (x2)로 추출하고 조합된 유기 추출물을 aq. NaHCO₃, 염수로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축하여 10.5 g (99%)의 표제 화합물을 맑은 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.73 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

[1185]



[1186]

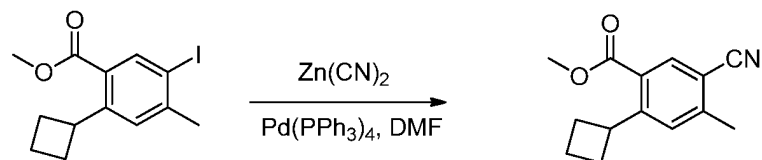
화합물 89.2. 메틸 2-사이클로부틸-4-메틸벤조에이트. 사이클로부틸아연(II) 브로마이드 (50 mL, THF 중 0.5 M, 25.0 mmol)을 메틸 2-브로모-4-메틸벤조에이트 (화합물 89.1, 5.0 g, 21.8 mmol) 및 PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (1.78 g, 2.20 mmol)의 혼합물에 부가했다. 혼합물을 아르곤으로 탈기하고, 그 다음 65 °C에서 아르곤 하에서 24 시간 동안 가열했다. 혼합물을 0 °C로 냉각하고, 그 다음 주의하여 물 (10 mL)로 켄칭했다. 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고 물 그 다음 염수로 세정했다. 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산:EtOAc 30:1 내지 20:1)로 정제하여 3.6 g (81%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.68 (d, 1H), 7.23 - 7.17 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.16 - 1.96 (m, 3H), 1.80 (m, 1H).



[1187]

[1188]

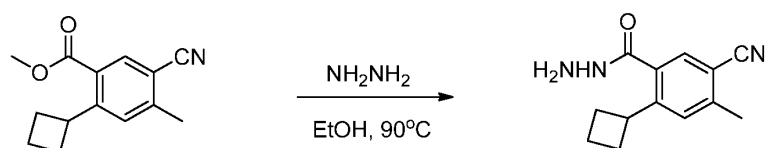
화합물 89.3. 메틸 2-사이클로부틸-5-아이오도-4-메틸벤조에이트. 농축된 황산 (100 mL) 중 메틸 2-사이클로부틸-4-메틸벤조에이트 (화합물 89.2, 4.77 g, 23.3 mmol)의 용액에 0 °C에서 *N*-아이오도석신이미드 (5.25 g, 23.3 mmol)을 나누어서 부가했다. 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 RT에서 2 시간 동안 교반했다. 걸쭉하고, 어두운 혼합물을 0 °C로 다시 냉각하고, 그 다음 MeOH (100 mL)을 서서히 및 주의하여 부가했다. 혼합물을 60 °C에서 2 시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각한 후, 휘발성 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 주의하여 빙수 (200 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc (2x)로 추출하고 조합된 유기 추출물을 염수, 수성 NaHCO₃ (1 M)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산:EtOAc 30:1 내지 20:1)로 정제하여 5.0 g (65%)의 표제 화합물을 맑은 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.19 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.48 - 2.44 (s, 3H), 2.40 - 2.28 (m, 2H), 2.13 - 1.92 (m, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 1H).



[1189]

[1190]

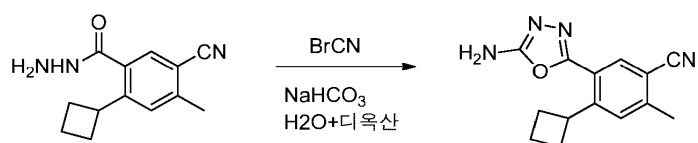
화합물 89.4. 메틸 5-시아노-2-사이클로부틸-4-메틸벤조에이트. DMF (50 mL) 중 메틸 2-사이클로부틸-5-아이오도-4-메틸벤조에이트 (화합물 89.3, 3.0 g, 9.1 mmol), Zn(CN)₂ (2.3 g, 19.6 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.55 g, 0.47 mmol)의 혼합물을 탈기하고 시스템에 아르곤을 충전했다. 혼합물을 100 °C에서 밤새 가열하고, 그 다음 실온으로 냉각했다. 혼합물을 포화된 수성 FeSO₄ (20 mL)로 켄칭하고, 그 다음 EtOAc (200 mL)로 희석했다. 고형물을 Celite®를 통해 여과로 제거하고 여과물을 물 및 EtOAc 사이에서 분할했다. 유기 층을 염수로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산:EtOAc 30:1 내지 20:1)로 정제하여 2.0 g (96%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.03 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.46 - 2.32 (m, 2H), 2.16 - 1.98 (m, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 1H).



[1191]

[1192]

화합물 89.5. 5-시아노-2-사이클로부틸-4-메틸벤조하이드라자이드. EtOH (10 mL) 중 메틸 5-시아노-2-사이클로부틸-4-메틸벤조에이트 (화합물 89.4, 2.0g, 8.73mmol)의 용액에 무수 하이드라진 (2mL, 과잉의)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 90 °C에서 밤새 가열하고, 그 다음 혼합물을 실온으로 냉각하고 물 (60 mL) 및 EtOAc (200 mL) 사이에서 분할했다. 유기 층을 물 (x2), 염수로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하여 1.9 g (95%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. *m/z* (ES⁺) 230 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.91 (br, 1H), 4.08 (br, 2H), 3.89 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 3H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 2.18 - 1.98 (m, 3H), 1.91 - 1.78 (m, 1H).

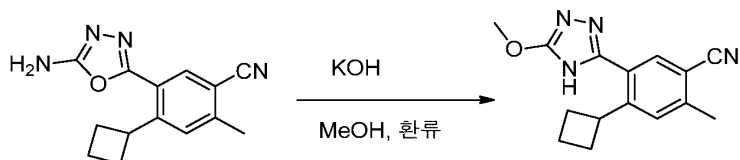


[1193]

[1194]

화합물 89.6. 5-(5-아미노-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-사이클로부틸-2-메틸벤조니트릴. H₂O (10 mL) 및 디옥산

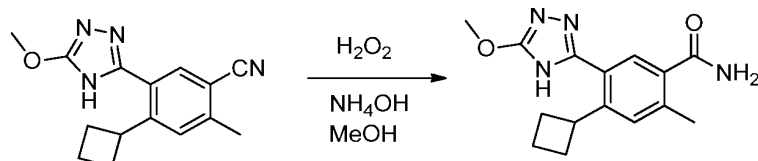
(15 mL) 중 5-시아노-2-사이클로부틸-4-메틸벤조하이드라자이드 (화합물 89.5, 0.5 g, 2.18 mmol)의 용액에 NaHCO_3 (0.55 g, 6.55 mmol)을 추가했다. 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반한 후, BrCN (1.3 mL, CH_3CN 중 5 M, 6.55 mmol)을 적가했다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 이때 백색 고형물이 형성되었다. 혼합물을 EtOAc 로 희석하고 물, 그 다음 염수로 세정했다. 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산: EtOAc 1:1 내지 EtOAc)로 정제하여 0.55 g (이론적)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES^+) 255 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 7.93 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.10 (br, 2H), 4.38 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.48 - 2.34 (m, 2H), 2.17 - 1.98 (m, 3H), 1.91 - 1.79 (m, 1H).



[1195]

[1196]

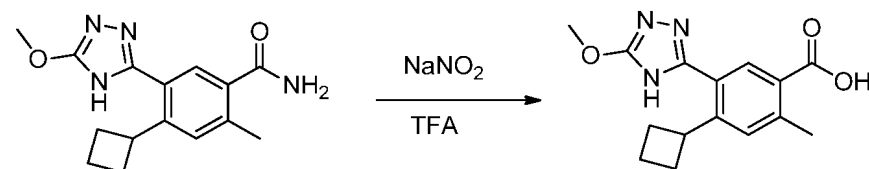
화합물 89.7. 4-사이클로부틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조니트릴. MeOH (40 mL) 중 5-(5-아미노-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-사이클로부틸-2-메틸벤조니트릴 (화합물 89.6, 0.5 g, 2.0 mmol)의 용액에 KOH (1.11 g, 20.0 mmol)을 추가했다. 혼합물을 85 $^{\circ}\text{C}$ 에서 밤새 가열하고, 그 다음 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하고 수성 1 M HCl 로 pH 7로 중화했다. 혼합물을 EtOAc (x2)로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산: EtOAc 1:1 내지 EtOAc)로 정제하여 0.2 g (34%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES^+) 269 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 10.96 (br, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.15-4.05 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 2.14 - 1.89 (m, 3H), 1.87 - 1.71 (m, 1H).



[1197]

[1198]

화합물 89.8. 4-사이클로부틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤즈아미드. EtOH (10 mL) 중 4-사이클로부틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조니트릴 (화합물 89.7, 0.15 g, 0.53 mmol)의 용액에 NH_4OH (0.18 mL, 2.66 mmol, H_2O 중 14.8 M), 그 다음 H_2O_2 (1.8 mL, 26.6 mmol, H_2O 중 50%)을 추가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하고 1 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액 (26 mL)로 주의하여 켄칭했다. 혼합물을 EtOAc (x2)로 추출하고 조합된 유기 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 분취-TLC (CH_2Cl_2 중 5% MeOH)로 정제하여 0.1 g (63%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES^+) 287($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.50 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95 - 4.05 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 1.88 (m, 3H), 1.83 - 1.71 (m, 1H).

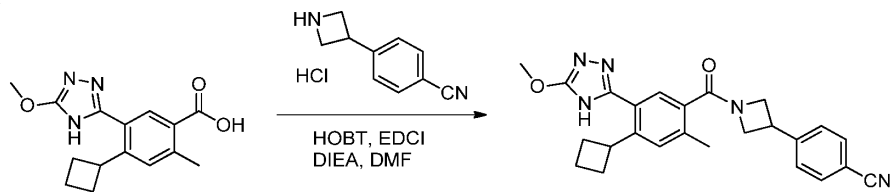


[1199]

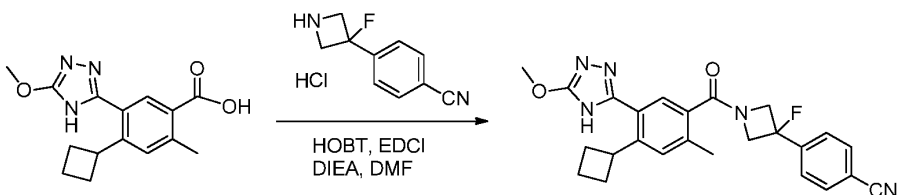
[1200]

화합물 89.9 4-사이클로부틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산 TFA (5 mL) 중 4-사이클로부틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤즈아미드 (화합물 89.8, 0.1 g, 0.33 mmol)의 용액에 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 NaNO_2 (46 mg, 0.66 mmol)을 추가했다. 혼합물을 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔류물을 EtOAc 및 염수 사이에서 분할했다. 수성 층을 EtOAc 로 추출하고 조합된 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 감압 하에서 농축하여 0.1g (이론적)의 표제 화합물

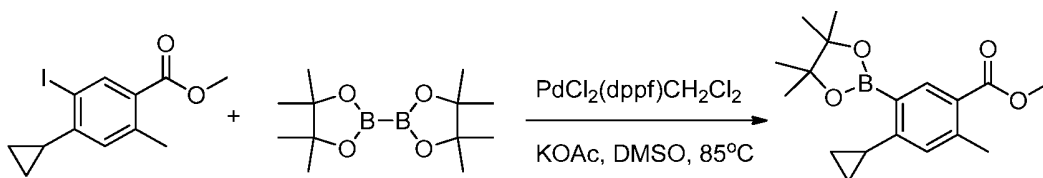
을 맑은 오일로서 얻었다. m/z (ES⁺) 288 (M+H)⁺.



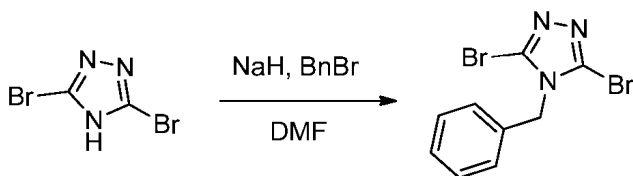
화합물 89. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-사이클로부틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산 (화합물 89.9)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 428 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.63-13.17 (br, 1H), 7.83 (d, J =8.4Hz, 2H), 7.58 (d, J =8.4Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.07-3.95 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.21-2.11 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H).



화합물 90. 4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-사이클로부틸-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산 (화합물 89.9) 및 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 및 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 각각 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 446 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.64-13.05 (br, 1H), 7.96 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J =8.0Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.61-4.38(m, 4H), 4.19 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).

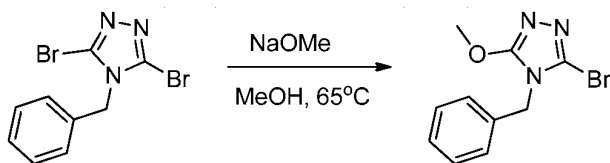


화합물 91.1. 메틸 4-사이클로프로필-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트. DMSO (50 mL) 중 메틸 4-사이클로프로필-5-아이오도-2-메틸벤조에이트 (화합물 86.2, 4.0 g, 12.7 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (3.86 g, 15.2 mmol), PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (0.52 g, 0.64 mmol) 및 칼륨 아세테이트 (3.73g, 38.10mmol)의 혼합물을 아르곤으로 탈기했다. 혼합물을 80 °C에서 18 시간 동안 아르곤 하에서 가열하고, 그 다음 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트(300 mL)로 희석했다. 혼합물을 물, 수성 HCl (1 M), 포화된 수성 NaHCO₃, 및 염수로 세정하고, 그 다음 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산:EtOAc 50:1 내지 30:1)로 정제하여 2.63 g (65.6%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 317 (M+H)⁺.



[1208]

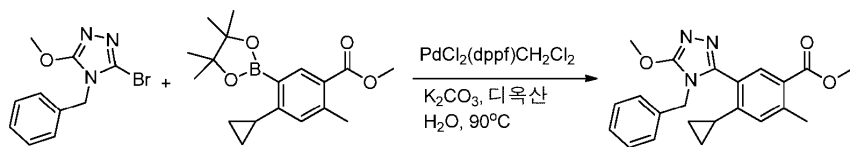
화합물 91.2. 4-벤질-3,5-디브로모-4H-1,2,4-트리아졸. DMF (10 mL) 중 3,5-디브로모-4H-1,2,4-트리아졸 (3.0 g, 13.3 mmol)의 용액에 0 °C에서 NaH을 부가했다. (미네랄 오일 중 60%, 0.58g, 14.5 mmol)(주의: NaH 및 DMF는 폭주 반응이 될 수 있다. 모든 필요한 안전성 예방조치가 수행되었다). 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반한 후, 벤질 브로마이드 (1.57 mL, 13.2 mmol)을 부가했다. 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 혼합물을 EtOAc (150 mL) 및 물 (30 mL) 사이에서 분할했다. 유기 층을 염수 (2 x 30 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산:EtOAc 50:1 내지 10:1)로 정제하여 3.71 g (89%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. *m/z* (ES⁺) 316, 318, 320 (M+H)⁺.



[1209]

[1210]

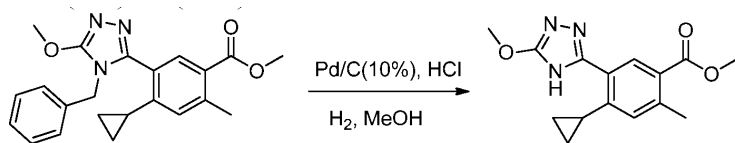
화합물 91.3. 4-벤질-3-브로모-5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸. MeOH 15 mL) 중 4-벤질-3,5-디브로모-4H-1,2,4-트리아졸 (화합물 91.2, 3.71 g, 11.7 mmol)의 용액에 NaOMe (1.26 g, 23.4 mmol)을 부가하고 혼합물을 18 시간 동안 환류했다. 혼합물을 어느 정도 냉각하고 추가의 NaOMe (1.26 g, 23.4 mmol)을 부가했다. 혼합물을 추가 5 시간 동안 환류하고, 그 다음 실온으로 냉각하고, 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 EtOAc (200 mL)에서 용해시키고 물 (30 mL)로 세정했다. 유기 층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 감압 하에서 농축하여 3.13 g (이론적)의 표제 화합물을 맑은 오일로서 얻었다. *m/z* (ES⁺) 269 (M+H)⁺.



[1211]

[1212]

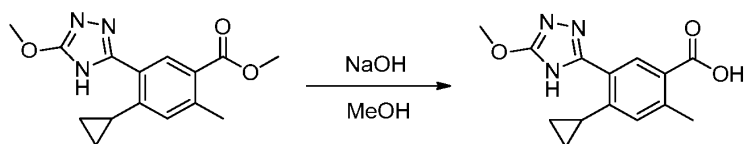
화합물 91.4. 메틸 5-(4-벤질-5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-사이클로프로필-2-메틸벤조에이트. 디옥산 (50 mL) 및 물 (20 mL) 중 4-벤질-3-브로모-5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸 (화합물 91.3, 1.2 g, 4.48 mmol), 메틸 4-사이클로프로필-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 91.1, 1.56 g, 4.93 mmol), PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (0.37g, 0.45 mmol) 및 탄산칼륨 (3.10 g, 22.5 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 탈기했다. 혼합물을 90 °C에서 18 시간 동안 아르곤 하에서 가열하고, 그 다음 실온으로 냉각했다. 혼합물을 에틸 아세테이트(300 mL)로 희석하고 물 그 다음 염수로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산:EtOAc 10:1 내지 4:1)로 정제하여 1.51g (89%)의 표제 화합물을 점성 오일로서 얻었다. *m/z* (ES⁺) 378 (M+H)⁺.



[1213]

[1214]

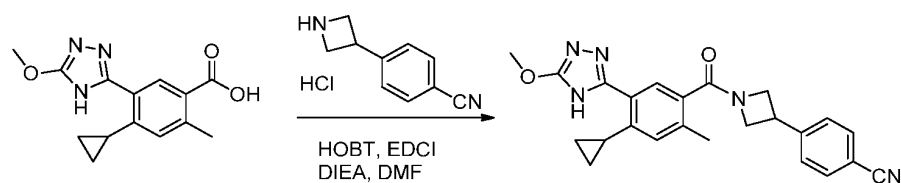
화합물 91.5. 메틸 4-사이클로프로필-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조에이트. 메틸 5-(4-벤질-5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-사이클로프로필-2-메틸벤조에이트 (화합물 91.4, 0.55 g, 1.46 mmol) 및 Pd/C (10%, 0.25 g)를 수용하는 플라스크를 질소로 퍼지하고, 그 다음 MeOH (10 mL) 및 HCl (디옥산 중 4 M, 37 μL, 0.15 mmol)을 주의하여 부가했다. 그 다음 시스템에 수소를 충전하고 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 완료 시, 시스템을 질소로 퍼지하고, 그 다음 혼합물을 몇 방울의 NH₄OH로 중화하고 Celite®를 통해 여과했다. 여과물을 감압 하에서 농축하고 잔류물을 분취-TLC (헥산: EtOAc 1:1)를 사용하여 정제하여 0.3 g (71%)의 표제 화합물을 맑은 오일로서 얻었다. *m/z* (ES⁺) 288 (M+H)⁺.



[1215]

[1216]

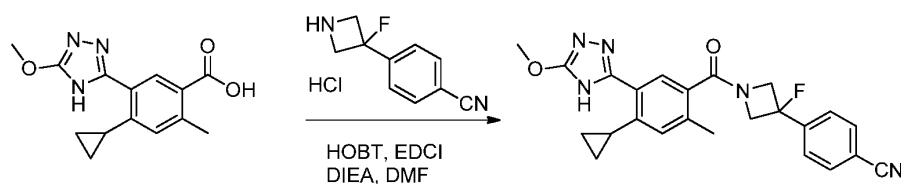
화합물 91.6. 4-(1-(4-사이클로프로필-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조산. 표제 화합물을 화합물 5.7의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-사이클로프로필-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조에이트 (화합물 91.5)을 메틸 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 5.6) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 274 (M+H)⁺.



[1217]

[1218]

화합물 91. 4-(1-(4-사이클로프로필-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-사이클로프로필-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산 (화합물 91.6)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 414 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.84-12.92 (br, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.08-3.94 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.70 (m, 2H).



[1219]

[1220]

화합물 92. 4-(1-(4-사이클로프로필-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-사이클로프로필-5-(5-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조산 (화합물 91.6) 및 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 (화합물 43.4)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 및 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2), 각각 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 432 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.66-13.01 (br, 1H), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.60-4.38 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 0.94 (m, 2H), 0.71 (m, 2H).

[1221]

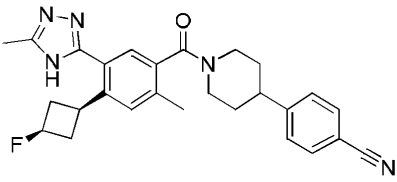
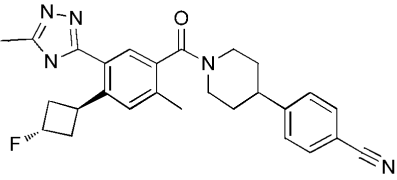
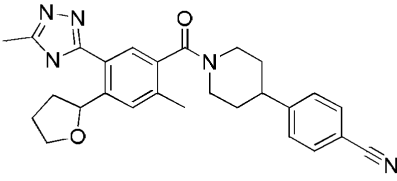
표 5에서의 화합물을 화합물 78 및 79의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다.

[1222]

표 5

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
96	4-(1-(4-((1S,3S)-3- 메톡시사이클로부틸)-2- 메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4- 트리아졸-3- 일)벤조일)피페리딘-4- 일)벤조니트릴		470
97	4-(1-(4-((1R,3R)-3- 메톡시사이클로부틸)-2- 메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4- 트리아졸-3- 일)벤조일)피페리딘-4- 일)벤조니트릴		470
98	4-(1-(4-((1S,3S)-3- 하이드록시사이클로부틸)- 2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4- 트리아졸-3- 일)벤조일)피페리딘-4- 일)벤조니트릴		456
104	4-(1-(4-((1R,3R)-3- 하이드록시사이클로부틸)- 2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4- 트리아졸-3- 일)벤조일)피페리딘-4- 일)벤조니트릴		456

[1223]

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
107	4-(1-(4-((1S,3S)-3-플루오로사이클로부틸)-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		458
108	4-(1-(4-((1R,3R)-3-플루오로사이클로부틸)-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		458
112	4-(1-(2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-(테트라하이드로푸란-2-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		456

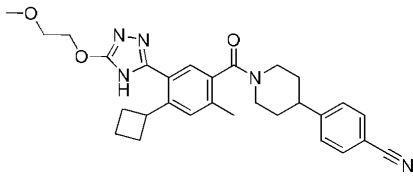
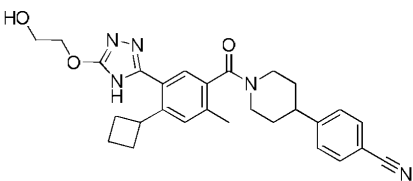
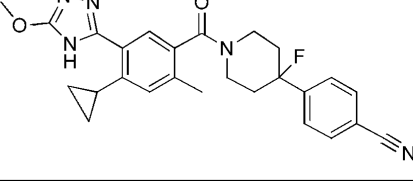
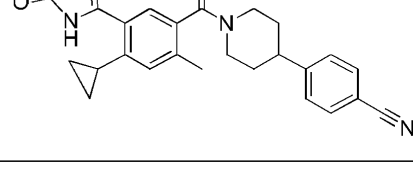
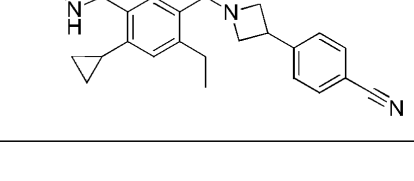
[1224]

[1225]

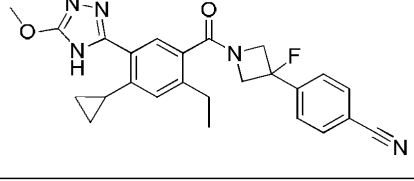
표 6에서의 화합물을 화합물 89, 90, 91, 및 92의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다.

[1226]

표 6

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
99	4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-(2-메톡시에톡시)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		500
100	4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-(2-하이드록시에톡시)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		486
133	4-(1-(4-사이클로프로필-5-(5-(2-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴		460
134	4-(1-(4-사이클로프로필-5-(5-(2-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		442
137	4-(1-(4-사이클로프로필-2-에틸-5-(5-(2-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		428

[1227]

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
138	4-(1-(4-사이클로프로필-2-에틸-5-(5-(2-메톡시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴		446

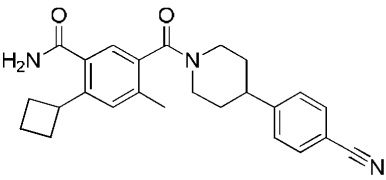
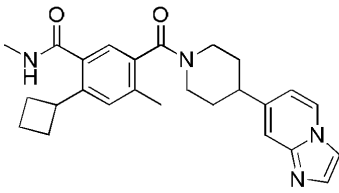
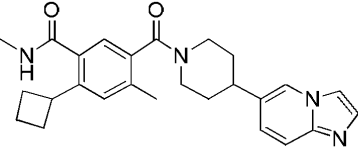
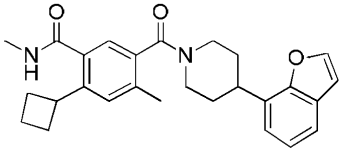
[1228]

[1229]

표 7에서의 화합물을 화합물 62, 63 및 64의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다.

[1230]

표 7

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
103	5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-사이클로부틸-4-메틸벤즈아미드		402
106	2-사이클로부틸-5-(4-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피페리딘-1-카보닐)-N,4-디메틸벤즈아미드		431
110	2-사이클로부틸-5-(4-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)피페리딘-1-카보닐)-N,4-디메틸벤즈아미드		431
116	5-(4-(벤조푸란-7-일)피페리딘-1-카보닐)-2-사이클로부틸-N,4-디메틸벤즈아미드		431

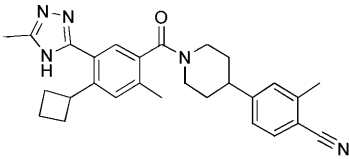
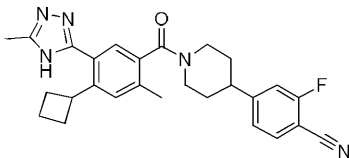
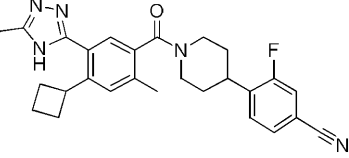
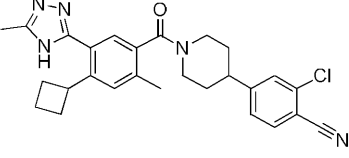
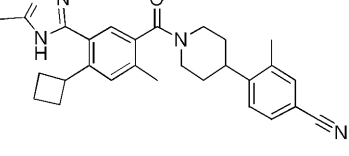
[1231]

[1232]

표 8에서의 화합물을 화합물 78, 79, 80 및 81의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다.

[1233]

표 8

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
111	4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)-2-메틸벤조니트릴		454
113	4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)-2-플루오로벤조니트릴		458
114	4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)-3-플루오로벤조니트릴		458
115	2-클로로-4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		474
117	4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)-3-메틸벤조니트릴		454

[1234]

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
118	3-클로로-4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		474
119	4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)-3-메톡시벤조니트릴		470
120	4-(1-(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)-2-메톡시벤조니트릴		470
135	(4-(4-브로모페닐)피페리딘-1-일)(4-사이클로부틸-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)메타논		493
150	4-(1-(4-사이클로부틸-3-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		398

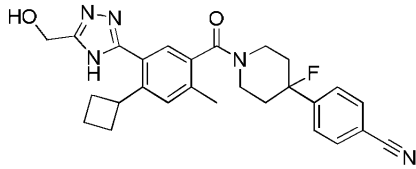
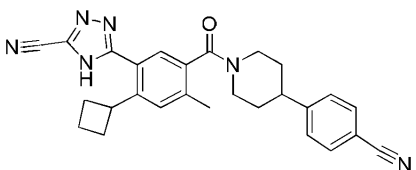
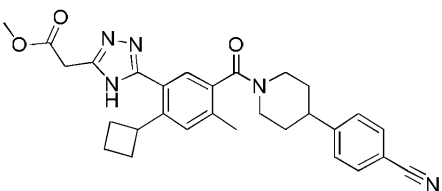
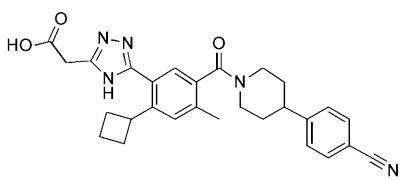
[1235]

[1236]

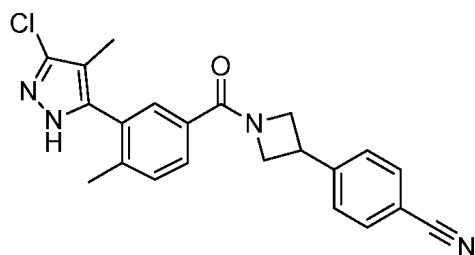
표 9에서의 화합물을 화합물 78, 79, 80 및 81의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다.

[1237]

표 9

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
121	4-(1-(4-사이클로부틸-5-(5-(하이드록시메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸벤조일)-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴		474
123	5-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-사이클로부틸-4-메틸페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카보니트릴		451
130	메틸 2-(5-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-사이클로부틸-4-메틸페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)아세테이트		498
131	2-(5-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-사이클로부틸-4-메틸페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)아세트산		484

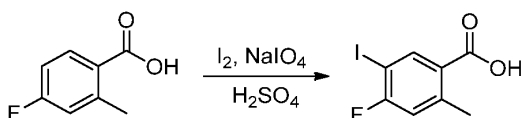
[1238]



[1239]

[1240]

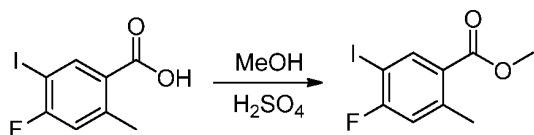
화합물 95. 4-(1-(3-(3-클로로-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 250의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4)을 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1) 대신에 사용했다. m/z (ES+) 391 (M+H)⁺.



[1241]

[1242]

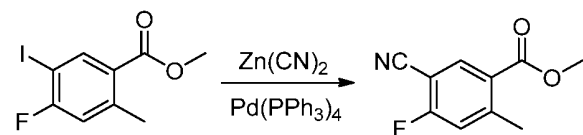
화합물 101.1. 4-플루오로-5-아이오도-2-메틸벤조산. 표제 화합물을 화합물 1.3의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-플루오로-2-메틸벤조산을 2,4-디메틸벤조산 대신에 사용했다.



[1243]

[1244]

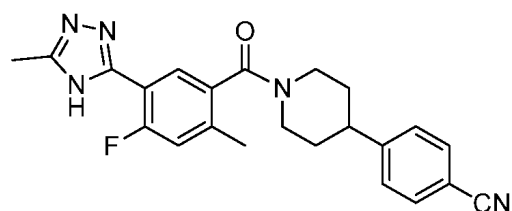
화합물 101.2. 메틸 4-플루오로-5-아이오도-2-메틸벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 6.1의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-플루오로-5-아이오도-2-메틸벤조산 (화합물 101.1)을 4-브로모-2-메틸벤조산 대신에 사용했다.



[1245]

[1246]

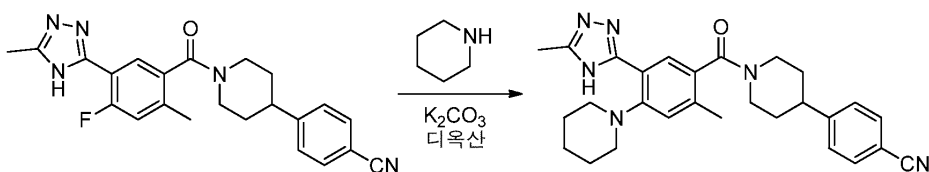
화합물 101.3. 메틸 5-시아노-4-플루오로-2-메틸벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 6.4의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-플루오로-5-아이오도-2-메틸벤조에이트 (화합물 101.2)을 메틸 4-사이클로부틸-5-아이오도-2-메틸벤조에이트 (화합물 6.3) 대신에 사용했다.



[1247]

[1248]

화합물 101.4. 4-(1-(4-플루오로-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 78의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 5-시아노-4-플루오로-2-메틸벤조에이트 (화합물 101.3)을 메틸 5-시아노-4-사이클로부틸-2-메틸벤조에이트 (화합물 6.4) 대신에 사용하고 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2)을 6-(피페리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘 하이드로클로라이드 (화합물 78.5) 대신에 사용했다.



[1249]

[1250]

화합물 101. 4-(1-(2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-(피페리딘-1-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 25의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(1-(4-플루오로-2-메틸-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 (화합물 101.4)을 4-(1-(3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-플루오로벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 (화합물 25.1) 대신에 사용하고 피페리딘을 아제티딘 하이드로클로라이드 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 469 (M+H)⁺.

[1251]

표 10에서의 화합물을 화합물 101의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다.

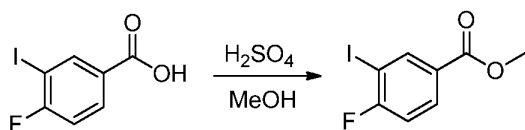
[1252] 표 10

Cpd	명칭	구조	<i>m/z</i> (ES+) (M+H) ⁺
102	4-(1-(2-메틸-5-(5-메틸-4 <i>H</i> -1,2,4- 트리아졸-3-일)-4- 모폴리노벤조일)피페리딘-4- 일)벤조니트릴		471
105	4-(1-(2-메틸-5-(5-메틸-4 <i>H</i> -1,2,4- 트리아졸-3-일)-4-(3-메틸피롤리딘- 1-일)벤조일)피페리딘-4- 일)벤조니트릴		469
109	4-(1-(4-(디메틸아미노)-2-메틸-5-(5- 메틸-4 <i>H</i> -1,2,4-트리아졸-3- 일)벤조일)피페리딘-4- 일)벤조니트릴		429
122	4-(1-(2-메틸-5-(5-메틸-4 <i>H</i> -1,2,4- 트리아졸-3-일)-4-(4-메틸피페라진- 1-일)벤조일)피페리딘-4- 일)벤조니트릴		484
124	(S)-4-(1-(2-메틸-5-(5-메틸-4 <i>H</i> - 1,2,4-트리아졸-3-일)-4-(2- 메틸피롤리딘-1- 일)벤조일)피페리딘-4- 일)벤조니트릴		469

[1253]

Cpd	명칭	구조	<i>m/z</i> (ES+) (M+H) ⁺
125	(S)-4-(1-(4-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-메틸-5-(5-메틸-4 <i>H</i> -1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		485
126	(R)-4-(1-(4-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-메틸-5-(5-메틸-4 <i>H</i> -1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		485
127	(R)-4-(1-(2-메틸-5-(5-메틸-4 <i>H</i> -1,2,4-트리아졸-3-일)-4-(2-메틸피롤리딘-1-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		469
128	4-(1-(2-메틸-5-(5-메틸-4 <i>H</i> -1,2,4-트리아졸-3-일)-4-(3-메틸아제티딘-1-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		455
129	4-(1-(4-(디에틸아미노)-2-메틸-5-(5-메틸-4 <i>H</i> -1,2,4-트리아졸-3-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴		457

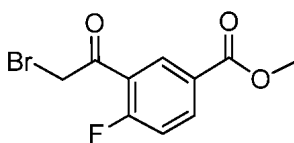
[1254]



[1255]

[1256]

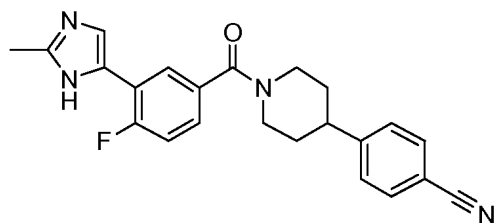
화합물 132.1. 메틸 4-플루오로-3-아이오도벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 6.1의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-플루오로-3-아이오도벤조산을 4-브로모-2-메틸벤조산 대신에 사용했다.



[1257]

[1258]

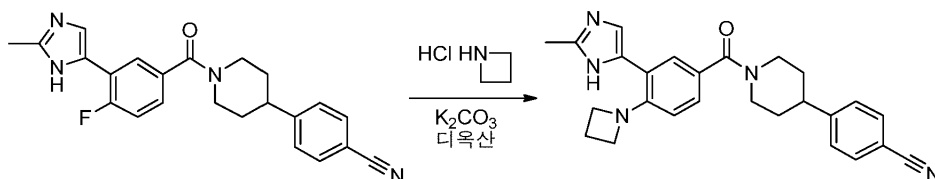
화합물 132.2. 메틸 3-(2-브로모아세틸)-4-플루오로벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 27.3의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-플루오로-3-아이오도벤조에이트 (화합물 132.1)을 메틸 3-(2-브로모아세틸)-4-메틸벤조에이트 (화합물 27.2) 대신에 사용했다.



[1259]

[1260]

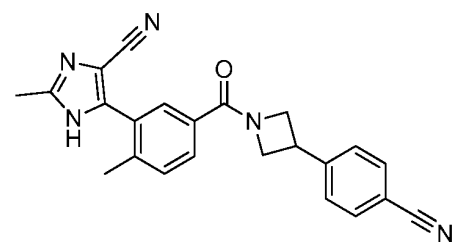
화합물 132.3. 4-(1-(4-플루오로-3-(2-메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 1의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 3-(2-브로모아세틸)-4-플루오로벤조에이트 (화합물 132.1)을 메틸 5-(2-브로모프로파노일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 1.6) 대신에 사용했다.



[1261]

[1262]

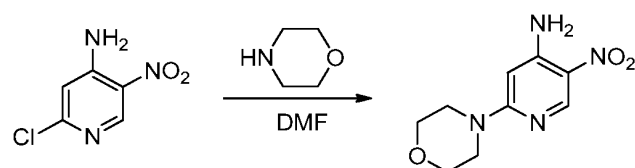
화합물 132. 4-(1-(4-(아제티딘-1-일)-3-(2-메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 25의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(1-(4-플루오로-3-(2-메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 (화합물 132.3)을 4-(1-(3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-플루오로벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 (화합물 25.1) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 426 (M+H)⁺.



[1263]

[1264]

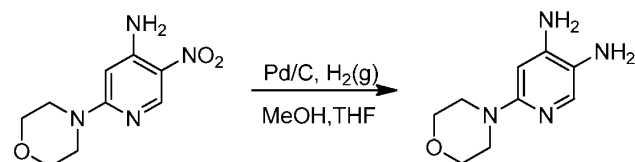
화합물 139. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 16의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 382 (M+H)⁺.



[1265]

[1266]

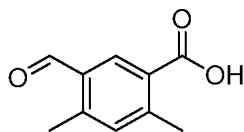
화합물 151.1. 2-(모폴린-4-일)-5-니트로피리딘-4-아민. 50-mL 밀봉된 튜브에, *N,N*-디메틸포름아미드 (20 mL) 및 모폴린 (503 μ L, 5.77 mmol) 중 2-클로로-5-니트로피리딘-4-아민 (500 mg, 2.88 mmol)의 용액을 넣었다. 반응 혼합물을 밤새 55 $^{\circ}$ C에서 교반했다. 반응을 그 다음 100 mL의 물의 부가로 켄칭했다. 반응 혼합물을 3 x 150 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 조합하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축했다. 이것으로 733 mg (조물질)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다.



[1267]

[1268]

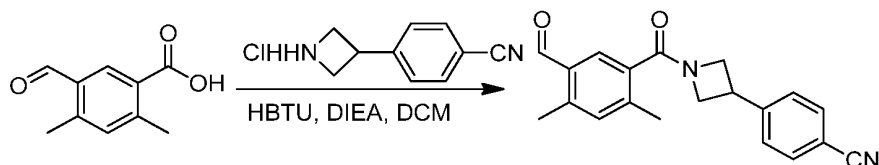
화합물 151.2. 6-모폴리노피리딘-3,4-디아민. 50-mL 둥근바닥 플라스크에 2-(모폴린-4-일)-5-니트로피리딘-4-아민 (화합물 151.1, 350 mg, 1.56 mmol), 메탄올 (20 mL), THF (10 mL), 및 Pd/C (35 mg)을 넣었다. 상기 용액을 N₂ 및 그 다음 H₂로 퍼지했다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 실온에서 교반했다. 고형물을 여과했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 이것으로 280 mg (92%)의 표제 화합물을 핑크색 고형물로서 얻었다.



[1269]

[1270]

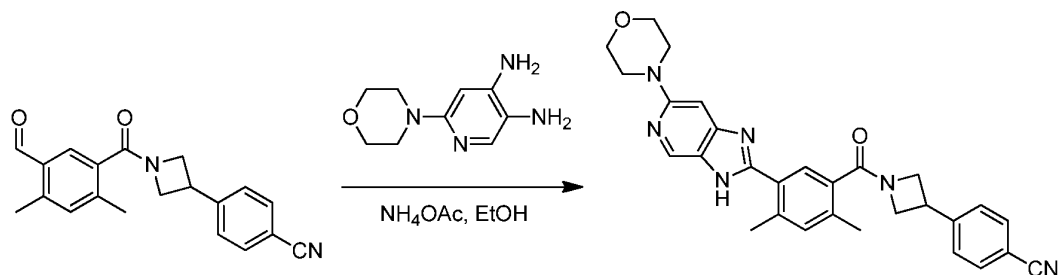
화합물 151.3. 5-포르밀-2,4-디메틸벤조산. 표제 화합물을 화합물 4.1의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-2,4-디메틸벤조산 (화합물 1.3)을 3-브로모-4-메틸벤조산 대신에 사용했다.



[1271]

[1272]

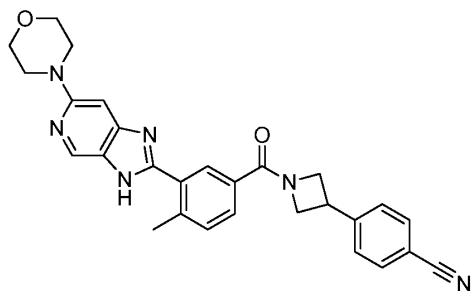
화합물 151.4. 4-(1-(5-포르밀-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, DCM (10 mL), 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2, 545 mg, 2.80 mmol), DIEA (1.4 mL, 8.41 mmol) 및 HBTU (1.60 g, 4.22 mmol) 중 5-포르밀-2,4-디메틸벤조산 (화합물 151.3, 500 mg, 2.81 mmol)의 용액을 넣었다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 150 mL의 EtOAc로 희석하고, 그 다음 2 x 50 mL의 NH₄Cl (포화) 및 1 x 50 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 480 mg (54%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[1273]

[1274]

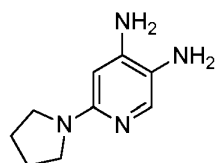
화합물 151.4. 4-(1-(5-포르밀-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 에탄올 (16 mL) 중 4-(1-(5-포르밀-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴 (화합물 151.4, 159 mg, 0.50 mmol)의 용액을 넣었다. 6-모폴리노피리딘-3,4-디아민 (화합물 151.2, 194 mg, 1.00 mmol) 및 NH₄OAc (308 mg, 4.00 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 3 일 동안 70 °C에서 공기 하에서 교반했다. 용액의 pH를 중탄산나트륨 (포화)로 8-9로 조정했다. 반응 혼합물을 1 x 100 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 3 x 50 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 조 생성물 (200 mg)을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (1#-Pre-HPLC-010(물)): 칼럼, SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19*150 mm; 이동상, 0.05% TFA 및 CH₃CN을 갖는 물 (10 분 내에 20.0% CH₃CN 최대 36.0%, 1 분 내에 최대 100.0%, 2 분 내에 20.0%로 떨어짐); 검출기, UV 254 및 220 nm. 이것으로 94.1 mg (38%)의 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었다. *m/z* (ES⁺) 493 (M+H)⁺.



[1275]

[1276]

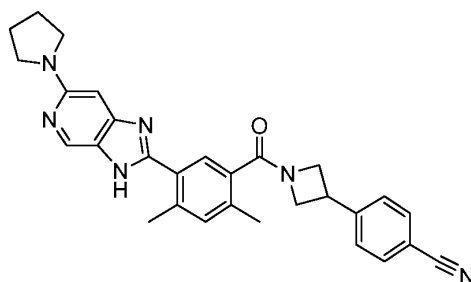
화합물 152. 4-(1-(4-메틸-3-(6-모폴리노-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 151의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-포르밀-4-메틸벤조산 (화합물 4.1)을 5-포르밀-2,4-디메틸벤조산 (화합물 151.3) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 479 (M+H)⁺.



[1277]

[1278]

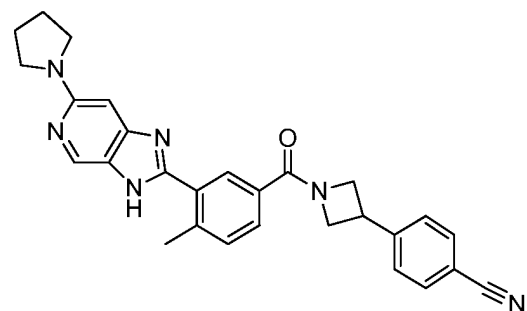
화합물 153.1. 6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3,4-디아민. 표제 화합물을 화합물 151.1 및 151.2의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 피롤리딘을 모폴린 대신에 사용했다.



[1279]

[1280]

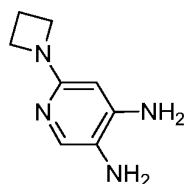
화합물 153. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(6-(피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 151의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3,4-디아민 (화합물 153.1)을 6-모폴리노피리딘-3,4-디아민 (화합물 151.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 477 (M+H)⁺.



[1281]

[1282]

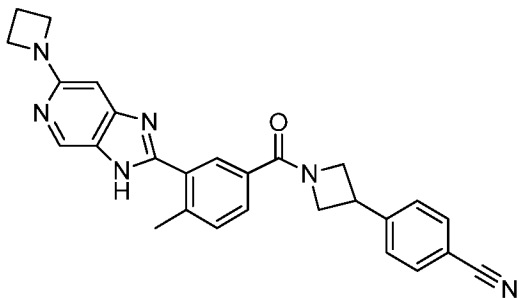
화합물 154. 4-(1-(4-메틸-3-(6-(피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 151의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-포르밀-4-메틸벤조산 (화합물 4.1)을 5-포르밀-2,4-디메틸벤조산 (화합물 151.3) 대신에 사용하고 6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3,4-디아민 (화합물 153.1)을 6-모폴리노피리딘-3,4-디아민 (화합물 151.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 463 (M+H)⁺.



[1283]

[1284]

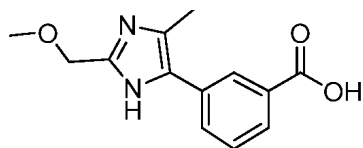
화합물 155.1. 6-(아제티딘-1-일)피리딘-3,4-디아민. 표제 화합물을 화합물 151.1 및 151.2의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 아제티딘을 모폴린 대신에 사용했다.



[1285]

[1286]

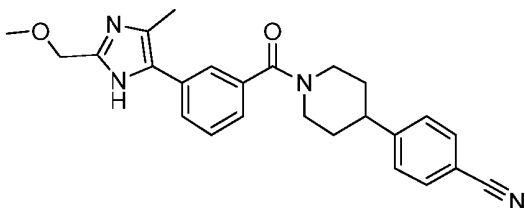
화합물 155. 4-(1-(3-(6-(아제티딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 151의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-포르밀-4-메틸벤조산 (화합물 4.1)을 5-포르밀-2,4-디메틸벤조산 (화합물 151.3) 대신에 사용하고 6-(아제티딘-1-일)피리딘-3,4-디아민 (화합물 155.1)을 6-모폴리노피리딘-3,4-디아민 (화합물 151.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 449 (M+H)⁺.



[1287]

[1288]

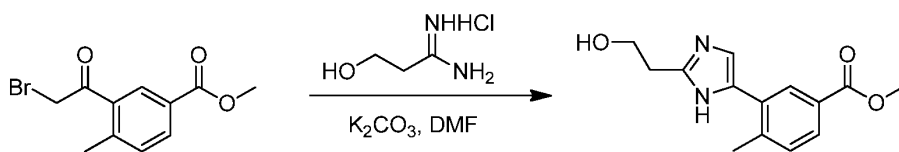
화합물 156.1. 3-(2-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조산. 표제 화합물을 화합물 2.3의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-아이오도벤조산을 5-아이오도-2,4-디메틸벤조산 (화합물 1.3) 대신에 사용했다.



[1289]

[1290]

화합물 156. 4-(1-(3-(2-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 2의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(2-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조산 (화합물 156.1)을 5-(2-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 2.3) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 415 (M+H)⁺.

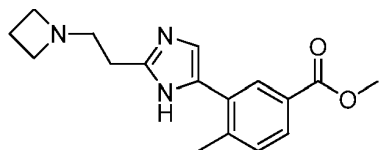


[1291]

[1292]

화합물 157.1. 메틸 3-(2-(2-하이드록시에틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 250-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (150 mL) 중 메틸 3-(2-브로모아세틸)-4-메틸벤조에이트 (화합물 27.2, 10 g, 36.89 mmol)의 용액을 넣었다. K₂CO₃ (30 g, 215.5 mmol) 및 3-하이드록시프

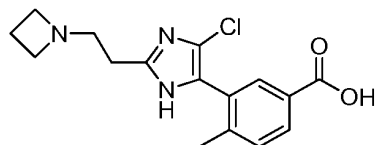
로판이미드아미드 하이드로클로라이드 (화합물 **23.1**, 15 g, 120.4 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 12 시간 동안 80 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (2:1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 2 g (21%)의 표제 화합물을 밝은 황색으로서 얻었다.



[1293]

[1294]

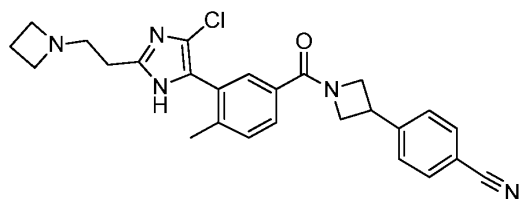
화합물 157.2. 메틸 3-(2-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 **24.1** 및 **24**의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 3-(2-(2-하이드록시에틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 **157.1**)을 4-(1-(3-(2-(2-하이드록시에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 (화합물 **23**) 대신에 사용하고 아제티딘을 디메틸아민 대신에 사용했다.



[1295]

[1296]

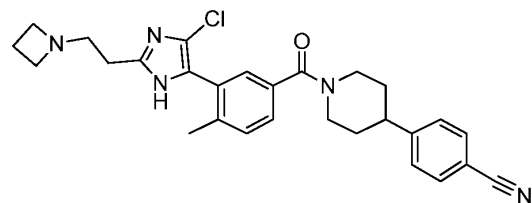
화합물 157.3. 3-(2-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-4-클로로-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산. 표제 화합물을 화합물 **27.4** 및 **27.5**의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 3-(2-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 **157.2**)을 메틸 3-(2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 **27.3**) 대신에 사용했다.



[1297]

[1298]

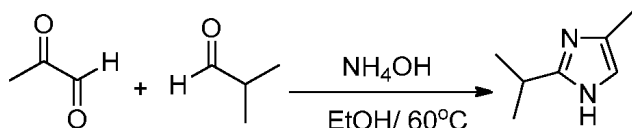
화합물 157. 4-(1-(3-(2-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-4-클로로-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 **27**의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(2-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-4-클로로-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 **157.3**)을 3-(4-클로로-2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 **27.5**) 대신에 사용하고 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 **5.2**)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 **1.2**) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 460 (M+H)⁺.



[1299]

[1300]

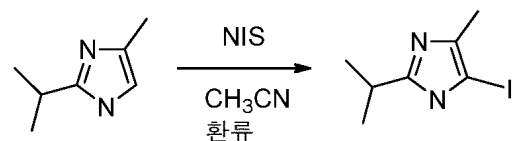
화합물 158. 4-(1-(3-(2-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-4-클로로-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 **27**의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(2-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-4-클로로-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 **157.3**)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 **1.2**) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 488 (M+H)⁺.



[1301]

[1302]

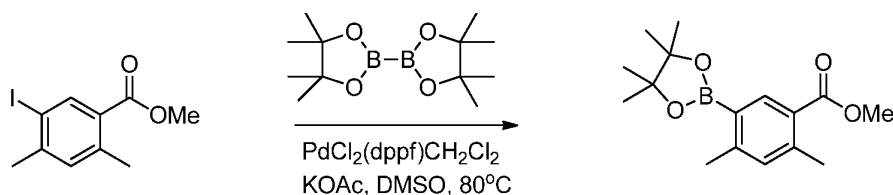
화합물 159.1. 2-이소프로필-4-메틸-1H-이미다졸. 에탄올 (25 mL) 중 이소부티르알데하이드 (4.5 mL, 50 mmol)의 용액을 수산화암모늄 (28% w/w, 25 mL)으로 55 °C에서 처리했다. 메틸글리옥살 (H₂O 중 40%, 28 mL, 63 mmol)을 적가했다. 수득한 혼합물을 60 °C에서 16 시간 동안 교반하고 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 및 물 (30 mL) 사이에서 분할했다. 유기 상을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂; 디클로로메탄 중 0-4 % MeOH)로 정제하여 3.96 g (64%)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다. *m/z* (ES⁺) 125 (M+H)⁺.



[1303]

[1304]

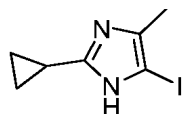
화합물 159.2. 5-아이오도-2-이소프로필-4-메틸-1H-이미다졸. 2-이소프로필-4-메틸-1H-이미다졸 (3.96 g, 32 mmol) 및 *N*-아이오도석신이미드 (8.33 g, 35 mmol)을 아세토니트릴 (100 mL)에서 용해시키고 16 시간 동안 가열 환류했다. 반응을 감압 하에서 농축하고 잔류물을 EtOAc (50 mL) 및 물 (50 mL) 사이에서 분할했다. 유기 상을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂; 헥산 중 0-40 % EtOAc)로 정제하여 4.87 g (61%)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다. *m/z* (ES⁺) 251 (M+H)⁺.



[1305]

[1306]

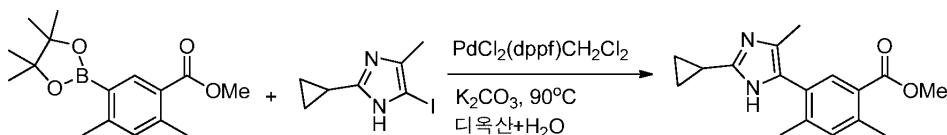
화합물 160.1. 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 5.4의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 5-아이오도-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 31.1)을 메틸 3-아이오도-4-메틸벤조에이트 (화합물 5.3) 대신에 사용했다. *m/z* (ES⁺) 291(M+H)⁺.



[1307]

[1308]

화합물 160.2. 2-사이클로프로필-5-아이오도-4-메틸-1H-이미다졸. 표제 화합물을 화합물 159.2의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 사이클로프로판카르보알데하이드를 이소부티르알데하이드 대신에 사용했다.

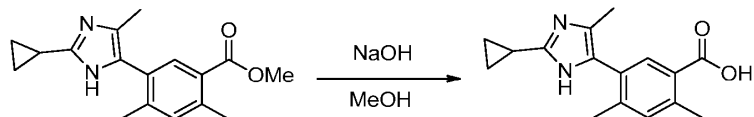


[1309]

[1310]

화합물 160.3. 메틸 5-(2-사이클로프로필-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 5.6의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용하고 2-사이클로프로필-5-아이오도-4-메틸-1H-이미다졸 (화합물 160.2)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1H-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했다. *m/z* (ES⁺)

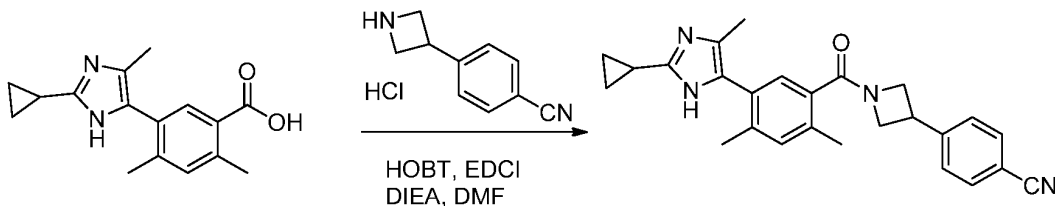
285 (M+H)⁺.



[1311]

[1312]

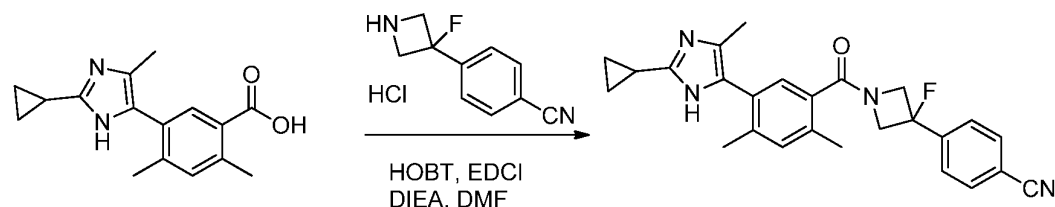
화합물 160.4. 5-(2-사이클로프로필-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산. 표제 화합물을 화합물 5.7의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 5-(2-사이클로프로필-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 160.3)을 메틸 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 5.6) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 271 (M+H)⁺.



[1313]

[1314]

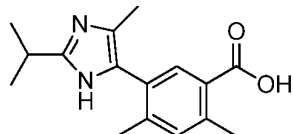
화합물 160. 4-(1-(5-(2-사이클로프로필-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-(2-사이클로프로필-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 160.4)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 411 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.51 (br, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.20 및 7.13 (2 단일항, Ar-H, 1H), 7.10 및 7.07 (2 단일항, Ar-H, 1H), 4.49-4.40 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.06-3.88 (m, 3H), 2.33 및 2.30 (2 단일항, CH₃, 3H), 2.23 및 2.18 (2 단일항, CH₃, 3H), 2.07 및 1.93 (2 단일항, 아미드 회전이성질체, CH₃, 3H), 1.89-1.82 (m, 1H), 0.88-0.74 (m, 4H).



[1315]

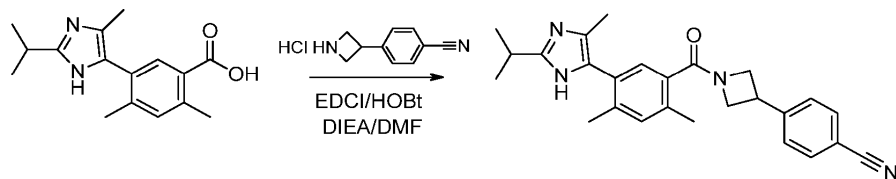
[1316]

화합물 161. 4-(1-(5-(2-사이클로프로필-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-(2-사이클로프로필-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 160.4)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용하고 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 429 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.52 (br, 1H), 7.95 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.76 (dd, $J=8.4$ Hz, 3.2Hz, 2H), 7.21 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 4.56-4.34(m, 4H), 2.35 및 2.32 (2 단일항, CH₃, 3H), 2.43 및 2.18 (2 단일항, CH₃, 3H), 2.07 및 1.93 (2 단일항, CH₃, 3H), 1.90-1.80 (m, 1H), 0.88-0.74(m, 4H).



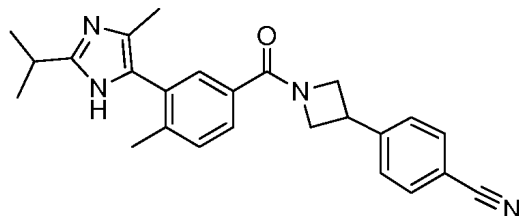
[1317]

- [1318] **화합물 159.3.** 5-(2-이소프로필-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산. 표제 화합물을 화합물 5.7의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-2-이소프로필-4-메틸-1H-이미다졸 (화합물 159.2)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1H-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용하고 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다.



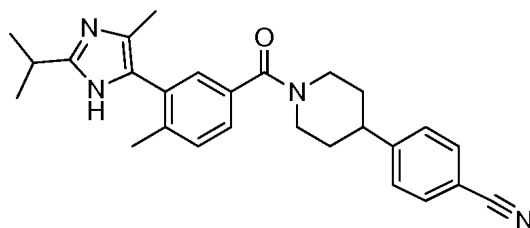
[1319]

- [1320] **화합물 159.** 4-(1-(5-(2-이소프로필-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. DMF (10 mL) 중 5-(2-이소프로필-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 159.3, 250 mg, 0.92 mmol), 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2, 195 mg, 1.0 mmol), EDCI (264 mg, 1.4 mmol), HOBt (170 mg, 1.0 mmol) 및 DIEA (640 μ L, 3.7 mmol)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO_3 로 희석하고 EtOAc (60 mL)로 추출했다. 유기 상을 염수 (3 x 20 mL)으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 디클로로메탄 중 8% 메탄올을 갖는 분취 TLC로 정제하고 동결건조하여 85 mg (22%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 413 (M+H)⁺.



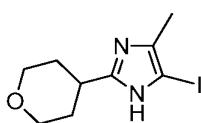
[1321]

- [1322] **화합물 162.** 4-(1-(3-(2-이소프로필-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 159의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4)을 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 399 (M+H)⁺.



[1323]

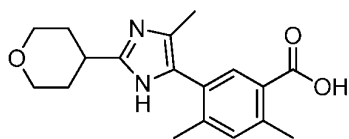
- [1324] **화합물 163.** 4-(1-(3-(2-이소프로필-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 159의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용하고 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4)을 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 427 (M+H)⁺.



[1325]

- [1326] **화합물 164.1.** 5-아이오도-4-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸. 표제 화합물을 화합물 159.2

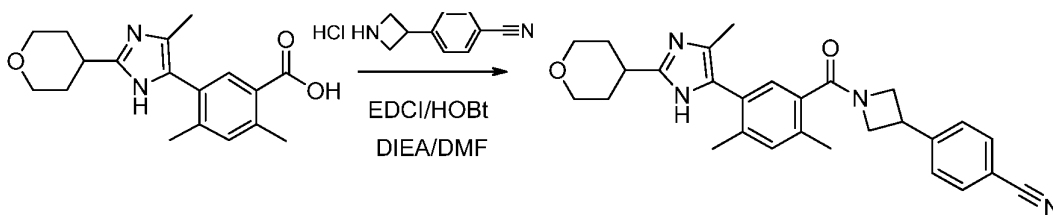
의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 테트라하이드로-2H-피란-4-카르보알데하이드를 이소부티르알데하이드 대신에 사용했다.



[1327]

[1328]

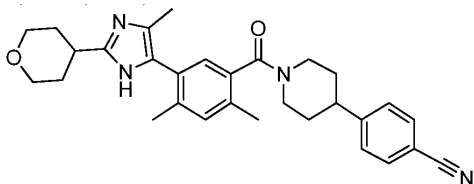
화합물 164.2. 2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산. 표제 화합물을 화합물 5.7의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-4-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸 (화합물 164.1)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1H-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용하고 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다.



[1329]

[1330]

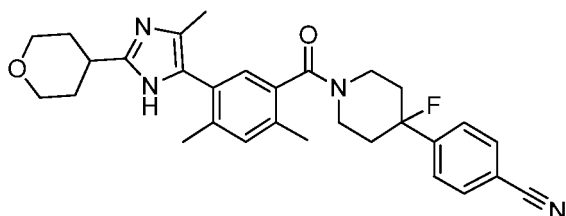
화합물 164. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. DMF (4 mL) 중 2,4-디메틸-5-(5-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-4-일)벤조산 (화합물 164.2, 157 mg, 0.5 mmol), 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2, 126 mg, 0.65 mmol), EDCI (143 mg, 0.75 mmol), HOBt (93 mg, 0.55 mmol) 및 DIEA (345 μ L, 2.00 mmol)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응물을 회색하고 EtOAc (30 mL)로 추출했다. 유기 상을 포화된 NaHCO_3 (10 mL), 염수 (3 X 20 mL)으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 디클로로메탄 중 5% 메탄올을 갖는 분취 TLC로 정제하고 동결건조하여 95 mg (42%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 455 (M+H)⁺.



[1331]

[1332]

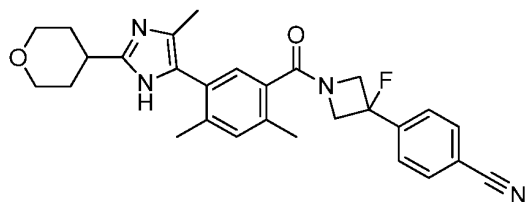
화합물 165. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 164의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 483 (M+H)⁺.



[1333]

[1334]

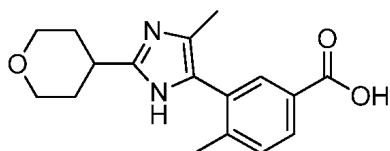
화합물 166. 4-(4-플루오로-1-(4-메틸-3-(4-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 164의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(4-플루오로피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 13.4)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 501 (M+H)⁺.



[1335]

[1336]

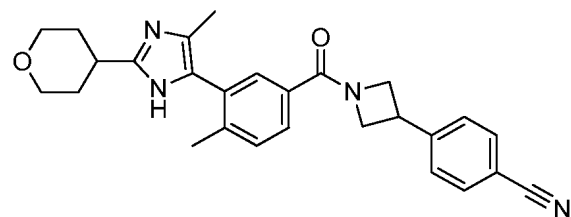
화합물 167. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일) 벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 164의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 459 (M+H)⁺.



[1337]

[1338]

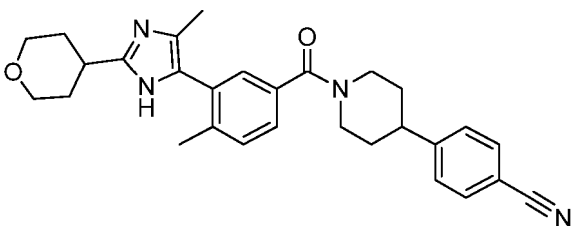
화합물 168.1. 4-메틸-3-(4-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산. 표제 화합물을 화합물 5.7의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-4-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸 (화합물 164.1)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1H-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했다.



[1339]

[1340]

화합물 168. 4-(1-(4-메틸-3-(5-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-4-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 164의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-메틸-3-(4-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산 (화합물 168.1)을 2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산 (화합물 164.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 441 (M+H)⁺.



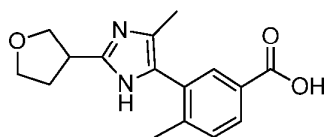
[1341]

[1342]

화합물 169. 4-(1-(4-메틸-3-(4-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 164의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-메틸-3-(4-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산 (화합물 168.1)을 2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산 (화합물 164.2) 대신에 사용하고 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 469 (M+H)⁺.

Cc1c(C)nn(C2CCOCC2)c1CC1=C(C)C(=C(C)C1C2=NC(=C(C)N2C3CCOCC3)C(=O)O

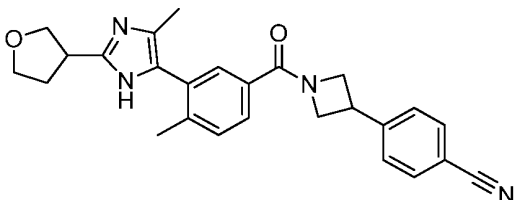
Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10. The reaction involves the coupling of 2-(4-cyano-1H-imidazol-2-yl)-4,6-dimethylbenzoic acid with 4-(4-cyanophenyl)-1H-imidazole hydrochloride. The reaction conditions are EDCI/HOBt and DIEA/DMF. The product is 2-(4-(4-cyanophenyl)-1H-imidazol-2-yl)-4,6-dimethylbenzoic acid.



[1351]

[1352]

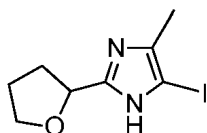
화합물 172.1. 4-메틸-3-(4-메틸-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산. 표제 화합물을 화합물 5.7의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-4-메틸-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-이미다졸 (화합물 171.1)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1H-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했다.



[1353]

[1354]

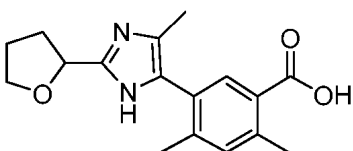
화합물 172. 4-(1-(4-메틸-3-(4-메틸-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 171의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-메틸-3-(4-메틸-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산 (화합물 172.1)을 2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산 (화합물 171.2) 대신에 사용했다. m/z (ES+) 427 (M+H)⁺.



[1355]

[1356]

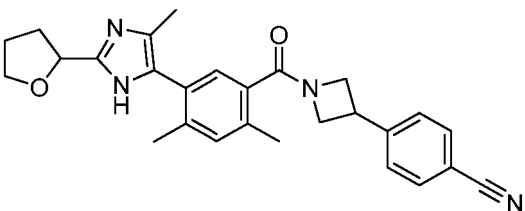
화합물 173.1. 5-아이오도-4-메틸-2-(테트라하이드로푸란-2-일)-1H-이미다졸. 표제 화합물을 화합물 159.2의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 테트라하이드로푸란-2-카브알데하이드를 이소부티르알데하이드 대신에 사용했다. m/z (ES+) 279 (M+H)⁺.



[1357]

[1358]

화합물 173.2. 2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(테트라하이드로푸란-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산. 표제 화합물을 화합물 5.7의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-4-메틸-2-(테트라하이드로푸란-2-일)-1H-이미다졸 (화합물 173.1)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1H-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용하고 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다.

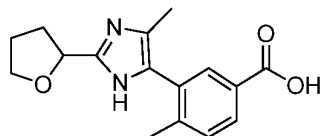


[1359]

[1360]

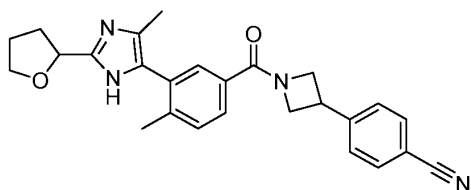
화합물 173. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(5-메틸-2-(테트라하이드로푸란-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 171의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단,

2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(테트라하이드로푸란-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산 (화합물 173.2)을 2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산 (화합물 171.2) 대신에 사용했다. m/z (ES)⁺ 441 (M+H)⁺.



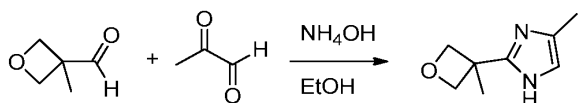
[1361]

화합물 174.1. 4-메틸-3-(4-메틸-2-(테트라하이드로푸란-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산. 표제 화합물을 화합물 5.7의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-4-메틸-2-(테트라하이드로푸란-2-일)-1H-이미다졸 (화합물 173.1)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1H-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했다.



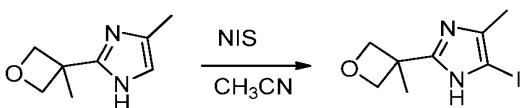
[1363]

화합물 174. 4-(1-(4-메틸-3-(4-메틸-2-(테트라하이드로푸란-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조이트릴. 표제 화합물을 화합물 171의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-메틸-3-(4-메틸-2-(테트라하이드로푸란-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산 (화합물 174.1)을 2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산 (화합물 171.2) 대신에 사용했다. m/z (ES)⁺ 427 (M+H)⁺.



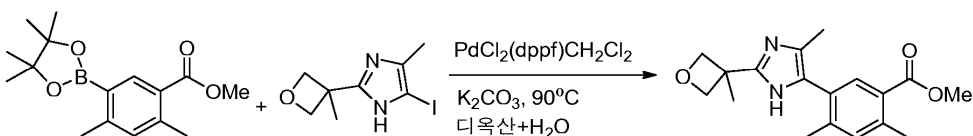
[1365]

화합물 175.1. 4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸. 표제 화합물을 화합물 16.2의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-메틸옥세탄-3-카르보알데하이드를 대신에 사용했다. 아세트알데하이드 및 2-옥소프로판알을 3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로판알 (화합물 16.1) 대신에 사용했다. m/z (ES)⁺ 153 (M+H)⁺.



[1367]

화합물 175.2. 5-아이오도-4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸. NIS (2.61g, 11.58mmol)을 아세토니트릴 (60mL) 중 4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸 (화합물 175.1, 1.76 g, 11.58 mmol)의 용액에 나누어서 추가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 EtOAc (300 mL) 및 물 (80 mL) 사이에서 분할했다. 유기 층을 포화된 나트륨 티오설파이트 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄) 및 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다 (3.0 g, 93%). m/z (ES)⁺ 279 (M+H)⁺.

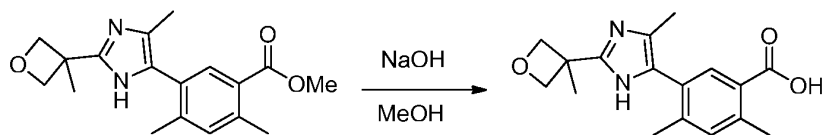


[1369]

화합물 175.3. 메틸 2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 5.6의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테

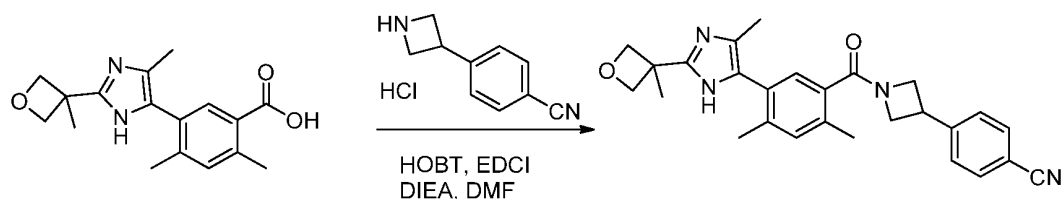
[1370]

트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용하고 5-아이오도-4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸 (화합물 175.2)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1H-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 315 (M+H)⁺.



[1371]

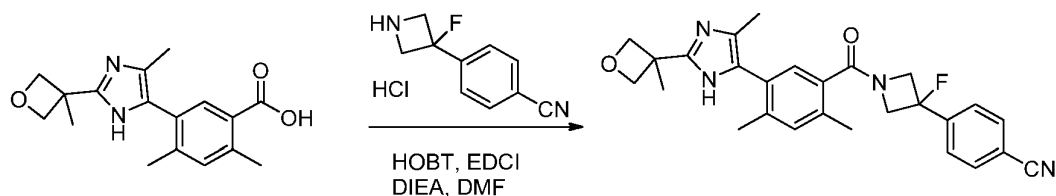
화합물 175.4. 2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산. 표제 화합물을 화합물 5.7의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조에이트 (화합물 175.3)을 메틸 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 5.6) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 301 (M+H)⁺.



[1372]

화합물 175. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아세트산-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산 (화합물 175.4)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 441 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.72 (br, 1H), 7.83 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.21 및 7.18 (2 단일항, Ar-H, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.90 (d, J=4.8Hz, 2H), 4.5-4.43 (m, 1H), 4.12 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.07-3.90 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.28 및 2.18 (2 단일항, CH₃, 3H), 2.13 및 2.00 (2 단일항, CH₃, 3H), 1.67 (s, 3H).

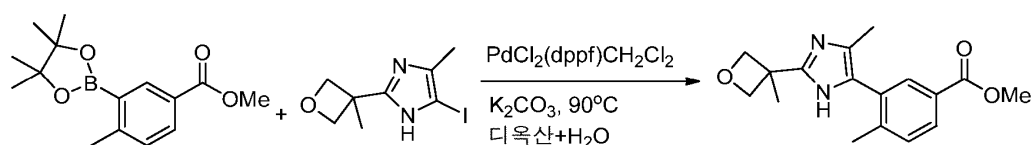
[1374]



[1375]

화합물 176. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)-3-플루오로아세트산-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산 (화합물 175.4)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용하고 4-(3-플루오로아세트산-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 4-(아세트산-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 459 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.73 (br, 1H), 7.95 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.25 및 7.24 (2 단일항, Ar-H, 1H), 7.19 및 7.16 (2 단일항, Ar-H, 1H), 4.94-4.86 (m, 2H), 4.57-4.35 (m, 6H), 2.36 및 2.34 (2 단일항, CH₃, 3H), 2.29 및 2.19 (2 단일항, CH₃, 3H), 2.14 및 2.00 (2 단일항, CH₃, 3H), 1.67 (s, 3H).

[1376]

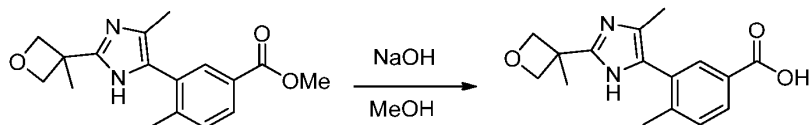


[1377]

화합물 177.1. 메틸 4-메틸-3-(4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조에이트. 표제 화합물을 화

[1378]

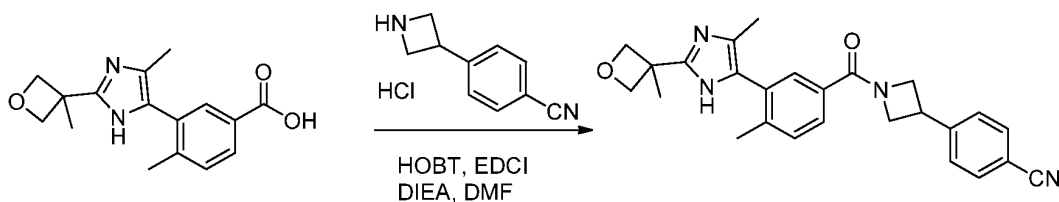
합물 5.6의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸 (화합물 175.2)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1H-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 301 (M+H)⁺.



[1379]

[1380]

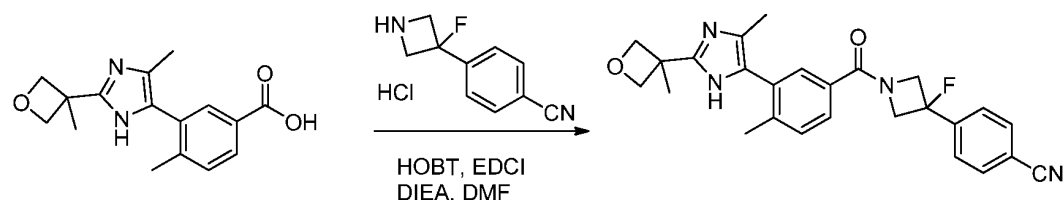
화합물 177.2. 4-메틸-3-(4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산. 표제 화합물을 화합물 5.7의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-메틸-3-(4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조에이트 (화합물 177.1)을 메틸 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 5.6) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 287 (M+H)⁺.



[1381]

[1382]

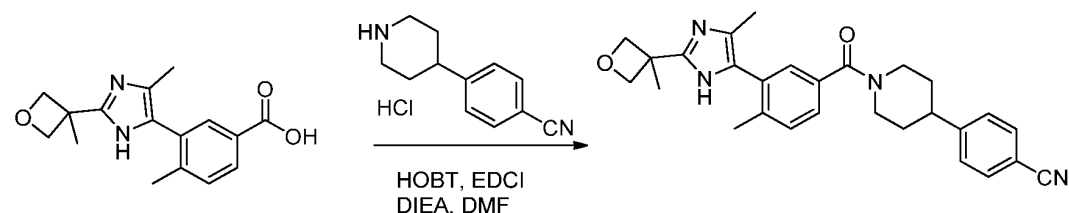
화합물 177. 4-(1-(4-메틸-3-(4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-메틸-3-(4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산 (화합물 177.2)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 427 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.79 (br, 1H), 7.84 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.60-7.46 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 1H), 4.91 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.76-4.67 (m, 1H), 4.52-4.36 (m, 4H), 4.09-3.97 (m, 2H), 2.34 및 2.24 (2 단일향, CH₃, 3H), 2.16 및 2.02 (2 단일향, CH₃, 3H), 1.68 (s, 3H).



[1383]

[1384]

화합물 178. 4-(3-플루오로-1-(4-메틸-3-(4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-메틸-3-(4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산 (화합물 177.2)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용하고 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 445 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.80 (br, 1H), 7.96 (dd, $J=8.0$ Hz, 2.4Hz, 2H), 7.80 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.67-7.52 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 1H), 4.95-4.89 (m, 2H), 4.89-4.46 (m, 4H), 4.46-4.40 (m, 2H), 3.36 및 2.26 (2 단일향, CH₃, 3H), 2.17 및 2.03 (2 단일향, CH₃, 3H), 1.69 및 1.68 (2 단일향, CH₃, 3H).

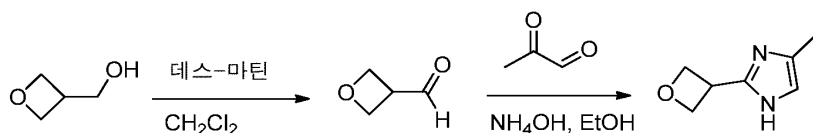


[1385]

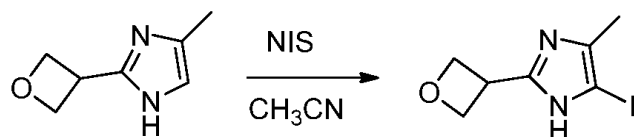
[1386]

화합물 179. 4-(1-(4-메틸-3-(4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴

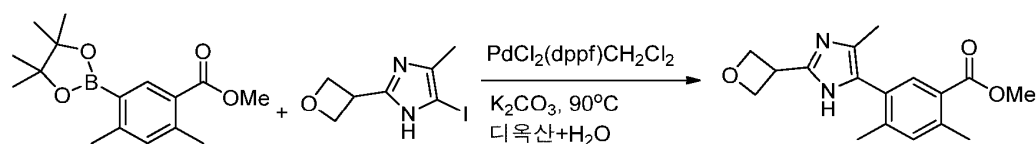
릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-메틸-3-(4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산 (화합물 177.2)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용하고 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2)을 4-(아세트딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 455 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.78 (br, 1H), 7.78 (d, J =8.0Hz, 2H), 7.53 (d, J =8.0Hz, 2H), 7.40-7.23 (m, 3H), 4.92 (t, J =6.0Hz, 5.2Hz, 2H), 4.78-4.52 (m, 1H), 4.43 (t, J =5.2Hz, 4.8Hz, 2H), 3.91-3.71 (m, 1H), 3.24-3.08 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.34 및 2.25 (2 단일항, CH₃, 3H), 2.16 및 2.03 (2 단일항, 아마이드 회전 이성질체, CH₃, 3H), 1.91-1.59 (m, 4H), 1.69 및 1.68 (2 단일항, CH₃, 3H).



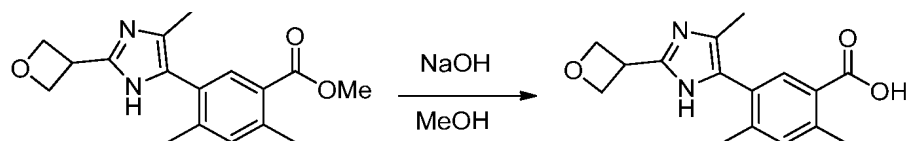
화합물 180.1. 4-메틸-2-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸. 데스-마틴 시약 (4.33g, 10.21mmol)을 CH₂Cl₂ (10 mL) 중 옥세탄-3-일메탄올 (0.9g, 10.21 mmol)의 용액에 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반하고 실온에서 2 시간 동안 교반했다. CH₂Cl₂를 그 다음 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 EtOH (10 mL)에서 용해시켰다. NH₄OH (5 mL)을 부가하고, 그 다음 2-옥소프로판알 (물 중 40%, 2.76 mL, 15.32 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반했다. 물 (10mL)을 혼합물에 부가하고 혼합물을 동결건조했다. 건조된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (2.5% MeOH 내지 CH₂Cl₂ 중 5% MeOH)로 정제하여 표제 생성물을 갈색 오일로서 얻었다 (0.61g, 43.3%, 2 단계로). m/z (ES⁺) 139 (M+H)⁺.



화합물 180.2. 5-아이오도-4-메틸-2-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸. 표제 화합물을 화합물 175.2의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-메틸-2-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸 (화합물 180.1)을 4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸 (화합물 175.1) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 265 (M+H)⁺.

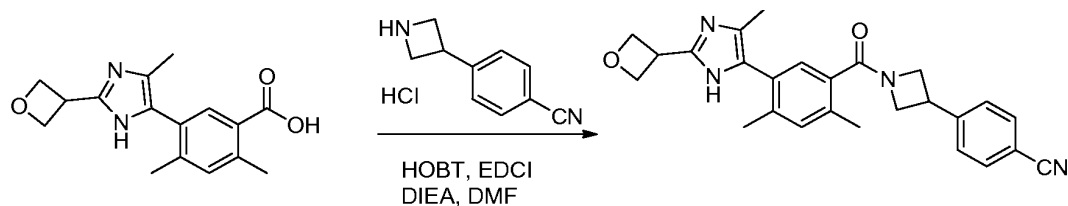


화합물 180.3. 메틸 2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 5.6의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용하고 5-아이오도-4-메틸-2-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸 (화합물 180.2)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1H-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 301 (M+H)⁺.



화합물 180.4. 2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산. 표제 화합물을 화합물 5.7의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조에이트 (화합물 180.3)을 메틸 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸

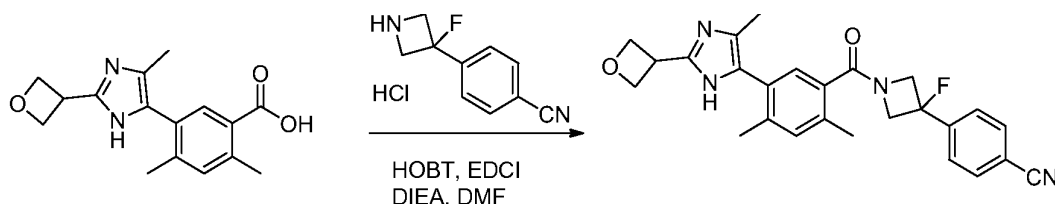
벤조에이트 (화합물 5.6) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 287 (M+H)⁺.



[1395]

[1396]

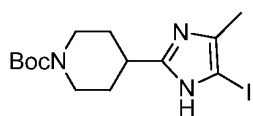
화합물 180. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산 (화합물 180.4)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 427 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.81 (br, 1H), 7.84 (d, J =8.4Hz, 2H), 7.60 (d, J =8.4Hz, 2H), 7.26-7.10 (m, 2H), 4.87-4.75 (m, 4H), 4.51-4.42 (m, 1H), 4.37-4.21(m, 2H), 4.07-3.91 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 및 2.19 (2 단일항, CH₃, 3H), 2.12 및 2.02 (2 단일항, CH₃, 3H).



[1397]

[1398]

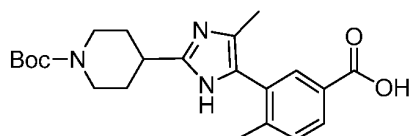
화합물 181. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산 (화합물 180.4)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용하고 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 445 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.80 (br, 1H), 7.96 (d, J =8.4Hz, 2H), 7.77 (d, J =8.0Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (d, J =7.2Hz, 2H), 4.87-4.75 (m, 4H), 4.60-4.36 (m, 4H), 4.31-4.21 (m, 1H), 2.35 (s, CH₃, 3H), 2.90 및 2.20 (2 단일항, CH₃, 3H), 2.13 및 2.02 (2 단일항, CH₃, 3H).



[1399]

[1400]

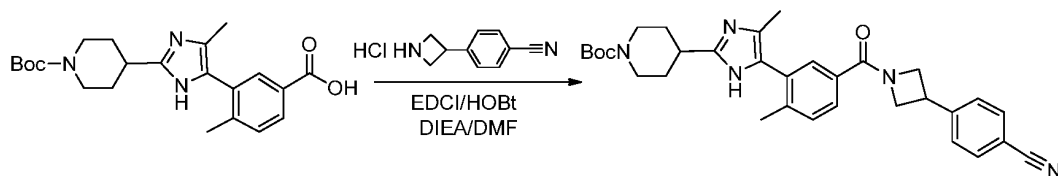
화합물 182.1. tert-부틸 4-(5-아이오도-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트. 표제 화합물을 화합물 159.2의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, tert-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카복실레이트를 이소부티르알데하이드 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 392 (M+H)⁺.



[1401]

[1402]

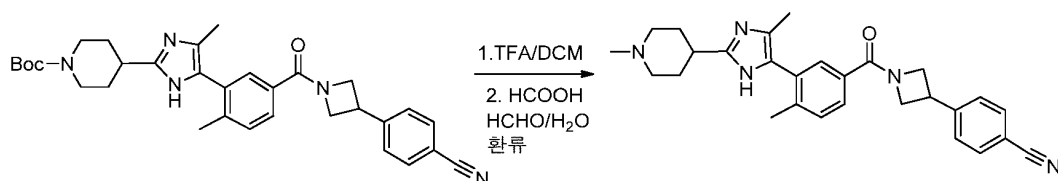
화합물 182.2. 3-(2-(1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산. 표제 화합물을 화합물 5.7의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, tert-부틸 4-(5-아이오도-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 182.1)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1H-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했다.



[1403]

[1404]

화합물 182.3. tert-부틸 4-(4-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트. DMF (25 mL) 중 3-(2-(1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 182.2, 506 mg), 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2, 296 mg, 1.52 mmol), EDCI (315 mg, 1.65 mmol), HOBt (107 mg, 0.64 mmol) 및 DIEA (877 μ L, 5.08 mmol)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응을 감압 하에서 농축하고, 포화된 NaHCO_3 (20 mL)로 희석하고 EtOAc (50 mL)로 추출했다. 유기 상을 염수 (3 x 10 mL)로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 디클로로메탄 중 8% 메탄올을 갖는 분취 TLC로 정제하여 476 mg (69%)의 표제 화합물을 폼으로서 얻었다. m/z (ES⁺) 540 (M+H)⁺.



[1405]

[1406]

화합물 182. 4-(1-(4-메틸-3-(4-메틸-2-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 20 mL CH_2Cl_2 중 tert-부틸 4-(4-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 182.3, 475 mg, 0.88 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (4 mL)을 부가했다. 반응을 1.5 시간 동안 교반하고 감압 하에서 농축하고, 10 mL Na_2CO_3 (1M)로 중화하고 동결건조하여 4-(1-(4-메틸-3-(4-메틸-2-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴을 얻었다. 4-(1-(4-메틸-3-(4-메틸-2-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴 (135 mg, 0.31 mmol), 포름산 (300 μ L, 6.76 mmol), 포름알데하이드 (물 중 37%, 300 μ L, 3.41 mmol) 및 물 (1.5 mL)의 혼합물을 10 시간 동안 가열 환류했다. 반응을 pH 9까지 포화된 NaHCO_3 로 희석하고 CH_2Cl_2 (3 X 20 mL)로 추출했다. 잔류물을 10 % 메탄올 및 디클로로메탄 중 1% 수산화암모늄을 갖는 분취 TLC로 정제하고 동결건조하여 43 mg (30%, 2 단계)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 540 (M+H)⁺.



[1407]

[1408]

화합물 183. 4-(1-(3-(2-(1-아세틸피페리딘-4-일)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 20 mL DCM 중 tert-부틸 4-(4-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 182.3, 475 mg, 0.88 mmol)의 용액에, 트리플루오로아세트산 (4 mL)을 부가했다. 반응을 1.5 시간 동안 교반하고, 감압 하에서 농축하고 10 mL Na_2CO_3 (1M)로 중화하여, 동결건조 후에 조 생성물을 얻었다. 4-(1-(4-메틸-3-(4-메틸-2-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴 (252 mg, 0.57 mmol), 아세트산 무수물 (71 μ L, 0.75 mmol) 및 트리에틸아민 (120 μ L, 0.86 mmol)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응을 감압 하에서 농축하고, 그 다음 포화된 NaH_2PO_4 (20 mL)로 희석하고 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출했다. 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 디클로로메탄 중 10 % 메탄올을 갖는 분취 TLC로 정제하고 동결건조하여 235 mg (80%-2 단계)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 482 (M+H)⁺.



[1409]

[1410]

화합물 184. 메틸 4-(5-(5-(3-(4-시아노페닐) 아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-4-메틸-1H-이미다졸-2-일) 피페리딘-1-카복실레이트. CH_2Cl_2 (10 mL) 중 tert-부틸 4-(4-(5-(3-(4-시아노페닐) 아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-2-일) 피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 **182.3**, 227 mg, 0.42 mmol)의 용액에, 트리플루오로아세트산 (2 mL)을 부가했다. 반응을 1.5 시간 동안 교반하고 감압 하에서 농축했다. 반응 혼합물을 2 mL Na_2CO_3 (1M)로 중화하여 동결건조 후에 조 중간체를 얻었다. 4-(1-(4-메틸-3-(4-메틸-2-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴 (185 mg, 0.42 mmol) 및 디이소프로필 에틸아민 (363 μL , 2.1 mmol)의 혼합물을 DMF (6 mL)에서 용해시켰다. 메틸 클로로포르메이트 (36 μL , 0.46 mmol)을 부가하고 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 농축하고, 포화된 NaH_2PO_4 (20 mL)로 희석하고 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출했다. 유기 상을 염수로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 디클로로메탄 중 10 % 메탄올을 갖는 분취 TLC로 정제하고 동결건조하여 141 mg (67%, 2 단계에 걸쳐)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 498 (M+H)⁺.

[1411]

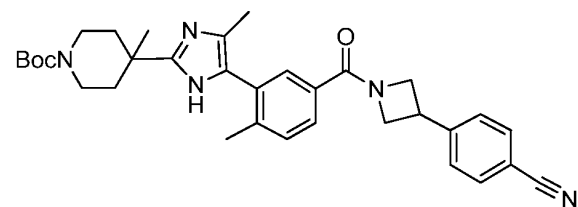
[1412]

화합물 185.1. tert-부틸 4-(5-아이오도-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트. 표제 화합물을 화합물 159.2의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, tert-부틸 4-포르밀-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트를 이소부티르알데하이드 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 406 (M+H)⁺.

[1413]

[1414]

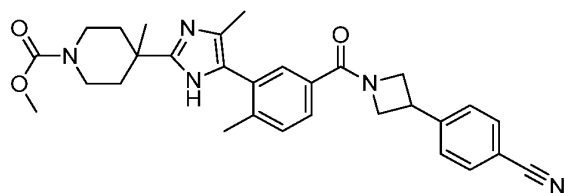
화합물 185.2. 3-(2-(1-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-4-일)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산. 표제 화합물을 화합물 5.7의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, tert-부틸 4-(5-아이오도-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 **185.1**)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1H-이미다졸 (화합물 **5.5**) 대신에 사용했다.



[1415]

[1416]

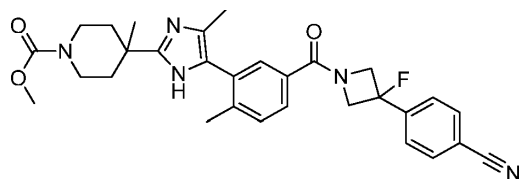
화합물 185.3. tert-부틸 4-(5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트. 표제 화합물을 화합물 182.3의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(2-(1-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-4-일)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 **185.2**)을 3-(2-(1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 **182.2**) 대신에 사용했다.



[1417]

[1418]

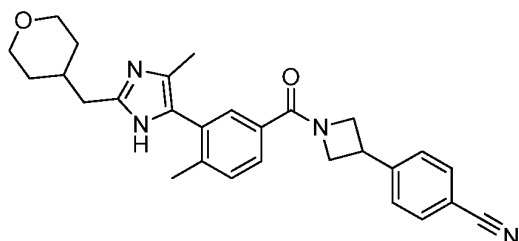
화합물 185. 메틸 4-(5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트. 표제 화합물을 화합물 184의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, tert-부틸 4-(5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 185.3)을 tert-부틸 4-(4-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 182.3) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 512 M+H⁺.



[1419]

[1420]

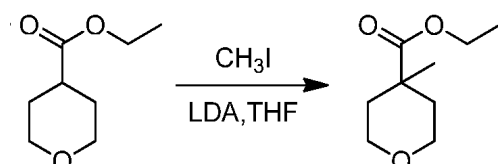
화합물 186. 메틸 4-(5-(5-(3-(4-시아노페닐)-3-플루오로아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트. 표제 화합물을 화합물 184의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, tert-부틸 4-(5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 185.3)을 tert-부틸 4-(4-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 182.3) 대신에 사용하고 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 530 (M+H)⁺.



[1421]

[1422]

화합물 187. 4-(1-(4-메틸-3-(4-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 159의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트알데하이드를 이소부티르알데하이드 대신에 사용하고 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4)을 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 455 (M+H)⁺.

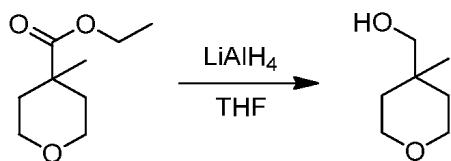


[1423]

[1424]

화합물 188.1. 에틸 4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-카복실레이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 500-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (100 mL) 중 에틸 테트라하이드로-2H-피란-4-카복실레이트 (8 g, 50.6 mmol)의 용액을 넣었다. 그 다음 이것에 LDA (50 mL, 101.1 mmol, THF 중 2M)을 -78 °C에서 적가하고 3 시간 동안 교반했다. 이것에 테트라하이드로푸란 (50 mL) 중 CH₃I (9.5 mL, 151.9 mmol)의 용액을 -78 °C에서 적가했다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 -78 °C에서 교반하고, 그 다음 400 mL의 NH₄Cl (포화)로 주의하여

켄칭했다. 수성 상을 300 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 8 g (92%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.



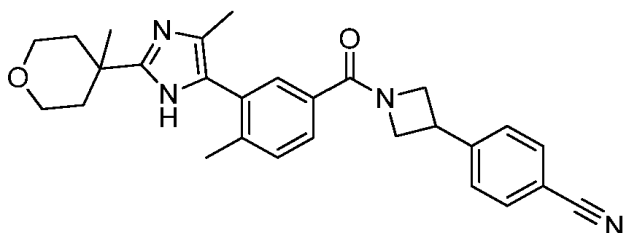
[1425]

화합물 188.2. (4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄올. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 100-mL 3-목 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (12 mL) 중 에틸 4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-카복실레이트 (화합물 188.1, 500 mg, 2.90 mmol)의 용액을 넣었다. 그 다음 이것에 리튬 알루미늄 하이드라이드 (221 mg, 5.82 mmol)을 나누어서 0 °C에서 부가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 1.2 mL의 H₂O, 1.2 mL의 NaOH (15%), 3.5 mL의 H₂O로 주의하여 켄칭했다. 고형물을 여과로 제거하고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 이것으로 300 mg (조물질)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.



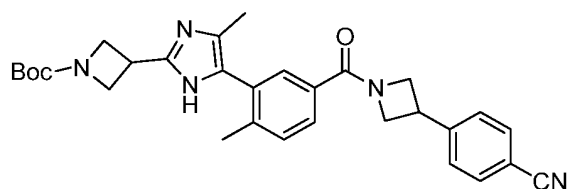
[1427]

화합물 188.3. 4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-카브알데하이드. 100-mL 3-목 둥근바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (15 mL) 중 (4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄올 (화합물 188.2, 300 mg, 2.30 mmol)의 용액을 넣었다. 테스-마틴 시약 (1.17 g, 2.76 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 15 mL의 물로 켄칭했다. 수성 상을 20 mL의 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 200 mg (68%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.



[1429]

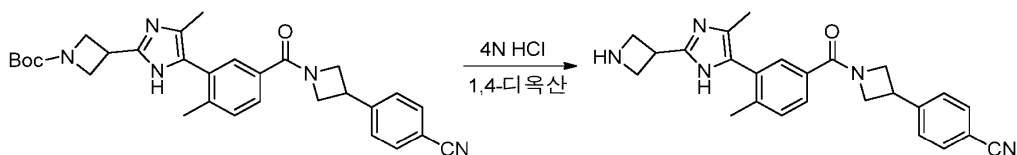
화합물 188. 4-(1-(4-메틸-3-(4-메틸-2-(4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 159의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-카브알데하이드 (화합물 188.3)을 이소부티르알데하이드 대신에 사용하고 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4)을 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1) 대신에 사용했다. *m/z* (ES+) 455 (M+H)⁺.



[1431]

화합물 189.1. tert-부틸 3-(5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)아제티딘-1-카복실레이트. 표제 화합물을 화합물 182.3의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, tert-부틸 3-포르밀아제티딘-1-카복실레이트를 tert-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카복실레이트 대신에 사용했다.

[1432]



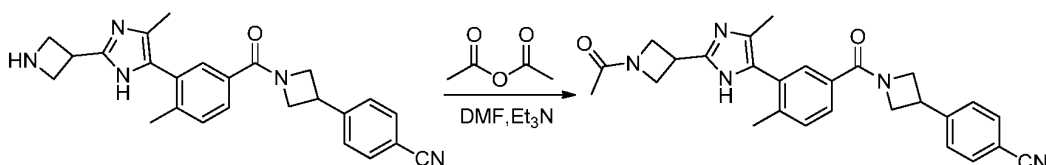
[1433]

[1434]

화합물

189.2.

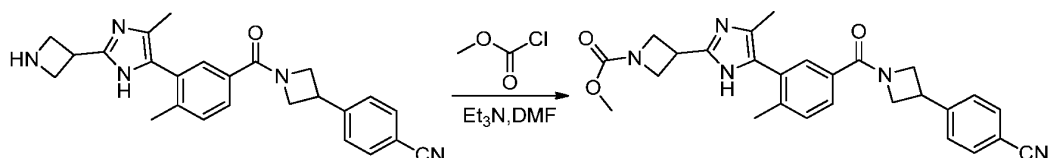
4-(1-(3-(2-(아제티딘-3-일)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 250-mL 둥근바닥 플라스크에, 1,4-디옥산 (20 mL) 중 tert-부틸 3-(5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)아제티딘-1-카복실레이트 (화합물 189.1, 2 g, 3.91 mmol)의 용액을 넣었다. 염화수소 (4 M) (10 mL)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 30 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 용액의 pH를 중탄산나트륨 (포화)로 7-8로 조정했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축하여 800 mg (조 물질)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[1435]

[1436]

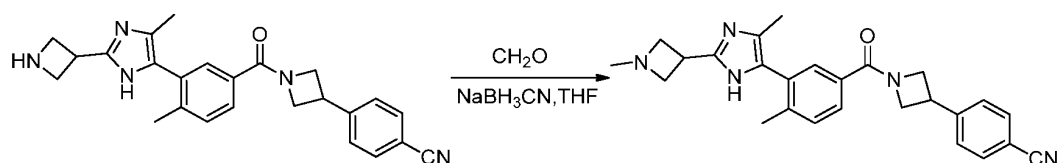
화합물 189. 4-(1-(3-(2-(1-아세틸아제티딘-3-일)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 25-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 4-(1-(3-(2-(아제티딘-3-일)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴 (화합물 189.2, 80 mg, 0.19 mmol)의 용액을 넣었다. 트리에틸아민 (27 μ L, 0.20 mmol) 및 아세트산 무수물 (19 μ L, 0.20 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 10 mL의 물로 채웠다. 수성 상을 3 x 3 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 조합된 유기 추출물을 감압 하에서 농축했다. 조 생성물 (100 mg)을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (분취-HPLC-020): 칼럼, SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 5 μ m, 19*150 mm; 이동상, mmol NH_4HCO_3 및 MeCN을 갖는 물 (7 분 내에 28% MeCN 최대 40%, 2 분 내에 최대 100%, 1 분 내에 28%로 떨어짐); 검출기, 물 2489 255 및 220 nm. 이것으로 32.8 mg (37%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 454 (M+H)⁺.



[1437]

[1438]

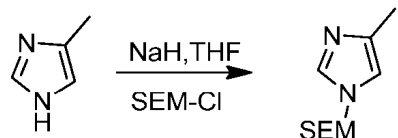
화합물 190. 메틸 3-(5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)아제티딘-1-카복실레이트. 25-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 4-(1-(3-(2-(아제티딘-3-일)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴 (화합물 189.2, 100 mg, 0.24 mmol)의 용액을 넣었다. 메틸 클로로포르메이트 (33 μ L, 0.42 mmol) 및 트리에틸아민 (34 μ L, 0.25 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 10 mL의 물로 채웠다. 수성 상을 3 x 5 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층을 3 x 3 mL의 염수로 세정하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (10:1)로 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 조 생성물 (100 mg)을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (분취-HPLC-020): 칼럼, SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 5 μ m, 19*150 mm; 이동상, 50 mmol NH_4HCO_3 및 MeCN을 갖는 물 (% 7 분 내에 33.0% MeCN 최대 45.0, 2 분 내에 최대 100.0%, 1 분 내에 33.0%로 떨어짐); 검출기, 물 2489, 254 및 220 nm. 이것으로 21.5 mg (19%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 470 (M+H)⁺.



[1439]

[1440]

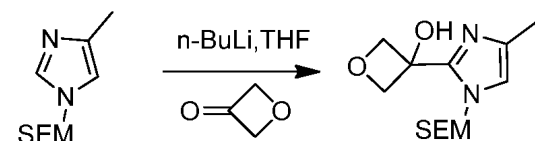
화합물 191. 4-(1-(4-메틸-3-(4-메틸-2-(1-메틸아제티딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (1 mL) 중 4-(1-(3-(2-(아제티딘-3-일)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴 (화합물 189.2, 50 mg, 0.12 mmol)의 용액을 넣었다. 포름알데하이드 (65 μ L, 37% wt, 0.57 mmol) 및 NaBH₃CN (30 mg, 0.48 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 3 x 3 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 조합된 유기 추출물을 3 x 1 mL의 염수로 세정하고 감압 하에서 농축했다. 조 생성물 (20 mg)을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (분취-HPLC-020): 칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5 μ m, 19*150 mm; 이동상, 0.03% NH₃H₂O 및 MeCN을 갖는 물 (7 분 내에 26.0% MeCN 최대 40.0%, 2 분 내에 최대 100.0%, 1 분 내에 26.0%로 떨어짐); 검출기, 물 2489, 254 및 220 nm. 이것으로 1.8 mg (3%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. *m/z* (ES⁺) 426 (M+H)⁺.



[1441]

[1442]

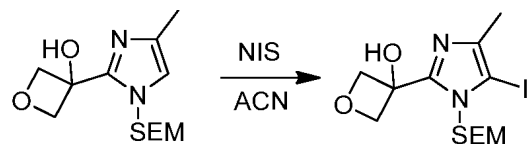
화합물 192.1. 4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 1-L 3 목 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (200 mL) 중 4-메틸-1H-이미다졸 (10 g, 121.8 mmol)의 용액을 넣었다. 그 다음 이것에 수소화나트륨 (7.32 g, 182.7 mmol, 60%)을 몇 개의 배치로 0 °C에서 부가하고 1 시간 동안 실온에서 교반했다. 이것에 SEM-Cl (30.5 g, 199.7 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 50 mL의 염수로 주의하여 켄칭했다. 수성 상을 1 x 800 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 1 x 300 mL, 2 x 300 mL의 중탄산나트륨 (포화)의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:1) 에틸 아세테이트를 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 9 g (35%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.



[1443]

[1444]

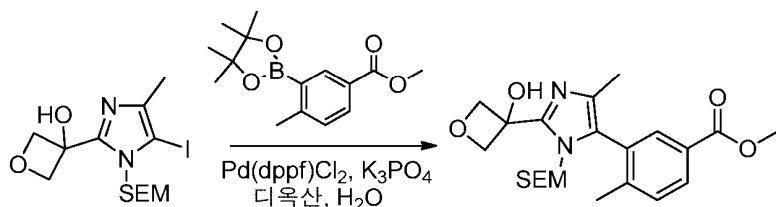
화합물 192.2. 3-(4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)옥세탄-3-올. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 1000-mL 3-목 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (200 mL) 중 4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸 (화합물 192.1, 9 g, 42.38 mmol)의 용액을 넣었다. 그 다음 이것에 n-BuLi (34 mL, THF 중 2.5 M)을 -78 °C에서 적가하고 1 시간 동안 교반했다. 이것에 테트라하이드로푸란 (30 mL) 중 옥세탄-3-올 (6.11 g, 84.79 mmol)의 용액을 -78 °C에서 적가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 -78 °C에서 교반하고, 그 다음 50 mL의 NH₄Cl (포화)로 켄칭했다. 수성 상을 1 x 600 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 3 x 300 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 13 g (조물질)의 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다.



[1445]

[1446]

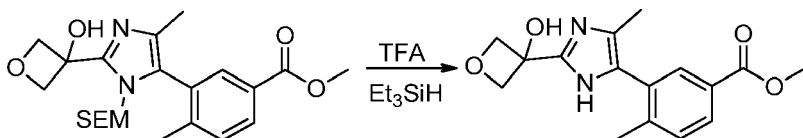
화합물 192.3. 3-(5-아이오도-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)옥세탄-3-올. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, ACN (10 mL) 중 3-(4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)옥세탄-3-올 (화합물 192.2, 200 mg, 0.70 mmol)의 용액을 넣었다. NIS (237.7 mg, 1.06 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 반응 혼합물을 40 mL의 EtOAc로 희석했다. 유기 층을 3 x 20 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (2:3)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 100 mg (35%)의 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 얻었다.



[1447]

[1448]

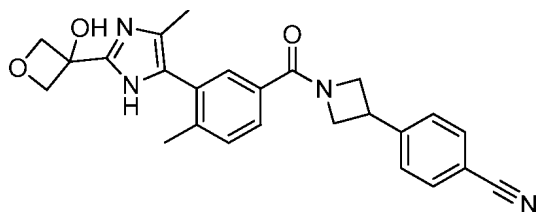
화합물 192.4. 메틸 3-(2-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 100-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 디옥산 (12 mL) 중 메틸 4-메틸-3-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 **5.4**, 282.7 mg, 1.02 mmol)의 용액을 넣었다. 물 (1.2 mL), 3-(5-아이오도-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)옥세탄-3-올 (화합물 **192.3**, 350 mg, 0.85 mmol) 및 Pd(dppf)₂Cl₂ (62.4 mg, 0.09 mmol) 중 K₃PO₄ (904.9 mg, 4.26 mmol)의 용액을 반응에 부가했다. 혼합물을 7 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 냉각하고, 그 다음 60 mL의 EtOAc로 희석했다. 고형물을 여과로 제거하고, 여과물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (2:3)를 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 220 mg (60%)의 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 얻었다.



[1449]

[1450]

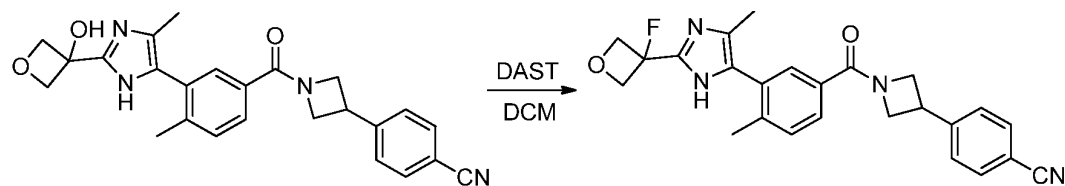
화합물 192.5. 메틸 3-(2-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 3-(2-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 **192.4**, 180 mg, 0.42 mmol), Et₃SiH (1 mL) 및 트리플루오로아세트산 (2 mL)를 넣었다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 실온에서 교반했다. 용액의 pH를 수산화나트륨 (1 M)로 8로 조정했다. 반응 혼합물을 100 mL의 염수로 희석했다. 수성 상을 2 x 30 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 150 mg (조물질)의 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 얻었다.



[1451]

[1452]

화합물 192. 4-(1-(3-(2-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 3-(2-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 **192.5**)를 메틸 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 **5.6**) 대신에 사용했다. *m/z* (ES⁺) 429 (M+H)⁺.

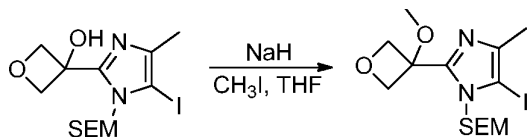


[1453]

[1454]

화합물 193. 4-(1-(3-(2-(3-플루오로옥세탄-3-일)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (5 mL) 중 4-(1-(3-(2-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴 (화합물 **192**, 200 mg, 0.47 mmol)의 용액을 넣었다. 그 다음 이것에 디클로로메탄 (1 mL) 중 DAST (76.2 μL, 0.58 mmol)를 넣었다. 반응 혼합물을 15 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 100 mL의 염수로 희석했다. 수성 상을 2 x 30 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 150 mg (조물질)의 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 얻었다.

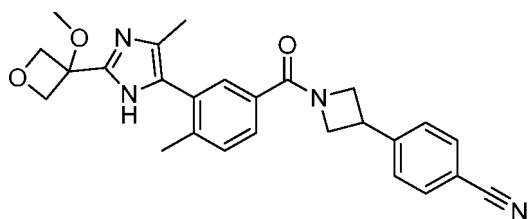
mmol)의 용액을 -78 °C에서 적가했다. 수득한 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 2 mL의 중탄산나트륨 (포화)의 부가로 켄칭했다. 수득한 용액을 60 mL의 EtOAc 및 추가의 물로 희석했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트를 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 조 생성물 (50 mg)을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (분취-HPLC-020): 칼럼, SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 5 μ m, 19*150 mm; 이동상, 0.05% TFA 및 MeCN을 갖는 물 (9 분 내에 18.0% MeCN 최대 28.0%, 2 분 내에 최대 100.0%, 1 분 내에 18.0%로 떨어짐); 검출기, 물 2489, 254 및 220 nm. 이것으로 15.1 mg (8%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES+) 431 (M+H)⁺.



[1455]

[1456]

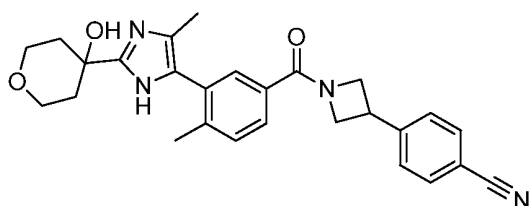
화합물 194.1. 5-아이오도-2-(3-메톡시옥세탄-3-일)-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (30 mL) 중 3-(5-아이오도-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)옥세탄-3-올 (화합물 192.3, 800 mg, 1.95 mmol)의 용액을 넣었다. 그 다음 이것에 수소화나트륨 (156.2 mg, 3.9 mmol, 60%)을 0 °C에서 부가하고 20 분 동안 실온에서 교반했다. 이것에 CH₃I (554.1 mg, 3.90 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 수득한 용액을 5 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 30 mL의 Na₂S₂O₃ (포화)로 켄칭했다. 수성 상을 3 x 40 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기 층을 3 x 40 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유에테르 (1:2)를 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 700 mg (85%)의 표제 화합물 무색 오일로서 얻었다.



[1457]

[1458]

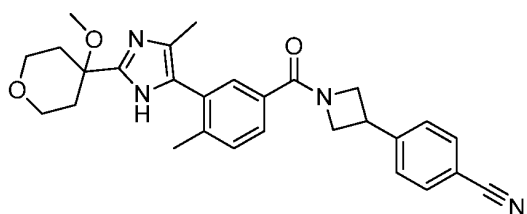
화합물 194. 4-(1-(3-(2-(3-메톡시옥세탄-3-일)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 192의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-2-(3-메톡시옥세탄-3-일)-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸 (화합물 194.1)을 3-(5-아이오도-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)옥세탄-3-올 (화합물 192.3) 대신에 사용했다. m/z (ES+) 443 (M+H)⁺.



[1459]

[1460]

화합물 195. 4-(1-(3-(2-(4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 192의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 디하이드로-2H-피란-4(3H)-온을 옥세탄-3-온 대신에 사용했다. m/z (ES+) 457 (M+H)⁺.



[1461]

[1462]

화합물 196. 4-(1-(3-(2-(4-메톡시테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아세트산-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 194의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 디하이드로-2H-피란-4(3H)-온을 옥세탄-3-온 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 471 (M+H)⁺.

[1463]

[1464]

화합물 197.1. 피롤리딘-1-카복시미드아미드 하이드로클로라이드. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, CH₃CN (30 mL) 중 피롤리딘 (5.8 mL, 70.30 mmol)의 용액을 넣었다. 트리에틸아민 (9.8 mL, 70.17 mmol) 및 1H-피라졸-1-카복시미드아미드 하이드로클로라이드 (10.2 g, 69.59 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 60 °C에서 교반했다. 생성물을 여과로 수집하여 7.5 g (71%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.

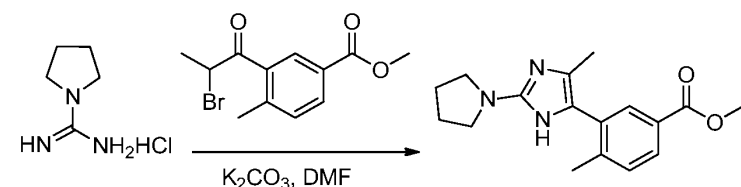
[1465]

[1466]

화합물 197.2. 메틸 3-(2-브로모프로파노일)-4-메틸벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 1.6의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-메틸벤조산을 2,4-디메틸벤조산 대신에 사용했다.

[1467]

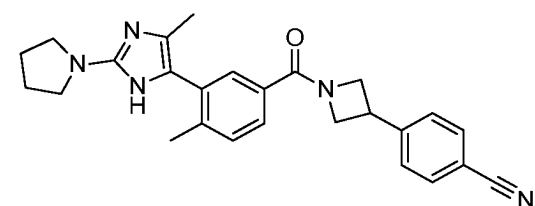
[1468]



화합물 197.3. 메틸 4-메틸-3-(4-메틸-2-(피롤리딘-1-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조에이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 둥근바닥 플라스크에, N,N'-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 메틸 3-(2-브로모프로파노일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 197.2, 500.0 mg, 1.75 mmol)의 용액을 넣었다. 피롤리딘-1-카복시미드아미드 하이드로클로라이드 (화합물 197.1, 260.8 mg, 1.75 mmol)을 K₂CO₃로 처리하고, 그 다음 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 50 °C에서 교반했다. 반응 혼합물을 30 mL의 H₂O로 희석했다. 수성 상을 3 x 30 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 PE/EtOAc (1:1)~EtOAc/메탄올 (15:1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 230.0 mg (44%)의 표제 화합물을 암청색 고형물로서 얻었다.

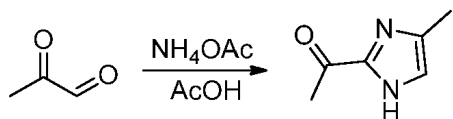
[1469]

[1470]

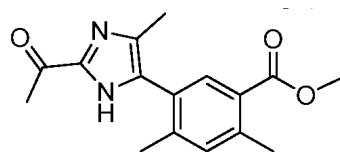


화합물 197. 4-(1-(4-메틸-3-(4-메틸-2-(피롤리딘-1-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아세트산-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 1의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-메틸-3-(4-메틸-2-(피롤리딘-1-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조에이트 (화합물 197.3)을 메틸 5-(2,4-디메틸-

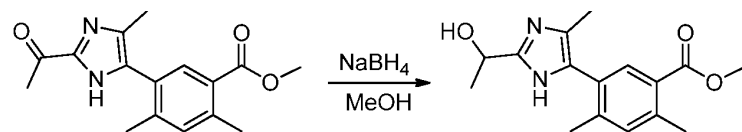
1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 1.7) 대신에 사용하고 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 426 (M+H)⁺.



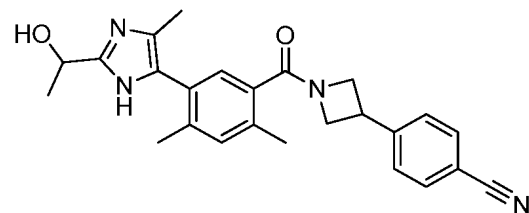
화합물 198.1. 1-(4-메틸-1H-이미다졸-2-일)에타논. 500-mL 둥근바닥 플라스크에, 2-옥소프로판알 (25.2 mL, 222.0 mmol, 50%)의 수용액을 넣었다. 암모늄 아세테이트 (85 g, 1.10 mol) 및 아세트산 (200 mL)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 100 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 300 mL의 EtOAc로 희석했다. 유기 층을 4 x 30 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (1:1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 1.5 g (11%)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다.



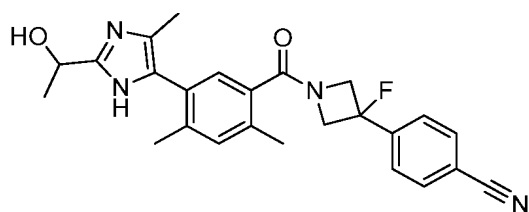
화합물 198.2. 메틸 5-(2-아세틸-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 5.6의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용하고 1-(4-에틸-1H-이미다졸-2-일)에타논 (화합물 198.1)을 2,4-디메틸-1H-이미다졸 대신에 사용했다.



화합물 198.3. 메틸 5-(2-(1-하이드록시에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (30 mL) 중 메틸 5-(2-아세틸-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 198.2, 300 mg, 1.10 mmol)의 용액을 넣었다. 그 다음 이것에 NaBH₄ (84 mg, 2.22 mmol)을 나누어서 0 °C에서 부가했다. 수득한 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 1 mL의 수성 염화수소 (2 M)로 주의하여 킨칭했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 이것으로 330 mg (조물질)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



화합물 198. 4-(1-(5-(2-(1-하이드록시에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 5-(2-(1-하이드록시에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 198.3)을 메틸 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 5.6) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 415 (M+H)⁺.



[1479]

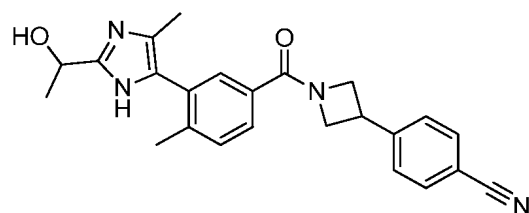
[1480]

화합물 199. 4-(3-플루오로-1-(5-(2-(1-하이드록시에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 198의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 433 (M+H)⁺.

[1481]

[1482]

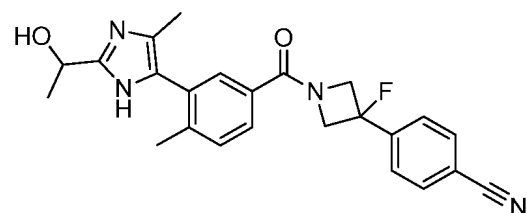
화합물 200.1. 메틸 3-(2-(1-하이드록시에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 198.3의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4)을 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1) 대신에 사용했다.



[1483]

[1484]

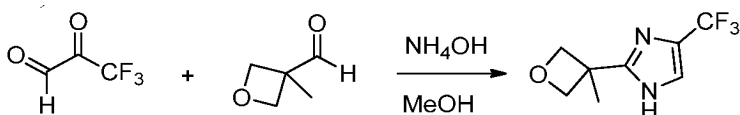
화합물 200. 4-(1-(3-(2-(1-하이드록시에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 198의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 3-(2-(1-하이드록시에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 200.1)을 메틸 5-(2-(1-하이드록시에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 198.3) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 401 (M+H)⁺.



[1485]

[1486]

화합물 201. 4-(3-플루오로-1-(3-(2-(1-하이드록시에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 200의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 419 (M+H)⁺.

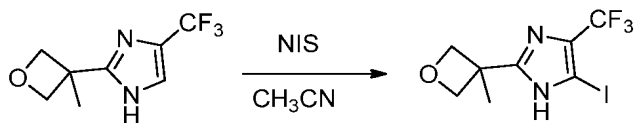


[1487]

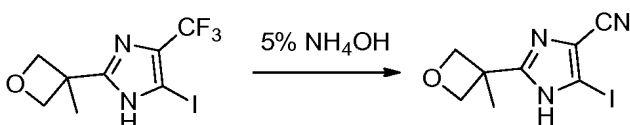
[1488]

화합물 202.1. 2-(3-메틸옥세탄-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸. 표제 화합물을 화합물 16.2의 제조에

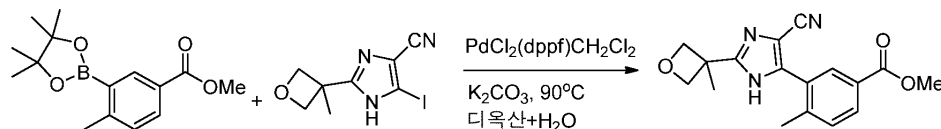
서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-메틸옥세탄-3-카브알데하이드를 아세트알데하이드 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 207 (M+H)⁺.



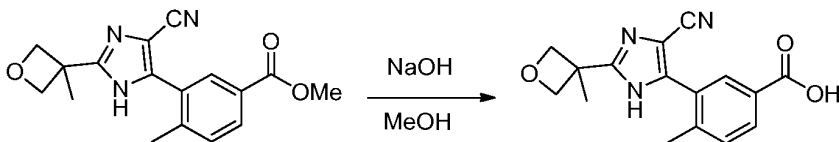
화합물 202.2. 5-아이오도-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸. 표제 화합물을 화합물 175.2의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 2-(3-메틸옥세탄-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸 (화합물 202.1)을 4-메틸-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸 (화합물 175.1) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 333 (M+H)⁺.



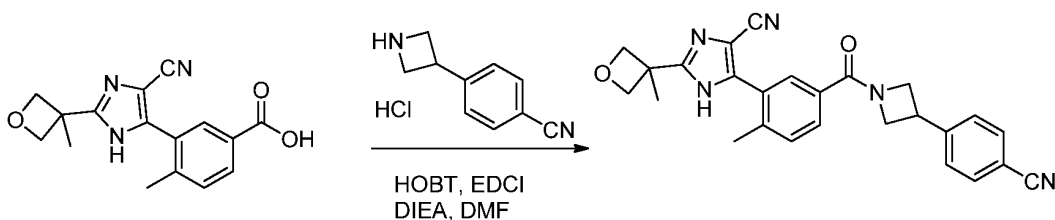
화합물 202.3. 5-아이오도-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-4-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 16.3의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸 (화합물 202.2)을 2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸 (화합물 16.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 290 (M+H)⁺.



화합물 202.4. 메틸 3-(4-시아노-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 5.6의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-4-카보니트릴 (화합물 202.3)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1H-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 312 (M+H)⁺.

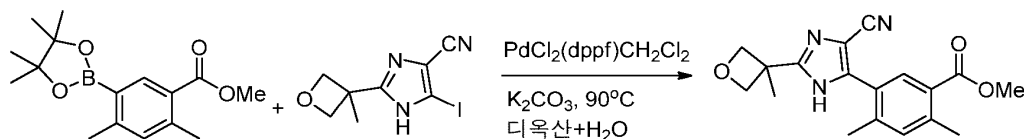


화합물 202.5. 3-(4-시아노-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산. 표제 화합물을 화합물 5.7의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 3-(4-시아노-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 202.4)을 메틸 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 5.6) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 298 (M+H)⁺.



화합물 202. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-4-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(4-시아노-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 202.5)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 438 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz,

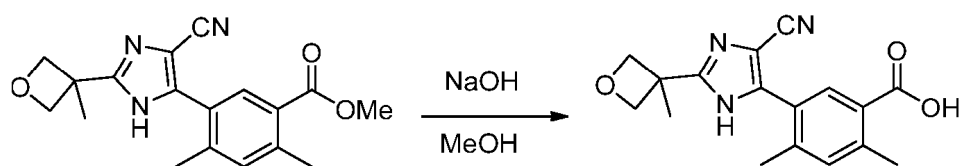
DMSO- d_6): δ 13.13 (br, 1H), 7.85 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.95 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.57-4.45 (m, 2H), 4.46 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.11-4.01(m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.71 (s, 3H).



[1499]

[1500]

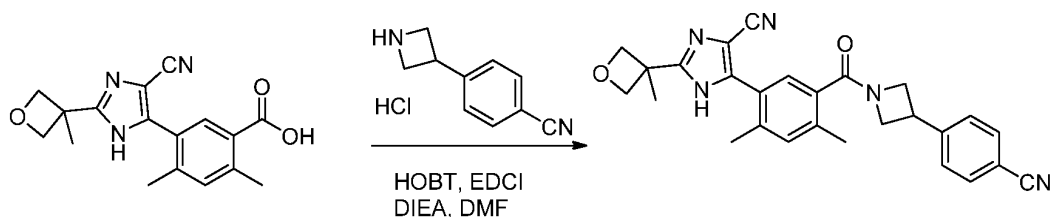
화합물 203.1. 메틸 5-(4-시아노-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 5.6의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. 5-아이오도-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-4-카보닐트릴 (화합물 202.3)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1H-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했다. m/z (ES $^+$) 326 (M+H) $^+$.



[1501]

[1502]

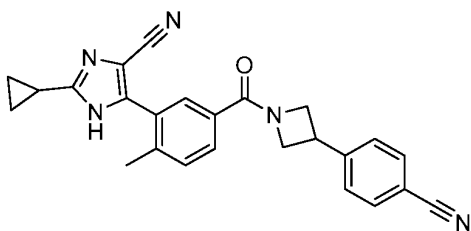
화합물 203.2. 5-(4-시아노-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산. 표제 화합물을 화합물 5.7의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 5-(4-시아노-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 203.1)을 메틸 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 5.6) 대신에 사용했다. m/z (ES $^+$) 312 (M+H) $^+$.



[1503]

[1504]

화합물 203. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-4-카보닐트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-(4-시아노-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 203.2)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용했다. m/z (ES $^+$) 452 (M+H) $^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.01 (br, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.94 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.53-4.32 (m, 4H), 4.09-3.96 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.68 (s, 3H).

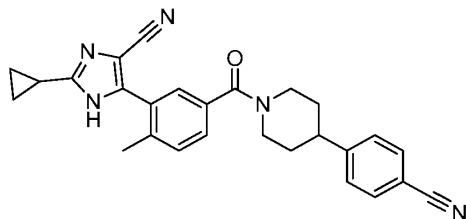


[1505]

[1506]

화합물 204. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-2-사이클로프로필-1H-이미다졸-4-카보닐트릴. 표제 화합물을 화합물 16의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 사이클로프로판카르보알데하이드를 아세트알데하이드 대신에 사용했고 4-(아제티딘-3-일)벤조닐트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2)을 4-(피페리딘-4-일)벤조닐트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했다.

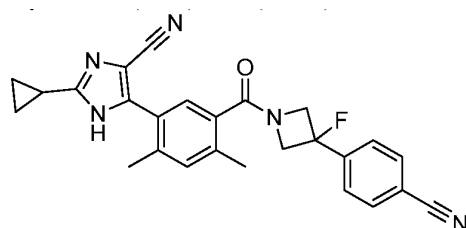
m/z (ES⁺) 408 (M+H)⁺.



[1507]

[1508]

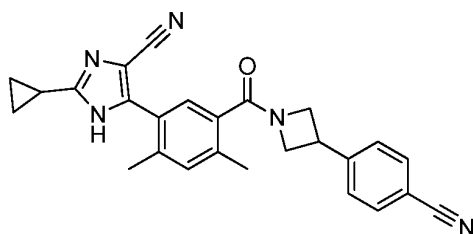
화합물 205. 5-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-2-사이클로프로필-1H-이미다졸-4-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 16의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 사이클로프로판카르보알데하이드를 아세트알데하이드 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 436 (M+H)⁺.



[1509]

[1510]

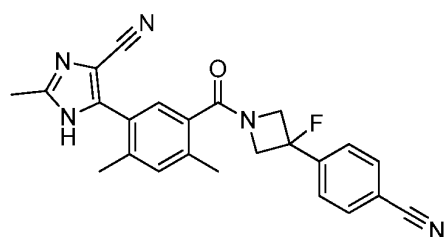
화합물 206. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)-3-플루오로아제티딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-2-사이클로프로필-1H-이미다졸-4-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 16의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 사이클로프로판카르보알데하이드를 아세트알데하이드 대신에 사용했고 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했다. 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 440 (M+H)⁺.



[1511]

[1512]

화합물 207. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-2-사이클로프로필-1H-이미다졸-4-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 16의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 사이클로프로판카르보알데하이드를 아세트알데하이드 대신에 사용했고, 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했고 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 422 (M+H)⁺.

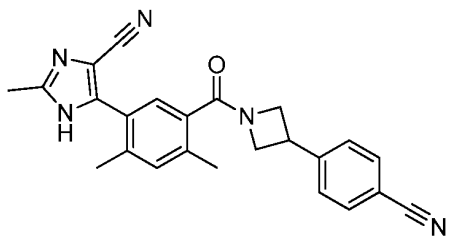


[1513]

[1514]

화합물 208. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)-3-플루오로아제티딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 16의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조

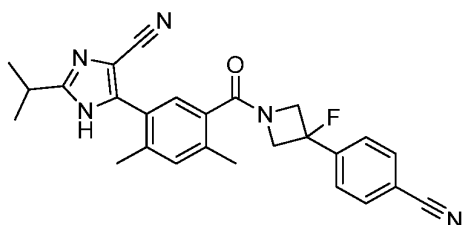
했고, 단, 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했다. 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 414 (M+H)⁺.



[1515]

[1516]

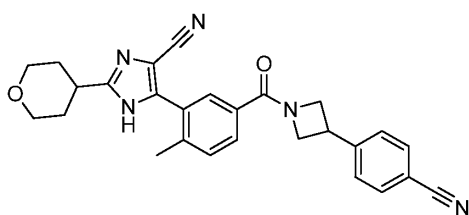
화합물 209. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 16의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했다. 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 396 (M+H)⁺.



[1517]

[1518]

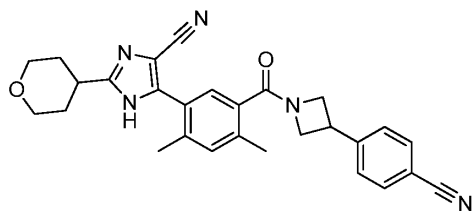
화합물 210. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)-3-플루오로아제티딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-2-이소프로필-1H-이미다졸-4-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 16의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했고, 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 대신에 사용했고, 그리고 이소부티르알데하이드를 아세트알데하이드 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 442 (M+H)⁺.



[1519]

[1520]

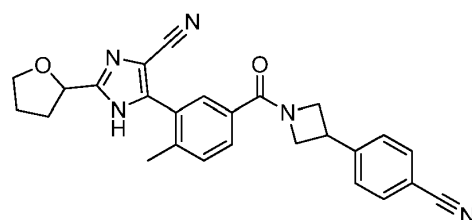
화합물 211. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-4-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 16의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했고 테트라하이드로-2H-피란-4-카르보알데하이드를 아세트알데하이드 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 452 (M+H)⁺.



[1521]

[1522]

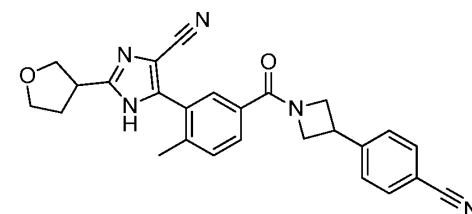
화합물 212. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-4-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 16의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했고, 테트라하이드로-2H-피란-4-카브알데하이드를 아세트알데하이드 대신에 사용했고, 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 466 (M+H)⁺.



[1523]

[1524]

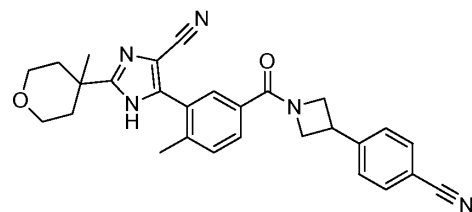
화합물 213. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-2-(테트라하이드로푸란-2-일)-1H-이미다졸-4-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 16의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했고 테트라하이드로푸란-2-카브알데하이드를 아세트알데하이드 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 438 (M+H)⁺.



[1525]

[1526]

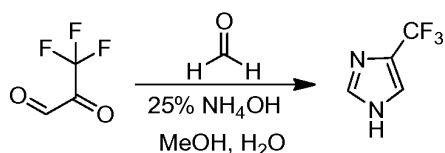
화합물 214. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-2-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-이미다졸-4-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 16의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했고 테트라하이드로푸란-3-카브알데하이드를 아세트알데하이드 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 438 (M+H)⁺.



[1527]

[1528]

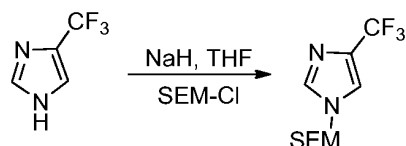
화합물 215. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-2-(4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-4-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 16의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했고 4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-카브알데하이드 (화합물 188.3)을 아세트알데하이드 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 466 (M+H)⁺.



[1529]

[1530]

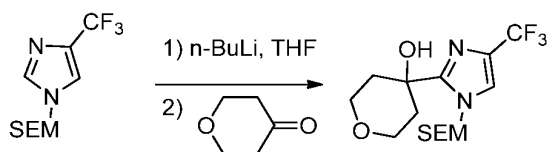
화합물 216.1. 4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸. 1000-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 및 물 (200/200 mL)의 용매 혼합물 중 3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로판알 (143 mL, 111.1 mmol)의 용액을 넣었다. 포름알데하이드 (350 mL, 116.67 mmol, 35%) 및 수산화암모늄 (30 mL, 25%)의 수용액을 반응에 부가했다. 수득한 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 고형물을 여과로 수집하고 2 g (13%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[1531]

[1532]

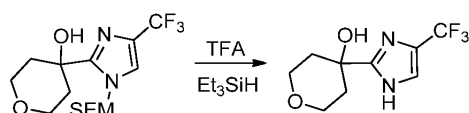
화합물 216.2. 4-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 250-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (100 mL) 중 4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸 (화합물 216.1, 5 g, 36.74 mmol)의 용액을 넣었다. 그 다음 이것에 수소화나트륨 (1.6 g, 40.00 mmol, 60%)을 나누어서 0 °C에서 부가하고 1 시간 동안 0 °C에서 교반했다. 이것에 SEMCl (7.1 mL, 40.36 mmol)을 0 °C에서 적가했다. 수득한 용액을 4 시간 동안 0 °C에서 교반하고, 그 다음 100 mL의 염수로 주의하여 켄칭했다. 용액의 pH를 염화수소 (1 M)로 7-8로 조정했다. 수성 상을 2 x 100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 6 g (61%)의 표제 화합물을 밝은 황색으로 얻었다.



[1533]

[1534]

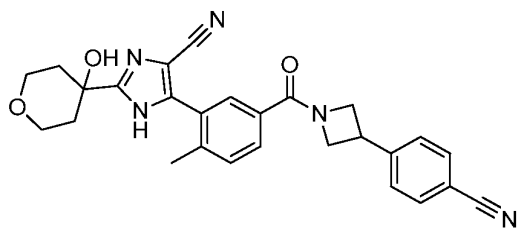
화합물 216.3. 4-(4-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)테트라하이드로-2H-피란-4-올. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 100-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (50 mL) 중 4-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸 (화합물 216.2, 5 g, 18.77 mmol)의 용액을 넣었다. 그 다음 이것에 n-부틸리튬 (9 mL, 22.5 mmol, 헥산 중 2.5N)을 -78 °C에서 적가하고 1 시간 동안 -60 °C에서 교반했다. 이것에 디하이드로-2H-피란-4(3H)-온 (6 g, 59.93 mmol)을 부가했다. 수득한 용액을 4 시간 동안 0 °C에서 얼음/염 배쓰에서 교반하고, 그 다음 10 mL의 물로 켄칭했다. 수득한 용액을 100 mL의 NH₄Cl (포화)로 희석했다. 수성 상을 2 x 100 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:4)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 6 g (87%)의 표제 화합물을 밝은 황색으로 얻었다.



[1535]

[1536]

화합물 216.4. 4-(4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)테트라하이드로-2H-피란-4-올. 25-mL 둥근바닥 플라스크에, 4-(4-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)테트라하이드로-2H-피란-4-올 (화합물 216.3, 2 g, 5.46 mmol), Et₃SiH (2 mL) 및 트리플루오로아세트산 (4 mL)을 넣었다. 수득한 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반했다. 용액의 pH를 수산화나트륨 (1 M)로 8로 조정했다. 수득한 용액을 100 mL의 염수로 희석했다. 수성 상을 2 x 100 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 1.2 g (93%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[1537]

[1538]

화합물 216. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-2-(4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-4-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 16의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)테트라하이드로-2H-피란-4-올 (화합물 216.4)을 2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸 (화합물 16.2) 대신에 사용하고 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 468 (M+H)⁺.

[1539]

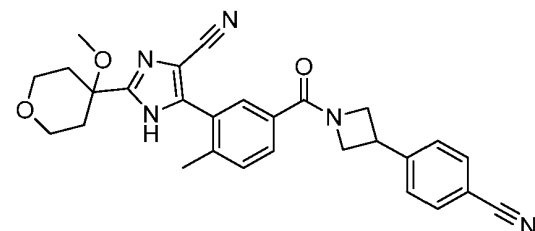
[1540]

화합물 217.1. 2-(4-메톡시테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 250-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로 푸란 (100 mL) 중 4-(4-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)테트라하이드로-2H-피란-4-올 (화합물 216.3, 2 g, 5.46 mmol)의 용액을 넣었다. 그 다음 이것에 수소화나트륨 (262 mg, 6.55 mmol, 60%)을 -70 °C에서 30 분 동안 부가했다. 이것에 MeI (930 mg, 6.55 mmol)을 부가했다. 수득한 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 10 mL의 물로 주의하여 켄칭했다. 수득한 혼합물을 50 mL의 염수로 희석했다. 수성 상을 2 x 50 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층을 1 x 50 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:3)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 1.6 g (77%)의 표제 화합물을 밝은 갈색 오일로 얻었다.

[1541]

[1542]

화합물 217.2. 2-(4-메톡시테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 2-(4-메톡시테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸 (화합물 217.1, 1.3 g, 3.42 mmol), 트리플루오로아세트산 (4 mL), Et₃SiH (2 mL)을 넣었다. 수득한 용액을 밤새 20 °C에서 교반하고, 그 다음 20 mL의 물의 부가로 켄칭했다. 용액의 pH를 수산화나트륨 (1 M)로 8로 조정했다. 수성 상을 2 x 100 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층을 2 x 50 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 1 g (조물질)의 표제 화합물을 밝은 황색 으로서 얻었다.

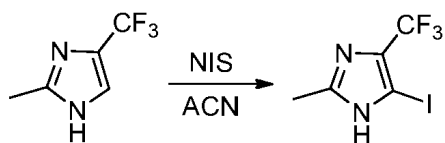


[1543]

[1544]

화합물 217. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-2-(4-메톡시테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-4-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 16의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및

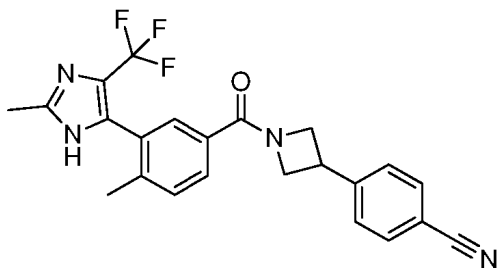
절차를 사용하여 제조했고, 단, 2-(4-메톡시테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸 (화합물 217.2)을 2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸 (화합물 16.2) 대신에 사용했다. 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 482 (M+H)⁺.



[1545]

[1546]

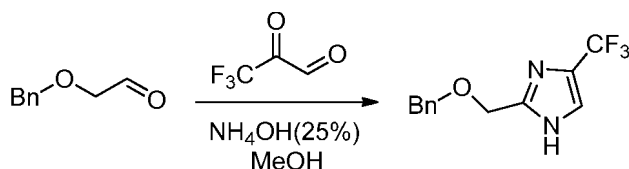
화합물 218.1. 5-아이오도-2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, CH₃CN (25 mL) 중 2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸 (화합물 16.2, 1.72 g, 11.46 mmol)의 용액을 넣었다. NIS (3.87 g, 17.20 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 85 °C에서 교반했다. 반응 혼합물 50 mL의 H₂O로 희석하고 3 x 30 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층을 2 x 20 mL의 Na₂S₂O₃(포화) 및 2 x 20 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 4.32 g (조물질)의 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다.



[1547]

[1548]

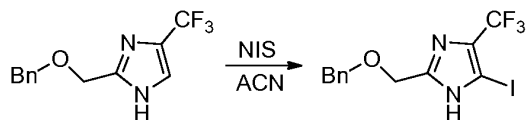
화합물 218. 4-(1-(4-메틸-3-(2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 16의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸 (화합물 218.1)을 2-메틸-1H-이미다졸-4-카보니트릴 (화합물 16.3) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 425 (M+H)⁺.



[1549]

[1550]

화합물 219.1. 2-((벤질옥시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (30 mL) 중 3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로판알 (2 g, 15.87 mmol)의 용액을 넣었다. 2-(벤질옥시)아세트알데하이드 (2.8 g, 18.64 mmol) 및 수산화암모늄 (25%) (36 mL, 63.48 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 15 시간 동안 20 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 20 mL의 H₂O로 희석했다. 수성 상을 2 x 30 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 조합된 유기 층을 2 x 20 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 4.2 g (조물질)의 표제 화합물을 황색 원유로서 얻었다.

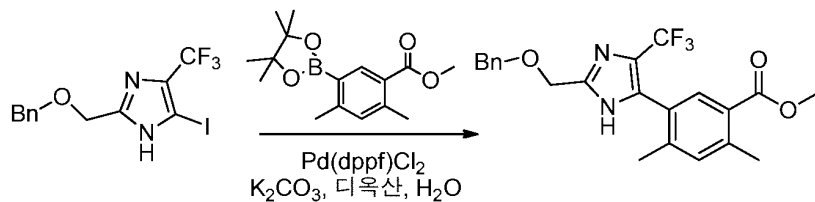


[1551]

[1552]

화합물 219.2. 2-((벤질옥시)메틸)-5-아이오도-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, CH₃CN (18 mL) 중 2-((벤질옥시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸 (화합물 219.1, 1.5 g, 5.85 mmol)의 용액을 넣었다. NIS (1.6 g, 7.02 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 15 시간 동안 85 °C에서 교반했다. 반응 혼합물을 30 mL의 H₂O로 희석했다. 수성 상을 2 x 30 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층을

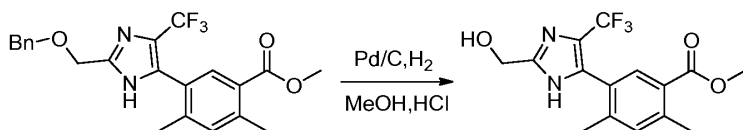
2 x 20 mL의 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (포화) 및 2 x 20 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:100-1:2)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 0.7 g (31%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.



[1553]

[1554]

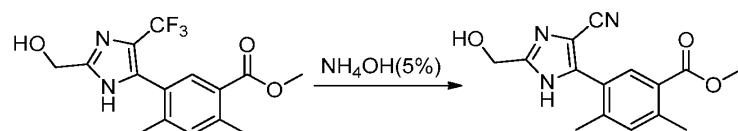
화합물 219.3. 메틸 5-(2-((벤질옥시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 디옥산 (8 mL) 중 2-((벤질옥시)메틸)-5-아이오도-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸 (화합물 219.2, 500 mg, 1.31 mmol)의 용액을 넣었다. 메틸 2,4-디메틸-5-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1, 450 mg, 1.55 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (0.1 g) 및 탄산칼륨 (2 M) (3.25 mL)의 수용액을 반응에 추가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 80 °C에서 교반하고, 그 다음 20 mL의 H_2O 로 희석했다. 수성 상을 2 x 30 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층을 2 x 30 mL의 염수로 세정하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/20-1/4)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 0.2 g (37%)의 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다.



[1555]

[1556]

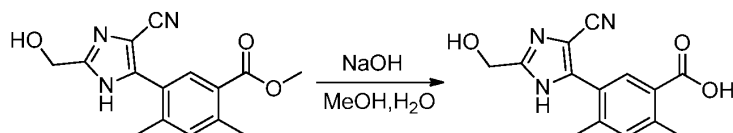
화합물 219.4. 메틸 5-(2-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 질소 분위기 하에서, 메탄올 (8 mL) 중 메틸 5-(2-((벤질옥시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 219.3, 150 mg, 0.36 mmol)의 용액을 넣었다. 탄산상 팔라듐 (150 mg, 1.00 당량) 및 HCl (4 M, 2 mL)을 반응에 질소 분위기 하에서 추가했다. 상기에 수소 (1 atm)을 도입했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반했다. 시스템을 질소로 퍼지하고, 그 다음 고형물을 여과로 제거하고 여과물을 감압 하에서 농축하여 100 mg (85%)의 표제 화합물을 밝은 황색으로서 얻었다.



[1557]

[1558]

화합물 219.5. 메틸 5-(4-시아노-2-(하이드록시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 수산화암모늄 (5%) (30 mL) 중 메틸 5-(2-((벤질옥시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 219.4, 100 mg, 0.30 mmol)의 용액을 넣었다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 60 °C에서 교반했다. 반응 혼합물을 2 x 50 mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 층 조합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 80 mg (92%)의 표제 화합물을 밝은 황색으로서 얻었다.

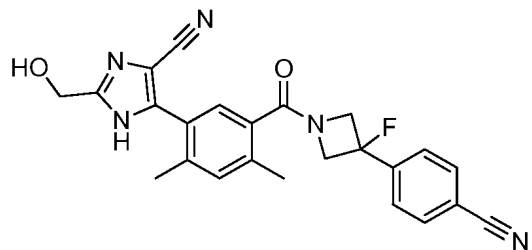


[1559]

[1560]

화합물 219.6. 5-(4-시아노-2-(하이드록시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산. 25-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (10 mL) 중 메틸 5-(4-시아노-2-(하이드록시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 219.5, 100 mg, 0.35 mmol)의 용액 및 물 (5 mL) 중 NaOH (0.14 g, 3.5 mmol)의 용액을 넣었다. 반응 혼합물을 15 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 용액의 pH를 염화수소 (4 M)로 1-2로 조정했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 메탄올 (5 mL)을 잔류물에 추가했다. 염을 여과 제거하고, 여과물

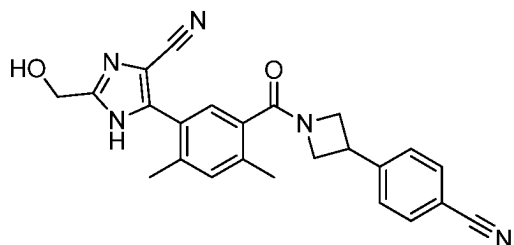
을 감압 하에서 농축하여 200 mg (조물질)의 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다.



[1561]

[1562]

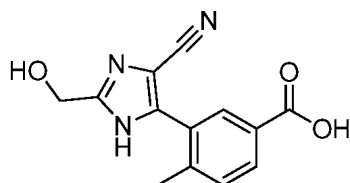
화합물 219. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)-3-플루오로아제티딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-2-(하이드록시메틸)-1H-이미다졸-4-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-(4-시아노-2-(하이드록시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 219.6)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용하고 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 430 (M+H)⁺.



[1563]

[1564]

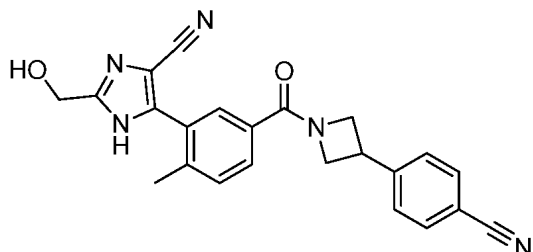
화합물 220. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-2-(하이드록시메틸)-1H-이미다졸-4-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-(4-시아노-2-(하이드록시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 219.6)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 412 (M+H)⁺.



[1565]

[1566]

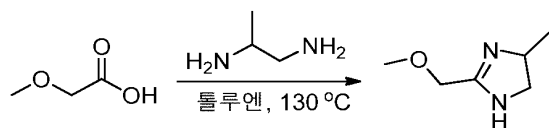
화합물 221.1. 3-(4-시아노-2-(하이드록시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산. 표제 화합물을 화합물 219.6의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4)을 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1) 대신에 사용했다.



[1567]

[1568]

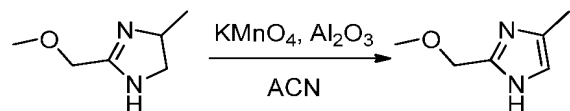
화합물 221. 4-(1-(4-메틸-3-(4-메틸-2-(피롤리딘-1-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(4-시아노-2-(하이드록시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 221.1)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 398 (M+H)⁺.



[1569]

[1570]

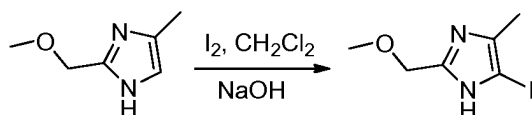
화합물 222.1. 2-(메톡시메틸)-4-메틸-4,5-디하이드로-1H-이미다졸. 500-mL 둥근바닥 플라스크에, 톨루엔 (200 mL) 중 2-메톡시아세트산 (20 g, 222.0 mmol)의 용액을 넣었다. 프로판-1,2-디아민 (50 g, 674.5 mmol)을 반응에 추가했다. 반응 혼합물을 밤새 130 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 이것으로 25 g (조물질)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.



[1571]

[1572]

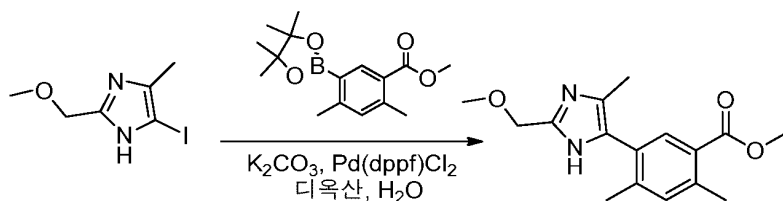
화합물 222.2. 2-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸. 500-mL 둥근바닥 플라스크에, 아세토니트릴 (200 mL) 중 2-(메톡시메틸)-4-메틸-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 (화합물 222.1, 19 g, 148.4 mmol)의 용액을 넣었다. Al₂O₃ (19 g, 182.7 mmol)을 반응에 추가했다. 그 다음 이것에 칼륨 과망간산염 (58 g, 367.1 mmol)을 몇 개의 배치로 0 °C에서 추가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 0 °C에서 교반하고, 그 다음 밤새 실온으로 따뜻하게 했다. 반응을 20 mL의 아황산나트륨 (포화)로 퀀칭했다. 고형물을 여과로 제거하고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 이것으로 19 g (조물질)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.



[1573]

[1574]

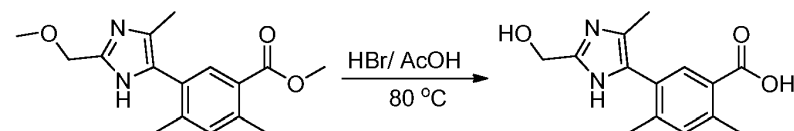
화합물 222.3. 5-아이오도-2-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 수산화나트륨 수용액 (30 mL, 2M) 중 2-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸 (화합물 222.2, 1.9 g, 15.06 mmol)의 용액을 넣었다. 그 다음 이것에 디클로로메탄 (30 mL) 중 요오드 (7.7 g, 30.34 mmol)의 용액을 추가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반했다. 수성 상을 수집하고 pH를 4로 조정하고 염화수소 (2M). 반응 혼합물을 4 x 30 mL의 디클로로메탄으로 추출하고 유기 층을 조합했다. 수득한 혼합물을 2 x 20 mL의 아황산나트륨 (포화) 및 3 x 30 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 1.2 g (32%)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다.



[1575]

[1576]

화합물 222.4. 메틸 5-(2-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 1,4-디옥산 (15 mL) 중 5-아이오도-2-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸 (화합물 222.3, 400 mg, 1.59 mmol)의 용액을 넣었다. 메틸 2,4-디메틸-5-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1, 510 mg, 1.76 mmol), 물 (1 mL) 중 탄산칼륨 (662 mg, 4.79 mmol)의 용액 및 Pd(dppf)Cl₂ (234 mg, 0.32 mmol)을 반응에 추가했다. 반응 혼합물을 밤새 90 °C에서 교반했다. 고형물을 여과로 제거하고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 디클로로메탄/에틸 아세테이트 (1:1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 220 mg (48%)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다.

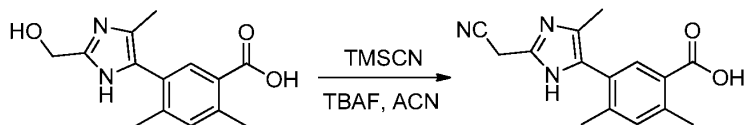


[1577]

[1578]

화합물 222.5. 5-(2-(하이드록시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산. 100-mL 둥근바닥 플라스크

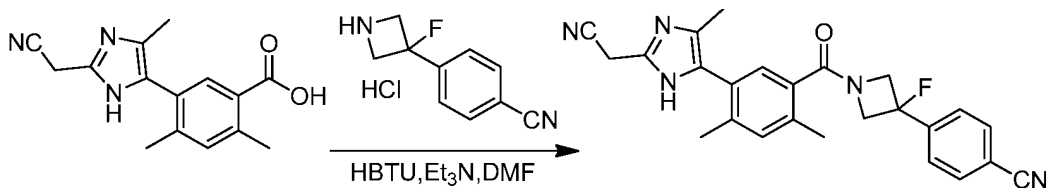
에, 메틸 5-(2-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 222.4, 220 mg, 0.76 mmol) 및 HBr (20 mL, HOAc 중 40%)을 넣었다. 반응 혼합물을 밤새 80 °C에서 교반했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 이것으로 190 mg (조물질)의 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었다.



[1579]

[1580]

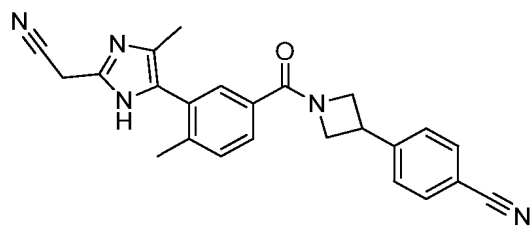
화합물 222.6. 5-(2-(시아노메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 아세토니트릴 (20 mL) 중 트리메틸실란카보니트릴 (376 mg, 3.79 mmol)의 용액을 넣었다. 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (3.8 mL, THF 중 1 M)을 반응에 부가했다. 그 다음 이것에 5-(2-(하이드록시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 222.5, 190 mg, 0.73 mmol)을 나누어서 부가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:1)을 용출 물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 190 mg (97%)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다.



[1581]

[1582]

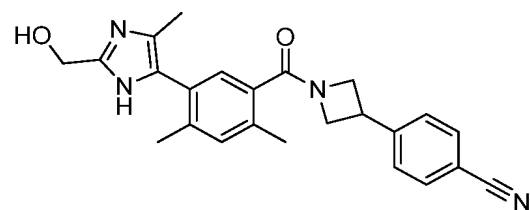
화합물 222. 4-(1-(5-(2-(시아노메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 5-(2-(시아노메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 222.6, 190 mg, 0.71 mmol) 및 HBTU (538 mg, 1.42 mmol)의 용액을 넣었다. 상기에 *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4, 160 mg, 0.75 mmol) 및 triethylamine (197 μ L, 1.42 mmol)의 용액을 적가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반했다. 조 생성물 (150 mg)을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): 칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5 μ m, 19*150 mm; 이동상, mmol NH_4HCO_3 및 아세토니트릴을 갖는 물 (7 분 내에 30% 아세토니트릴 최대 44%, 1 분 내에 44% 유지, 1분 내에 최대 100%, 1 분 내에 30%로 떨어짐); 검출기, 물 2489, 254 및 220 nm. 이것으로 45.9 mg (15%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES+) 428 (M+H)⁺.



[1583]

[1584]

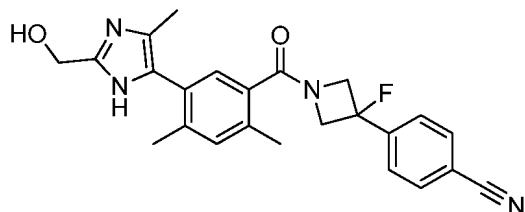
화합물 223. 4-(1-(3-(2-(시아노메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 222의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4)을 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1) 대신에 사용하고 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2)을 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4) 대신에 사용했다. m/z (ES+) 396 (M+H)⁺.



[1585]

[1586]

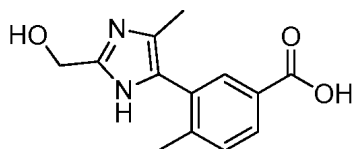
화합물 224. 4-(1-(5-(2-(하이드록시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 222의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-(2-(하이드록시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 222.5)을 5-(2-(시아노메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 222.6) 대신에 사용하고 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2)을 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 401 (M+H)⁺.



[1587]

[1588]

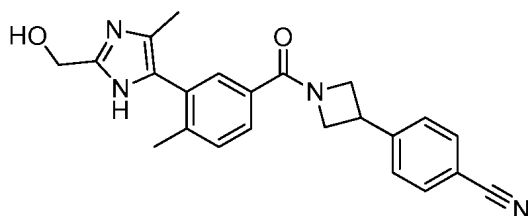
화합물 225. 4-(3-플루오로-1-(5-(2-(하이드록시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 222의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-(2-(하이드록시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 222.5)을 5-(2-(시아노메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 222.6) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 419 (M+H)⁺.



[1589]

[1590]

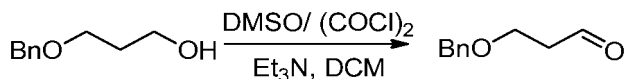
화합물 226.1. 3-(2-(하이드록시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산. 표제 화합물을 5-(2-(하이드록시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 222.5)의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다, 단, 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4)을 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1) 대신에 사용했다.



[1591]

[1592]

화합물 226. 4-(1-(3-(2-(하이드록시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 222의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(2-(하이드록시메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 226.1)을 5-(2-(시아노메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 222.6) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 387 (M+H)⁺.

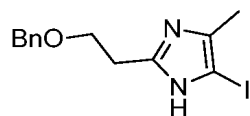


[1593]

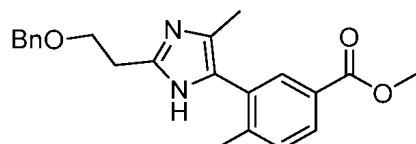
[1594]

화합물 227.1. 3-(벤질옥시)프로판알. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 100-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (40 mL) 중 DMSO (5.1 mL, 71.79 mmol)을 넣었다. 그 다음 이것에 옥살릴 클로라이드 (3.1 mL, 54.16 mmol)을 -78 °C에서 적가하고 30 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 이것에 디클로로메탄 (10 mL) 중 3-(벤질옥시)프로판-1-올 (4.8 mL, 30.08 mmol)의 용액을 -78 °C에서 적가했다. 수득한 용액을 1 시간 동안 -78 °C에서 교반하고, 그 다음 트리에틸아민 (16.5 mL, 118.59 mmol)을 반응에 부가했다. 수득한 용액을 1 시간 동안 -78 내지 -20 °C에서 교반하고, 그 다음 50 mL의 NH₄Cl (포화)로 켄칭했다. 수성 상을 2 x 50 mL의 디클로로

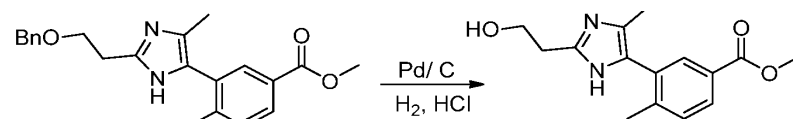
메탄으로 추출했다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOAc:PE (1:5)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 2.0 g (40%)의 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다.



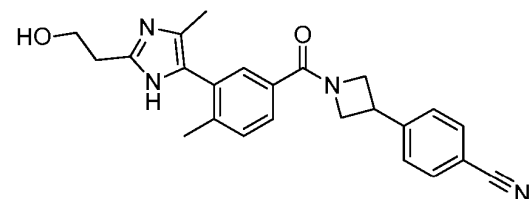
화합물 227.2. 2-(2-(벤질옥시)에틸)-5-아이오도-4-메틸-1H-이미다졸. 표제 화합물을 화합물 160.2의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(벤질옥시)프로판알 (화합물 227.1)을 사이클로프로판카르보알데하이드 대신에 사용했다.



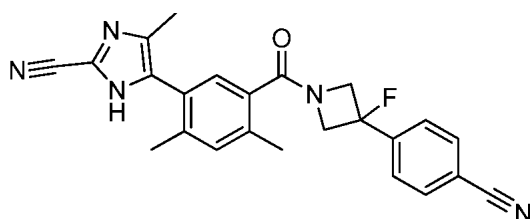
화합물 227.3. 메틸 3-(2-(2-(벤질옥시)에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 5.6의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 2-(2-(벤질옥시)에틸)-5-아이오도-4-메틸-1H-이미다졸 (화합물 227.2)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1H-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했다.



화합물 227.4. 메틸 3-(2-(2-하이드록시에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (10 mL) 중 메틸 3-(2-(2-(벤질옥시)에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 227.3, 100 mg, 0.27 mmol)의 용액을 넣었다. 탄소상 팔라듐 (100 mg), 염화수소 (4M) (2.5 mL)을 N₂ 하에서 반응에 부가했다. 상기에 수소를 도입했다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반했다. 고형물을 여과 제거하고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 용액의 pH를 중탄산나트륨 (포화)로 7로 조정했다. 수득한 용액을 4 x 20 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 조합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 60 mg (80%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.

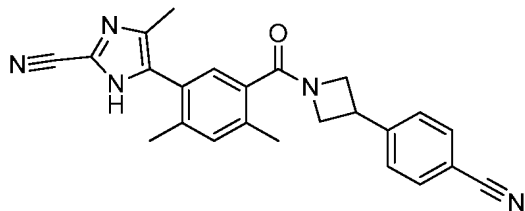


화합물 227. 4-(1-(3-(2-(2-하이드록시에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 3-(2-(2-하이드록시에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 227.4)을 메틸 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 5.6) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 401 (M+H)⁺.



화합물 228. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)-3-플루오로아제티딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-4-메틸-1H-이미다졸-2-카

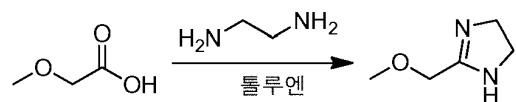
보니트릴. 표제 화합물을 화합물 14의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했고 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 414 (M+H)⁺.



[1605]

[1606]

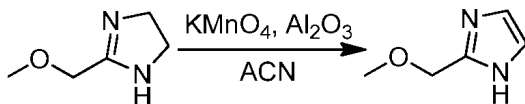
화합물 229. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-4-메틸-1H-이미다졸-2-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 14의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 396 (M+H)⁺.



[1607]

[1608]

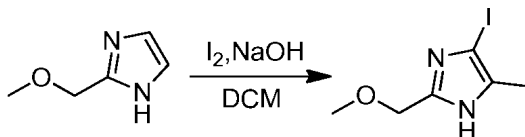
화합물 230.1. 2-(메톡시메틸)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸. 250-mL 둥근바닥 플라스크에, 톨루엔 (60 mL) 중 2-메톡시아세트산 (20 g, 222.03 mmol)의 용액을 넣었다. 에탄-1,2-디아민 (133g, 2.22 mol)을 반응에 추가했다. 반응 혼합물을 2 일 동안 130 °C에서 교반했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 이것으로 20 g (79%)의 표제 화합물을 황색 원유로서 얻었다.



[1609]

[1610]

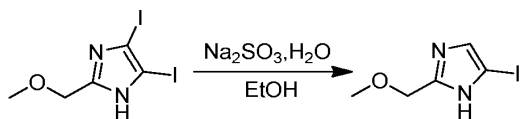
화합물 230.2. 2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸. 500-mL 3-목 둥근바닥 플라스크에, ACN (150 mL) 중 2-(메톡시메틸)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 (화합물 230.1, 20 g, 175.21 mmol)의 용액을 넣었다. Al₂O₃ (9 g, 87.6 mmol), KMnO₄ (27.7 g, 175.21 mmol)을 반응에 추가했다. 반응 혼합물을 6 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 30 mL의 Na₂SO₃(sat)로 켄칭했다. 고형물을 여과로 제거하고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 이것으로 15 g (조물질)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다.



[1611]

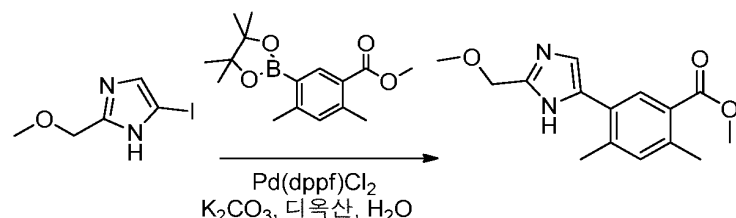
[1612]

화합물 230.3. 4,5-디아이오도-2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸. 500-mL 둥근바닥 플라스크에, 수산화나트륨 수용액 (100 mL, 2M) 중 2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸 (화합물 230.2, 15 g, 133.77 mmol)의 용액을 넣었다. 디클로로메탄 (100 mL) 중 I₂ (60 g, 236.22 mmol)의 용액을 반응에 추가했다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 수성 상을 수집하고 50 mL의 Na₂SO₃(aq)로 희석했다. 용액의 pH를 염화수소 (2M)로 6-7로 조정했다. 반응 혼합물을 3 x 50 mL의 디클로로메탄으로 추출했다. 수성 층을 조합하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (1:2)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 4 g (8%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



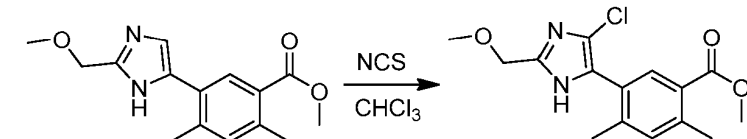
[1613]

화합물 230.4. 5-아이오도-2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸. 250-mL 둥근바닥 플라스크에, 에탄올 (40 mL) 중 4,5-디아이오도-2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸 (화합물 230.3, 2 g, 5.50 mmol)의 용액을 넣었다. 물 (80 mL) 중 Na₂SO₃ (5.9 g, 46.83 mmol)의 용액을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 90 °C에서 교반했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 3 x 20 mL의 디클로로메탄으로 추출하고 유기 층을 조합하고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 1 g (76%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.



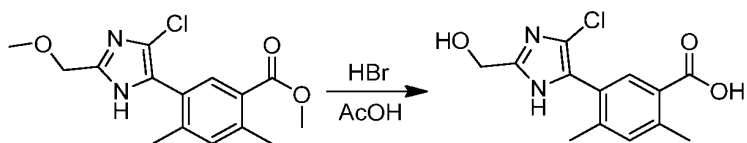
[1615]

화합물 230.5. 메틸 5-(2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 100-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 디옥산 (10 mL) 중 5-아이오도-2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸 (화합물 230.4, 70 mg, 0.29 mmol)의 용액을 넣었다. Pd(dppf)Cl₂ (22 mg, 0.029 mmol), 물 (2 mL) 중 탄산칼륨 (160 mg, 1.16 mmol)의 용액, 메틸 2,4-디메틸-5-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1, 168 mg, 0.58 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 90 °C에서 교반하고, 그 다음 10 mL의 H₂O로 켄칭했다. 수성 상을 3 x 10 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 조합된 유기 층을 1 x 10 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 70 mg (87%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[1617]

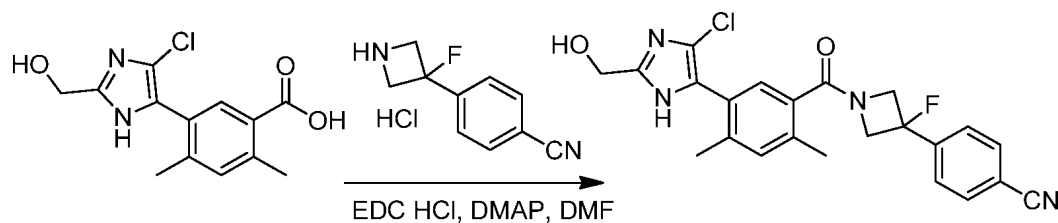
화합물 230.6. 메틸 5-(4-클로로-2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 클로로포름 (6 mL) 중 메틸 5-(2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 230.5, 70 mg, 0.26 mmol)의 용액을 넣었다. NCS (35 mg, 0.26 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 1 mL의 물로 켄칭했다. 수성 상을 2 x 5 mL의 디클로로메탄으로 추출하고 조합된 유기 층을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피 상에 적용하여 30 mg (38%)의 표제 화합물을 백색 조 고형물로서 얻었다.



[1619]

화합물 230.7. 5-(4-클로로-2-(하이드록시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, HBr (5 mL, AcOH 중 40%) 중 메틸 5-(4-클로로-2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 230.5, 20 mg, 0.06 mmol)의 용액을 넣었다. 반응 혼합물을 밤새 90 °C에서 교반했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 이것으로 10 mg (55%)의 표제 화합물을 황색 조 고형물로서 얻었다.

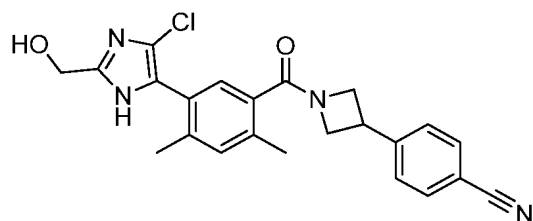
[1620]



[1621]

[1622]

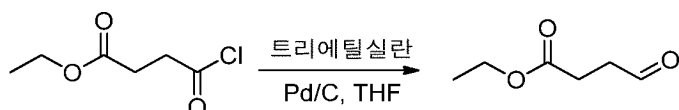
화합물 230. 4-(1-(5-(4-클로로-2-(하이드록시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 5-(4-클로로-2-(하이드록시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 230.6, 180 mg, 0.64 mmol)의 용액을 넣었다. 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4, 165 mg, 0.78 mmol), EDCI·HCl (245 mg, 1.28 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (310 mg, 2.54 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 25 °C에서 교반했다. 반응을 그 다음 5 mL의 물로 켄칭했다. 반응 혼합물을 3 x 10 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기 층을 조합했다. 수득한 혼합물을 5 x 10 mL의 염수로 세정했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 조 생성물 (200 mg)을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): 칼럼, SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 5 μ m, 19*150 mm; 이동상, 0.05% TFA 및 ACN을 갖는 물 (10 분 내에 26.0% ACN 최대 39.0%, 2 분 내에 최대 100.0%, 1 분 내에 26.0%로 떨어짐); 검출기, 물 2489, 254 및 220 nm. 이것으로 84 mg (30%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 439 (M+H)⁺.



[1623]

[1624]

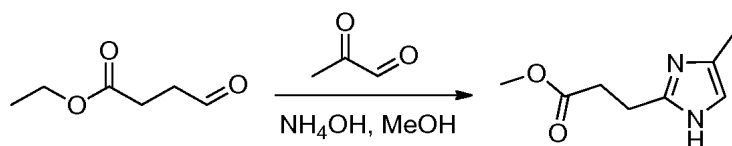
화합물 231. 4-(1-(5-(4-클로로-2-(하이드록시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 230의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2)을 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 421 (M+H)⁺.



[1625]

[1626]

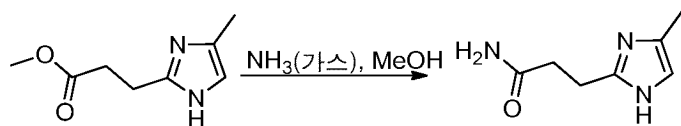
화합물 232.1. 에틸 4-옥소부타노에이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 500-mL 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (200 mL) 중 에틸 4-클로로-4-옥소부타노에이트 (12 g, 72.91 mmol)의 용액을 넣었다. 시스템을 질소로 퍼지하고 탄소상 팔라듐 (2 g)을 반응에 부가했다. 그 다음 이것에을 부가하고 트리에틸실란 (16.5 mL, 103.20 mmol)을 실온에서 교반하면서 부가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반했다. 고형물을 여과 제거하고 여과물을 감압 하에서 농축하여 18 g (조물질)의 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다.



[1627]

[1628]

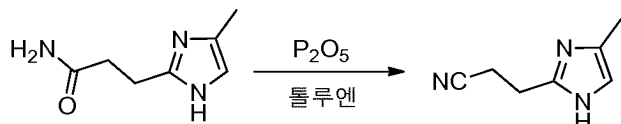
화합물 232.2. 메틸 3-(4-메틸-1H-이미다졸-2-일)프로파노에이트. 500-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (125 mL) 중 에틸 4-옥소부타노에이트 (화합물 232.1, 5.4 g, 41.49 mmol)의 용액을 넣었다. 2-옥소프로판알 (35%) (28.5 mL, 49.96 mmol) 및 수산화암모늄 (25%) (100 mL, 165.9 mmol)의 수용액을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 50 °C에서 교반했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트를 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 600 mg (8%)의 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다.



[1629]

[1630]

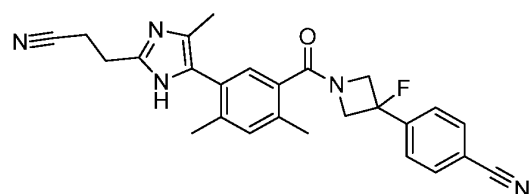
화합물 232.3. 3-(4-메틸-1H-이미다졸-2-일)프로판아미드. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (10 mL) 중 에틸 3-(4-메틸-1H-이미다졸-2-일)프로판노에이트 (화합물 232.2, 500 mg, 2.97 mmol)의 용액을 넣었다. 상기에 $\text{NH}_3(\text{g})$ 으로 용액을 통해 거품을 일으켰다. 반응 혼합물을 밤새 50 °C에서 교반했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 이것으로 346 mg (82%)의 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다.



[1631]

[1632]

화합물 232.4. 3-(4-메틸-1H-이미다졸-2-일)프로판니트릴. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 250-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 톨루엔 (100 mL) 및 P_2O_5 (2 g, 14.08 mmol) 중 3-(4-메틸-1H-이미다졸-2-일)프로판아미드 (화합물 232.3, 2 g, 13.06 mmol)의 용액을 넣었다. 반응 혼합물을 12 시간 동안 120 °C에서 교반하고, 그 다음 100 mL의 물로 켄칭했다. 수성 상을 2 x 200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 조합된 유기 층을 2 x 100 mL의 탄산나트륨 (포화)으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 1 g (57%)의 3-(4-메틸-1H-이미다졸-2-일)프로판니트릴을 밝은 황색 오일로서 얻었다



[1633]

[1634]

화합물 232.4. 3-(4-메틸-1H-이미다졸-2-일)프로판니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(4-메틸-1H-이미다졸-2-일)프로판니트릴 (화합물 232.4)을 2,4-디메틸-1H-이미다졸 대신에 사용했고, 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했고, 그리고 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 442 (M+H)⁺.

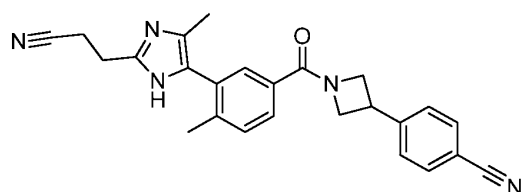
[1635]

표 11에서의 화합물을 화합물 222, 223, 231, 및 232의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다.

[1636] 표 11

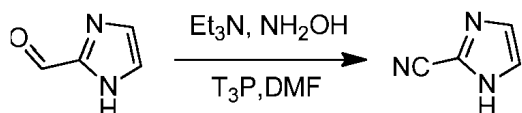
Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
93	4-(1-(3-(4-클로로-2- (시아노메틸)-1H-이미다졸-5- 일)-4-메틸벤조일)피페리딘- 4-일)벤조니트릴		444
143	4-(1-(3-(4-클로로-2-(2- 시아노에틸)-1H-이미다졸-5- 일)-4-메틸벤조일)아제티딘- 3-일)벤조니트릴		430
144	4-(1-(3-(4-클로로-2-(2- 시아노에틸)-1H-이미다졸-5- 일)-4-메틸벤조일)피페리딘- 4-일)벤조니트릴		458
149	4-(1-(3-(4-클로로-2-(2- 시아노에틸)-1H-이미다졸-5- 일)-4-메틸벤조일)아제티딘- 3-일)벤조니트릴		416

[1637]



[1638]

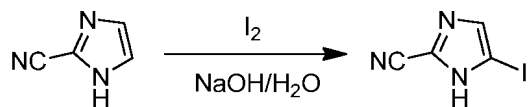
[1639] **화합물 233.** 4-(1-(3-(2-(2-시아노에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(4-메틸-1H-이미다졸-2-일)프로판니트릴 (화합물 232.4)을 2,4-디메틸-1H-이미다졸 대신에 사용했다. m/z (ES+) 410 (M+H)⁺.



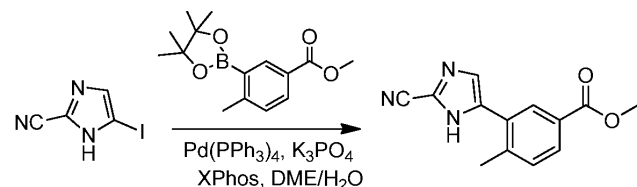
[1640]

[1641] **화합물 234.1.** 1H-이미다졸-2-카보니트릴. 1-L 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (200 mL) 중 1H-이미다졸-2-카르보알데하이드 (5 g, 52.04 mmol)의 용액을 넣었다. 트리에틸아민 (10.8 mL, 77.97 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (3.95 g, 56.84 mmol, 1.10 당량), 1-프로판포스폰 무수물 용액 및 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리안-2,4,6-트리옥사이드 용액 (T₃P) (36.4 g, 114.40 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 100 °C에서 교반하고, 냉각하고 그 다음로 켄칭하고 500 mL의 물/얼음. 수성

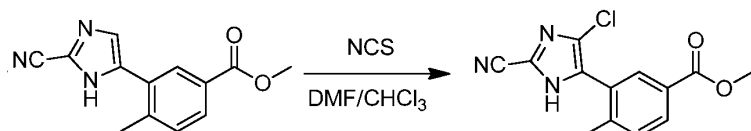
상을 3 x 1L의 에틸 아세테이트로 추출하고, 그 다음 조합된 유기 층을 2 x 1L의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/2)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 2 g (41%)의 표제 화합물을 황백색 고형물로서 얻었다.



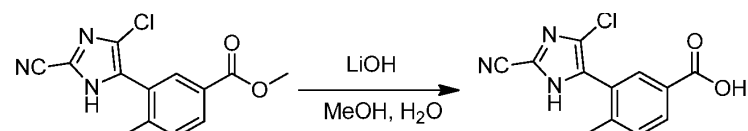
화합물 234.2. 5-아이오도-1H-이미다졸-2-카보니트릴. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 수산화나트륨 (54.7 mL, 2 M) 중 1H-이미다졸-2-카보니트릴 (화합물 234.1, 3.39 g, 36.42 mmol)의 용액을 넣었다. 요오드 (9.26 g, 36.46 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 5 시간 동안 실온에서 교반했다. 용액의 pH를 HCl (2 M)로 5로 조정했다. 수성 상을 3 x 80 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/1.5)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 1.02 g (13%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



화합물 234.3. 메틸 3-(2-시아노-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 100-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, DME 및 H₂O (30/3 mL)의 용매 혼합물 중 5-아이오도-1H-이미다졸-2-카보니트릴 (화합물 234.2, 700 mg, 3.20 mmol)의 용액을 넣었다. 메틸 4-메틸-3-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4, 1.06 g, 3.84 mmol), K₃PO₄ (2.71 g, 12.8 mmol), Xphos (152 mg, 0.32 mmol), Pd(PPh₃)₄ (369 mg, 0.32 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 90 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 50 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고, 그 다음 3 x 20 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/2)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 160 mg (21%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.

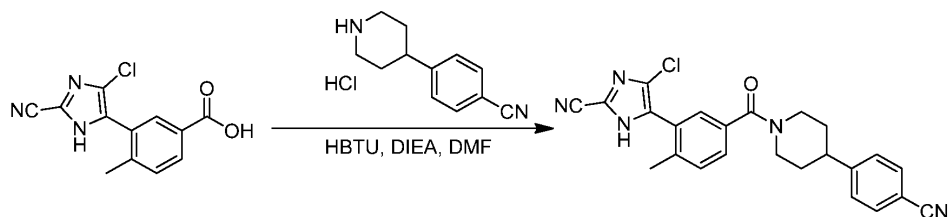


화합물 234.4. 메틸 3-(4-클로로-2-시아노-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, DMF 및 CHCl₃ (4/20 mL)의 용매 혼합물 중 메틸 3-(2-시아노-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 234.3, 290 mg, 1.20 mmol)의 용액을 넣었다. NCS (161 mg, 1.21 mmol, 1.00 당량)을 상기 반응 혼합물에 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 30 mL의 EtOAc로 희석하고, 그 다음 3 x 15 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/10-1/7)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 160 mg (48%)의 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다.



화합물 234.5. 3-(4-클로로-2-시아노-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산. 25-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (4 mL) 중 메틸 3-(4-클로로-2-시아노-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 234.4, 130 mg, 0.47 mmol)의 용액을 넣었다. 그 다음 물 (2 mL) 중 LiOH (45.4 mg, 1.90 mmol)의 용액을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 30 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 용액의 pH를 염화수소 (1M)로 3으로 조정하고 감압 하에서 농축했다. 메탄올 (5 mL)을 잔류물에 부가했다. 염을 여과 제거하고, 여과물을 감압 하에서 농축하여

150 mg (조물질)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[1650]

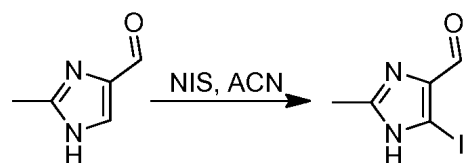
[1651]

화합물 234. 4-클로로-5-(5-(4-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카보니트릴. 25-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 3-(4-클로로-2-시아노-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 234.5, 60 mg, 0.23 mmol)의 용액을 넣었다. 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2, 61 mg, 0.27 mmol), HBTU (131 mg, 0.35 mmol), DIEA (123 μ L, 0.69 mmol)을 반응에 추가했다. 반응 혼합물을 30 분 동안 15 $^{\circ}$ C에서 교반했다. 반응 혼합물을 40 mL의 EtOAc로 희석하고, 그 다음 2 x 30 mL의 염수 및 2 x 30 mL의 NH_4Cl (포화)로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 조 생성물 (160 mg)을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): 칼럼, SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 5 μ m, 19*150 mm,; 이동상, 0.05% TFA 및 MeCN을 갖는 물 (7 분 내에 49.0% MeCN 최대 62.0%, 3 분 내에 최대 100.0%, 1 분 내에 49.0%로 떨어짐); 검출기, 물 2489, 254 및 220 nm. 이것으로 25.1 mg (25%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES+) 430 (M+H)⁺.

[1652]

[1653]

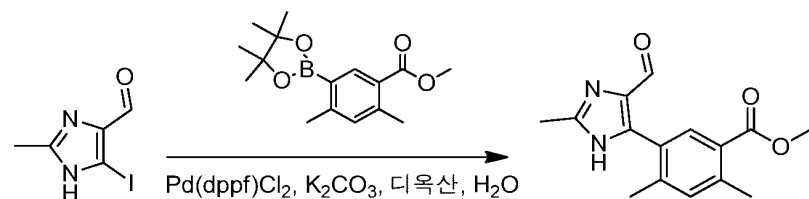
화합물 235. 4-클로로-5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 234의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했다. m/z (ES+) 402 (M+H)⁺.



[1654]

[1655]

화합물 236.1. 5-아이오도-2-메틸-1H-이미다졸-4-카르보알데하이드. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 100-mL 둥근바닥 플라스크에, CH_3CN (50 mL) 중 2-메틸-1H-이미다졸-4-카르보알데하이드 (1.5 g, 13.6 mmol)의 용액을 넣었다. NIS (3.7 g, 16.4 mmol)을 반응에 추가했다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 80 $^{\circ}$ C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (3:1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 2.11 g (66%)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다.

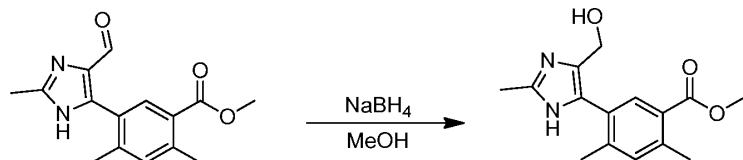


[1656]

[1657]

화합물 236.2. 메틸 5-(4-포르밀-2-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 100-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 디옥산 (30 mL) 중 5-아이오도-2-메틸-1H-이미다졸-4-카르보알데하이드 (화합물 236.1, 600 mg, 2.54 mmol)의 용액을 넣었다. 메틸 2,4-디메틸-5-(테트라메틸-1,3,2-디옥사

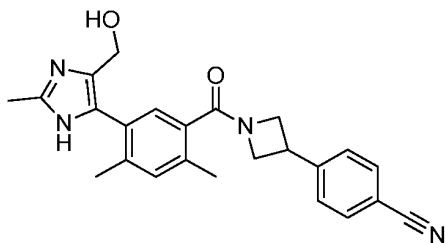
보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 **160.1**, 800 mg, 2.76 mmol), 물 (10 mL) 중 탄산칼륨 (1.8 g, 13.0 mmol)의 용액, 및 Pd(dppf)Cl₂ (400 mg, 0.55 mmol, 0.20 당량)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 동안 80 °C에서 교반하고, 그 다음 20 mL의 물로 켄칭했다. 수성 상을 2 x 100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 조합된 유기층을 2 x 50 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (3:1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 400 mg (58%)의 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다.



[1658]

[1659]

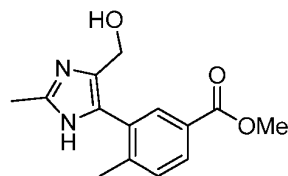
화합물 236.3. 메틸 5-(4-(하이드록시메틸)-2-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (20 mL) 중 메틸 5-(4-포르밀-2-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 **236.2**, 400 mg, 1.47 mmol)의 용액을 넣었다. 그 다음 이것에 NaBH₄ (100 mg, 2.64 mmol)을 몇 개의 배치로 0 °C에서 부가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 다음 단계에서 직접적으로 사용했다.



[1660]

[1661]

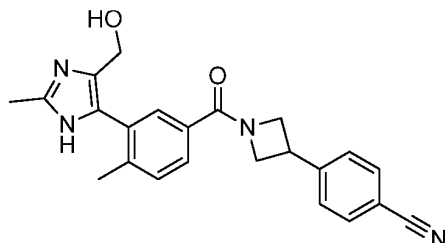
화합물 236. 4-(1-(5-(4-(하이드록시메틸)-2-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 5-(4-(하이드록시메틸)-2-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 **236.3**)을 메틸 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 **5.6**) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 401 (M+H)⁺.



[1662]

[1663]

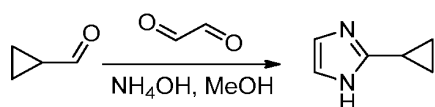
화합물 237.1. 메틸 3-(4-(하이드록시메틸)-2-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 **236.3**의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 **5.4**)을 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 **160.1**) 대신에 사용했다.



[1664]

[1665]

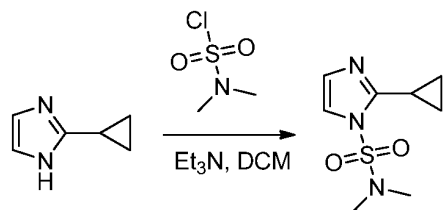
화합물 237. 4-(1-(3-(4-(하이드록시메틸)-2-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 3-(4-(하이드록시메틸)-2-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 **237.1**)을 메틸 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 **5.6**) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 387 (M+H)⁺.



[1666]

[1667]

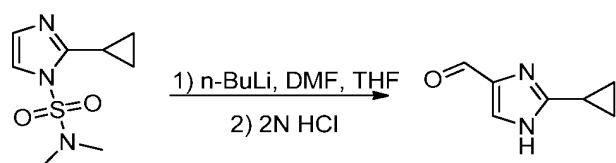
화합물 238.1. 2-사이클로프로필-1H-이미다졸. 500-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (60 mL) 중 사이클로프로판 카르보알데하이드 (10.7 mL, 142.7 mmol)의 용액을 넣었다. 옥살알데하이드 (18.0 mL, 157.1 mmol, 40%)의 수용액을 반응에 부가했다. 그 다음 이것에 NH_4OH (89 mL, 571.4 mmol)을 0 °C에서 30 분 내에 적가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 수득한 용액을 3 x 100 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층을 2 x 30 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 12 g (조물질)의 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었다.



[1668]

[1669]

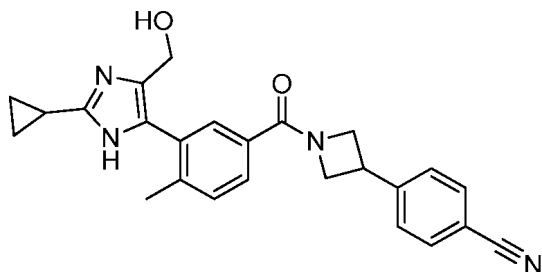
화합물 238.2. 2-사이클로프로필-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드. 500-mL 둥근바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (60 mL) 중 2-사이클로프로필-1H-이미다졸 (화합물 238.1, 12 g, 110.9 mmol)의 용액을 넣었다. 트리에틸아민 (31.4 mL, 225.3 mmol), N,N-디메틸설포모일 클로라이드 (13.2 mL, 121.87 mmol, 1.10 당량)를 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 20 mL의 물로 켄칭했다. 수성 상을 3 x 100 mL의 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 층을 2 x 20 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축된 진공 하에서, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:4)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 16 g (67%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[1670]

[1671]

화합물 238.3. 2-사이클로프로필-1H-이미다졸-4-카르보알데하이드. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 500-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (100 mL) 중 2-사이클로프로필-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드 (화합물 238.2, 5 g, 23.23 mmol)의 용액을 넣었다. 그 다음 이것에 n-부틸리튬 (11.2 mL, THF 중 2.5M)을 -78 °C에서 30 분에 걸쳐 적가했다. 이것에 DMF (11.8 mL, 152.55 mmol)을 부가했다. 수득한 용액을 30 분 동안 -50 °C에서 교반하고, 그 다음 염화수소 (50 mL, 1M)을 부가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반했다. 용액의 pH를 중탄산나트륨 (sat)로 7-8로 조정했다. 수득한 용액을 3 x 30 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기 층을 조합했다. 수득한 혼합물을 2 x 10 mL의 염수로 세정했다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 3 g (97%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.

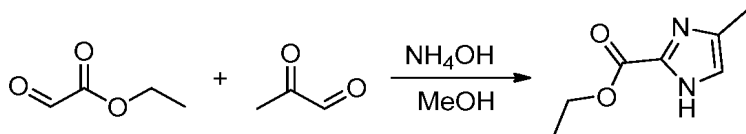


[1672]

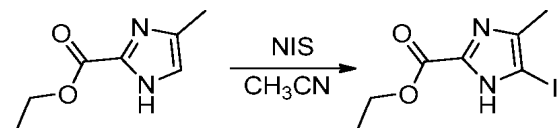
[1673]

화합물 238. 4-(1-(3-(2-사이클로프로필-4-(하이드록시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조이트리플. 표제 화합물을 화합물 236의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 2-사이클로프로필-1H-이미다졸-4-카르보알데하이드 (화합물 238.3)을 2-메틸-1H-이미다졸-4-카르보알데하이드 대신에 사용했고 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4)을 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1) 대신에 사용

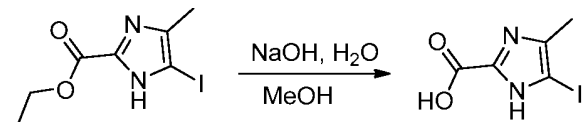
했다. m/z (ES⁺) 413 (M+H)⁺.



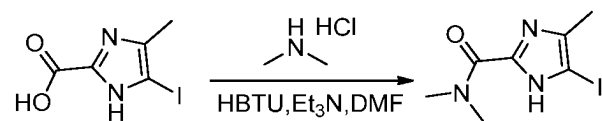
화합물 239.1. 에틸 4-메틸-1H-이미다졸-2-카복실레이트. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (4 mL) 중 에틸 2-옥소아세테이트 (400 mg, 3.92 mmol)의 용액을 넣었다. 2-옥소프로판알 (565 mg, 3.92 mmol, 50%), 암모니아 (25%) (8.8 mL, 15.68 mmol)의 수용액을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 에테르 (1/1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 200 mg (33%)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다.



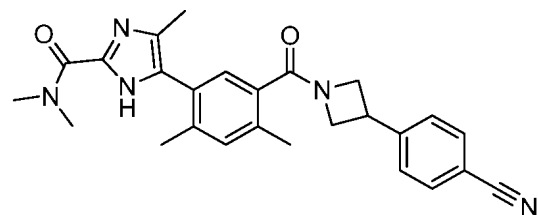
화합물 239.2. 에틸 5-아이오도-4-메틸-1H-이미다졸-2-카복실레이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, CH₃CN (10 mL) 중 에틸 4-메틸-1H-이미다졸-2-카복실레이트 (화합물 239.1, 100 mg, 0.65 mmol)의 용액을 넣었다. NIS (218 mg, 0.97 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 30 mL의 EtOAc로 용해시키고, 그 다음 2 x 20 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 80 mg (44%)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다.



화합물 239.3. 5-아이오도-4-메틸-1H-이미다졸-2-카복실산. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (4 mL) 중 에틸 5-아이오도-4-메틸-1H-이미다졸-2-카복실레이트 (화합물 239.2, 200 mg, 0.71 mmol)의 용액을 넣었다. 물 (2 mL) 중 수산화나트륨 (114 mg, 2.85 mmol)의 용액을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 60 °C에서 교반했다. 용액의 pH를 염화수소 (1 M)로 1-2로 조정했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 메탄올 (5 mL)을 잔류물에 부가했다. 염을 여과 제거하고 여과물을 감압 하에서 농축하여 290 mg (조물질)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.

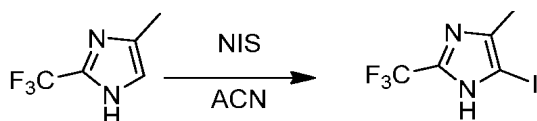


화합물 239.4. 5-아이오도-N,N,4-트리메틸-1H-이미다졸-2-카복사마이드. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 5-아이오도-4-메틸-1H-이미다졸-2-카복실산 (화합물 239.3, 200 mg, 0.79 mmol)의 용액을 넣었다. HBTU (602 mg, 1.59 mmol), 디메틸아민 하이드로클로라이드 (96 mg, 1.18 mmol) 및 트리에틸아민 (552 μL, 3.96 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 50 mL의 EtOAc로 희석했다. 유기 층을 2 x 20 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 150 mg (68%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.

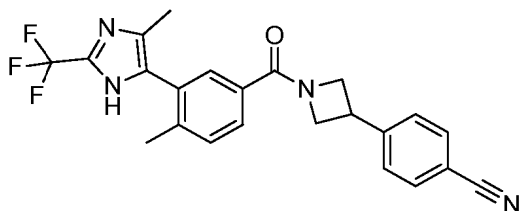


화합물 239. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-N,N,4-트리메틸-1H-이미다졸-2-카복사

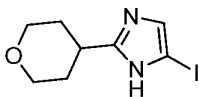
마이드. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-*N,N*,4-트리메틸-1*H*-이미다졸-2-카복사마이드 (화합물 239.4)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1*H*-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했고 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. m/z (ES+) 442 (M+H)⁺.



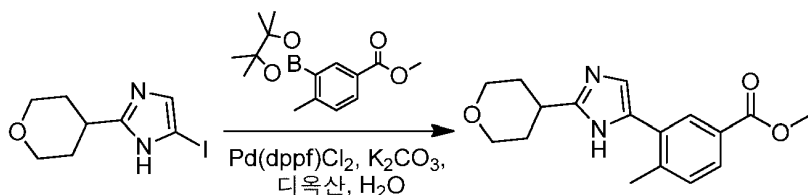
화합물 240.1. 5-아이오도-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸. 250-mL 둥근바닥 플라스크에, CH₃CN (100 mL) 중 4-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸 (화합물 14.1, 4.41 g, 29.38 mmol)의 용액을 넣었다. NIS (6.6 g, 29.34 mmol)을 반응에 추가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 반응 혼합물을 300 mL의 EtOAc로 희석했다. 유기 층을 3 x 150 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 에테르 (1/30-1/20)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 2.125 g (26%)의 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다.



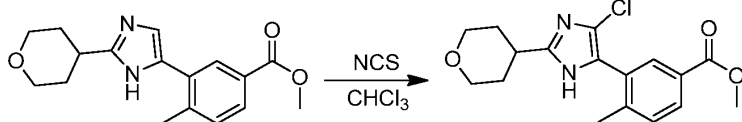
화합물 240. 4-(1-(4-메틸-3-(4-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 16의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸 (화합물 240.1)을 5-아이오도-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-카보니트릴 (화합물 16.4) 대신에 사용했다. m/z (ES+) 425 (M+H)⁺.



화합물 241.1. 5-아이오도-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-이미다졸. 표제 화합물을 화합물 44.3의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 테트라하이드로-2*H*-피란-4-카르보알데하이드를 사이클로프로판카르보알데하이드 대신에 사용했다.



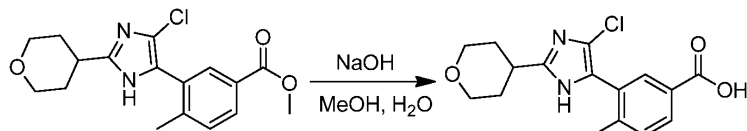
화합물 241.2. 메틸 4-메틸-3-(2-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-이미다졸-5-일)벤조에이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 디옥산 (15 mL) 중 5-아이오도-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-이미다졸 (화합물 241.1, 400 mg, 1.44 mmol)의 용액을 넣었다. 메틸 4-메틸-3-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4, 397 mg, 1.44 mmol), 탄산칼륨 (993 mg, 7.18 mmol), 물 (1.5 mL) 및 Pd(dppf)Cl₂ (105 mg, 0.14 mmol, 0.10 당량)을 반응에 추가했다. 반응 혼합물을 밤새 90 °C에서 교반하고, 그 다음 120 mL의 EtOAc로 희석했다. 유기 층을 3 x 40 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트를 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 260 mg (60%)의 표제 화합적색 오일로서 얻었다.



[1692]

[1693]

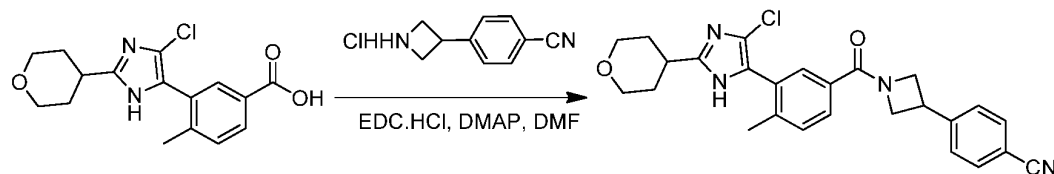
화합물 241.3. 메틸 3-(4-클로로-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 25-mL 둥근바닥 플라스크에, 클로로포름 (3 mL) 중 메틸 4-메틸-3-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조에이트 (화합물 241.2, 260 mg, 0.87 mmol)의 용액을 넣었다. NCS (116 mg, 0.87 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 25 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 50 mL의 EtOAc에서 용해시키고, 그 다음 3 x 20 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 313 mg (조물질)의 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다.



[1694]

[1695]

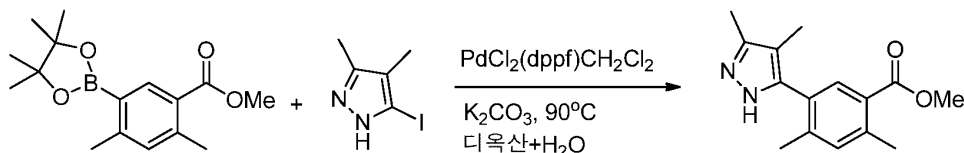
화합물 241.4. 3-(4-클로로-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (6 mL) 중 메틸 3-(4-클로로-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 241.3, 290 mg, 0.87 mmol)의 용액을 넣었다. 그 다음 물 (3 mL) 중 수산화나트륨 (139 mg, 3.48 mmol)의 용액을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 60 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 용액의 pH를 염화수소 (2 M)로 1로 조정했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 메탄올 (10 mL)을 잔류물에 부가했다. 염을 여과 제거하고, 여과물을 감압 하에서 농축하여 300 mg의 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었다.



[1696]

[1697]

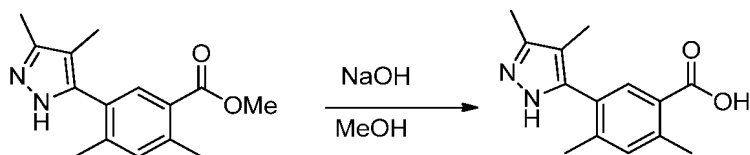
화합물 241. 4-(1-(3-(4-클로로-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조이트리플루오로메탄. 25-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 3-(4-클로로-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 241.4, 150 mg, 0.47 mmol)의 용액을 넣었다. 4-(아제티딘-3-일)벤조이트리플루오로메탄 하이드로클로라이드 (화합물 5.2, 91 mg, 0.47 mmol), EDC·HCl (180 mg, 0.94 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (114 mg, 0.93 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 25 °C에서 교반하고, 그 다음 80 mL의 EtOAc로 희석했다. 유기 층을 3 x 50 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 조 생성물 (300 mg)을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): 칼럼, SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19*150 mm; 이동상, 0.05% TFA 및 ACN을 갖는 물 (8 분 내에 25.0% ACN 최대 39.0%, 1 분 내에 39.0% 유지, 3 분 내에 최대 100.0%, 1 분 내에 25.0%로 떨어짐); 검출기, 물 2489, 254 및 220 nm. 이것으로 133.3 mg (62%)의 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 461 (M+H)⁺.



[1698]

[1699]

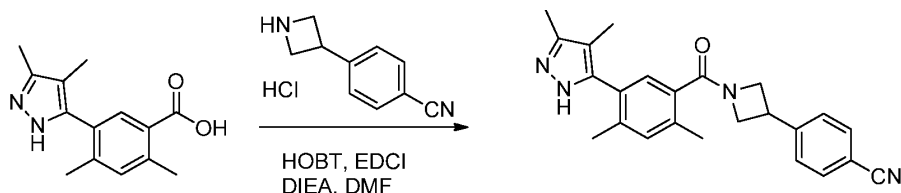
화합물 242.1. 메틸 5-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 59.2의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 259 (M+H)⁺.



[1700]

[1701]

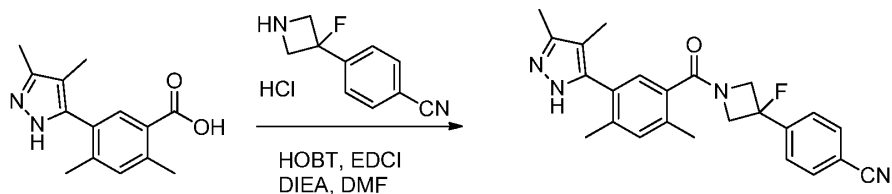
화합물 242.2. 5-(3,4-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산. 표제 화합물을 화합물 59.3의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 5-(3,4-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 242.1)을 메틸 3-(3,4-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 59.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 245 (M+H)⁺.



[1702]

[1703]

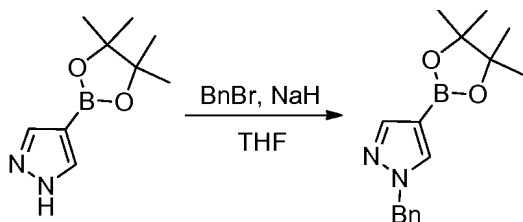
화합물 242. 4-(1-(5-(3,4-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 59의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-(3,4-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 242.2)을 3-(3,4-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 59.3) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 385 (M+H)⁺.



[1704]

[1705]

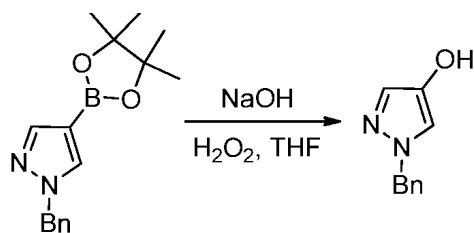
화합물 243. 4-(1-(5-(3,4-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 60의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-(3,4-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 242.2)을 3-(3,4-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 59.3) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 403 (M+H)⁺.



[1706]

[1707]

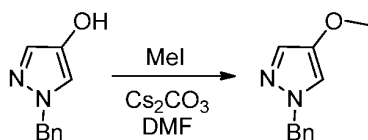
화합물 244.1. 1-벤질-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸. 100-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, THF (50 mL) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸 (3.60 g, 18.6 mmol)의 용액을 넣었다. 수소화나트륨 (742 mg, 18.6 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산)을 주의하여 나누어서 0 °C에서 부가했다. 수득한 혼합물을 30 분 동안 0 °C에서 교반하고, 그 다음 벤질 브로마이드 (2.21 mL, 18.6 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 주의하여 물 (10 mL)로 켄칭했다. 혼합물의 pH를 수성 HCl (2 M)로 9-10으로 조정하고 수성 상을 EtOAc (300 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수 (2 x 150 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 진공 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/2)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (3.47 g, 66%).



[1708]

[1709]

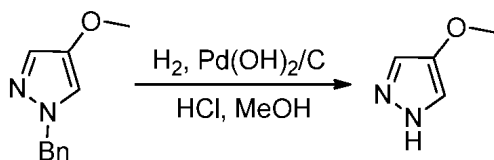
화합물 244.2. 1-벤질-1*H*-피라졸-4-올. 100-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (35 mL) 중 1-벤질-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸 (화합물 **244.1**, 3.47 g, 12.2 mmol)의 용액을 넣었다. 수산화나트륨 (980 mg, 24.5 mmol)을 부가하고 그 다음 혼합물을 0 ℃로 냉각했다. 과산화수소 (2.51 mL, 24.4 mmol)을 주의하여 적가하고 수득한 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응을 수성 Na₂S₂O₃(포화) (20 mL)로 주의하여 켄칭했다. 수성 상을 EtOAc (300 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 염수 (2 x 150 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (1.64 g, 77%).



[1710]

[1711]

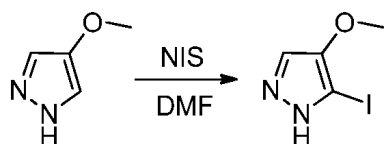
화합물 244.3. 1-벤질-4-메톡시-1*H*-피라졸. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 1-벤질-1*H*-피라졸-4-올 (화합물 **244.2**, 1.40 g, 8.04 mmol)의 용액을 넣었다. 아이오도메탄 (703 μL, 11.3 mmol) 및 Cs₂CO₃ (3.68 g, 11.3 mmol)을 부가하고 수득한 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 그 다음 EtOAc (200 mL)로 희석했다. 혼합물을 염수 (3 x 80 mL)으로 세정하고, 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (1.30 g, 86%).



[1712]

[1713]

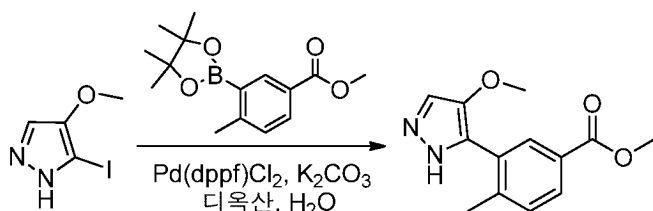
화합물 244.4. 4-메톡시-1*H*-피라졸. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (10 mL) 중 1-벤질-4-메톡시-1*H*-피라졸 (화합물 **244.3**, 666 mg, 3.54 mmol)의 용액을 넣었다. 염화수소 (1 M, 1 mL) 및 Pd(OH)₂/C (20 wt %, 670 mg)을 부가하고 혼합물을 질소로 퍼지하고 그 다음 수소를 충전했다. 혼합물을 수소 하에서 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 질소로 퍼지했다. 고형물을 여과로 제거하고 여과물을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다 (0.36 g, 조물질).



[1714]

[1715]

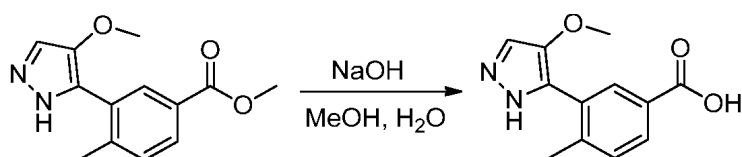
화합물 244.5. 3-아이오도-4-메톡시-1*H*-피라졸. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 4-메톡시-1*H*-피라졸 (화합물 **244.4**, 360 mg, 3.67 mmol)을 넣었다. NIS (830 mg, 3.69 mmol)을 나누어서 부가하고 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트(40 mL)로 희석하고, 그 다음 염수 (3 x 10 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (0.54 g, 66%).



[1716]

[1717]

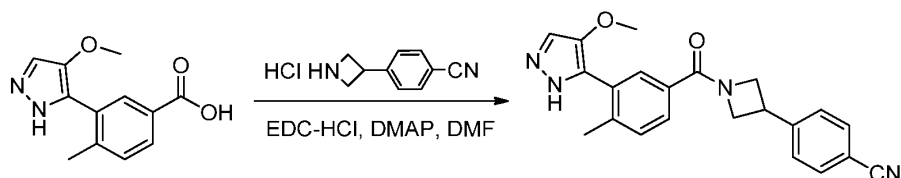
화합물 244.6. 메틸 3-(4-메톡시-1*H*-피라졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 질소로 퍼지하고 유지된 50-mL 3 목 둥근 바닥 플라스크에, 디옥산 (6 mL) 중 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (414 mg, 1.50 mmol)의 용액을 넣었다. 탄산칼륨 (2 M, 2.5 mL, 5.00 mmol), 3-아이오도-4-메톡시-1*H*-피라졸 (화합물 244.5, 224 mg, 1.00 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0.10 mmol)을 반응에 부가하고 수득한 혼합물을 밤새 90 °C에서 교반했다. 수득한 혼합물을 냉각하고, 그 다음 EtOAc(80 mL)로 희석하고 염수 (2 x 30 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (180 mg, 73%).



[1718]

[1719]

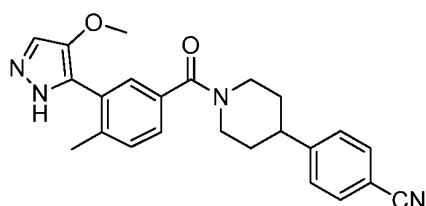
화합물 244.7. 3-(4-메톡시-1*H*-피라졸-5-일)-4-메틸벤조산. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (4 mL) 중 메틸 3-(4-메톡시-1*H*-피라졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 244.6, 180 mg, 0.73 mmol)의 용액을 넣었다. 물 (2 mL) 중 수산화나트륨 (117 mg, 2.92 mmol)을 부가하고 수득한 용액을 3 시간 동안 60 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물의 pH를 수성 염화수소 (1 M)로 1로 조정하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 메탄올 (5 mL)을 잔류물에 부가하고 고형물을 용액으로부터 여과했다. 여과물을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다 (353 mg, 조물질).



[1720]

[1721]

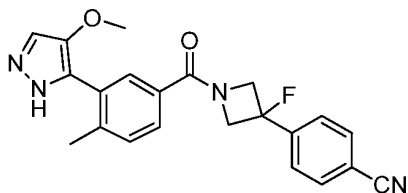
화합물 244. 4-(1-(3-(4-메톡시-1*H*-피라졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 25-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 3-(4-메톡시-1*H*-피라졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 244.7, 60 mg, 0.26 mmol)의 용액을 넣었다. 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (75 mg, 0.39 mmol), EDC · HCl (99 mg, 0.52 mmol), 및 4-디메틸아미노피리딘 (63 mg, 0.52 mmol)을 부가하고 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응을 EtOAc(30 mL)로 희석하고 염수 (3 x 15 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 조 생성물 (150 mg)을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (1#-Pre-HPLC-010(물)): 칼럼, SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19*150 mm; 이동상, 0.05% TFA 및 CH₃CN을 갖는 물 (10 분 내에 35.0% CH₃CN 최대 50.0%, 1분 내에 최대 100%, 2 분 내에 35.0%로 떨어짐); 검출기, UV 254 & 220nm. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 조합하고 동결건조하여 표제 화합물을 황백색 고형물로서 얻었다 (44.3 mg, 46%). *m/z* (ES⁺) 373 (M+H⁺).



[1722]

[1723]

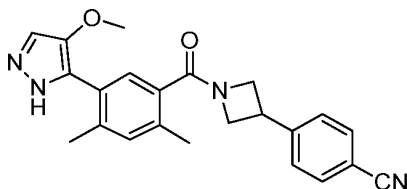
화합물 245. 4-(1-(3-(4-메톡시-1*H*-피라졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 244의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 401 (M+H⁺).



[1724]

[1725]

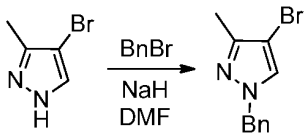
화합물 246. 4-(3-플루오로-1-(3-(4-메톡시-1*H*-피라졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 244의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 391 (M+H⁺).



[1726]

[1727]

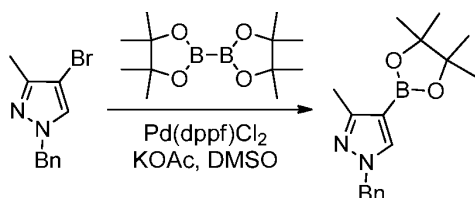
화합물 247. 4-(1-(5-(4-메톡시-1*H*-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 244의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 387 (M+H⁺).



[1728]

[1729]

화합물 248.1. 1-벤질-4-브로모-3-메틸-1*H*-피라졸. 500-mL 3-목 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (100 mL) 중 4-브로모-3-메틸-1*H*-피라졸 (20.0 g, 124 mmol)의 용액을 넣었다. 시스템을 질소로 퍼지하고, 그 다음 용액을 0 °C로 냉각했다. 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산, 10.0 g, 250 mmol)을 주의하여 나누어서 부가하고 그 다음 수득한 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 0 °C로 냉각하고, 그 다음 벤질 브로마이드 (22.1 mL, 186 mmol)을 적가하고 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 물 (40 mL)의 적가로 주의하여 켄칭하고, 그 다음 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수 (4 x 100 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (24.9 g, 80%).

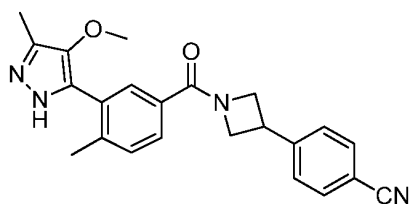


[1730]

[1731]

화합물 248.2. 1-벤질-3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 250-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, DMSO (160 mL) 중 1-벤질-4-브로모-3-메틸-1*H*-피라졸 (화합물 248.1, 24.5 g, 97.6 mmol)의 용액을 넣었다. 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (29.9 g, 118mmol), Pd(dppf)Cl₂ (7.16 g, 9.79 mmol) 및 KOAc (28.8 g, 293 mmol)을 부가했다. 수득

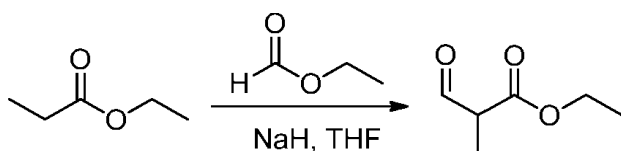
한 혼합물을 밤새 90 °C에서 교반하고, 그 다음 냉각하고 물 (100 mL)로 켄칭했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고 조합된 유기 추출물을 염수 (4 x 100 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:20)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼로 정제 하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (10.64 g, 37%).



[1732]

[1733]

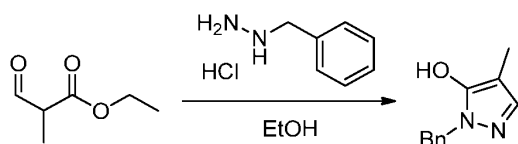
화합물 248. 4-(1-(3-(4-메톡시-3-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 244의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 1-벤질-3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸 (화합물 248.2)을 1-벤질-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸 (화합물 244.1) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 387 (M+H⁺).



[1734]

[1735]

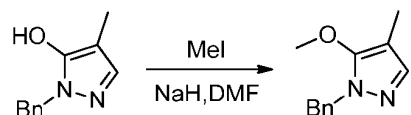
화합물 249.1. 에틸 2-메틸-3-옥소프로파노에이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 500-mL 3-목 둥근 바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (160 mL) 중 에틸 프로피오네이트 (11.3 mL, 97.9 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 0 °C로 냉각하고, 그 다음 수소화나트륨 (4.1 g, 103mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산)을 나누어서 부가했다. 혼합물을 0 °C에서 10 분 동안 교반하고, 그 다음 에틸 포르메이트 (7.92 mL, 98.5 mmol)을 부가하고 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 반응을 물 (100 mL)의 적가로 주의하여 켄칭하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 조 생성물을 감압 (50 mm Hg) 하에서 증류로 정제하고 70-80 °C에서의 분획을 수집하여 표제 화합물물을 무색 액체로서 얻었다 (3.0 g, 24%).



[1736]

[1737]

화합물 249.2. 1-벤질-4-메틸-1*H*-피라졸-5-올. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 에탄올 (15 mL) 중 에틸 2-메틸-3-옥소프로파노에이트 (화합물 249.1, 500 mg, 3.84 mmol)의 용액을 넣었다. 벤질하이드라진 하이드로클로라이드 (730 mg, 4.66 mmol)을 부가하고 반응을 5 시간 동안 80 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (30:1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (430 mg, 59%).

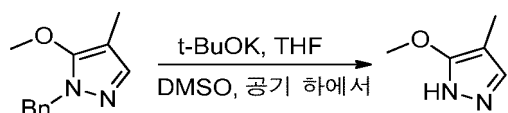


[1738]

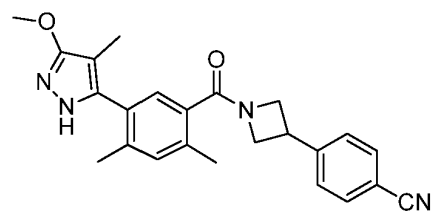
[1739]

화합물 249.3. 1-벤질-5-메톡시-4-메틸-1*H*-피라졸. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 1-벤질-4-메틸-1*H*-피라졸-5-올 (화합물 249.2, 2.0 g, 10.6 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 0 °C로 냉각하고, 그 다음 수소화나트륨 (600 mg, 15.00 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산)을 나누어서 부가하고 수득한 혼합물을 10 분 동안 0 °C에서 교반했다. 아이오도메탄 (878 μL, 14.1 mmol)을 부가하고 수득한 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 주의하여 물 (10 mL)의 적가로 켄칭했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 40 mL)로 추출하고 조합된 유기 추출물을 염수 (3 x 20 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하

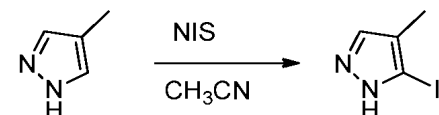
에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:8)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (500 mg, 23%).



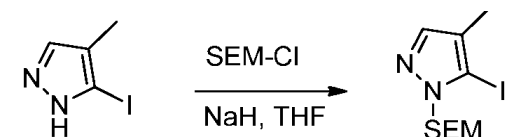
화합물 249.4. 5-메톡시-4-메틸-1H-피라졸. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, DMSO (10 mL) 중 1-벤질-5-메톡시-4-메틸-1H-피라졸 (화합물 249.3, 300 mg, 1.48 mmol)의 용액을 넣었다. 칼륨 *tert*-부톡사이드 (11 mL, 11 mmol, THF 중 1 M)을 서서히 부가하고 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 건조 공기 조건 하에서 교반했다. 용액의 pH를 수성 HCl (2M)로 7-8로 조정하고, 추가의 물로 희석하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수 (3 x 20 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물로 실리카겔 크로마토그래피로 정제하고 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:8)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (150 mg, 90%).



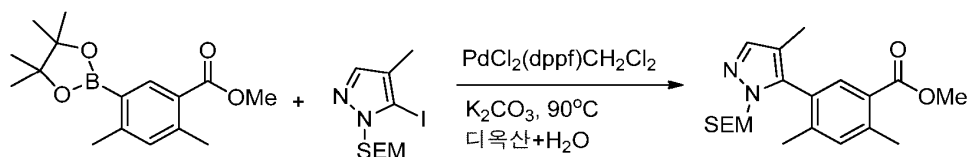
화합물 249. 4-(1-(5-(3-메톡시-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 244의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-메톡시-4-메틸-1H-피라졸 (화합물 249.4)을 4-메톡시-1H-피라졸 (화합물 244.4) 대신에 사용했고 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. *m/z* (ES⁺) 401 (M+H⁺).



화합물 250.1. 5-아이오도-4-메틸-1H-피라졸. NIS (5.62g, 24.98mmol)을 아세토니트릴 (50 mL) 중 4-메틸-1H-피라졸 (Aldrich, 2.05g, 24.97mmol)의 용액에 나누어서 부가했다. 혼합물을 60 °C에서 30 분 동안 가열하고, 그 다음 실온으로 냉각했다. 혼합물을 EtOAc (300 mL) 및 물 (80 mL) 사이에서 분할했다. 유기 층을 포화된 나트륨 티오설파이트 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄) 및 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산:EtOAc, 5:1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (2.3g, 45%). *m/z* (ES⁺) 209 (M+H⁺).



화합물 250.2. 5-아이오도-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸. NaH (0.48 g, 12.2 mmol, 60%)을 THF (20 mL) 중 5-아이오도-4-메틸-1H-피라졸 (화합물 250.1, 2.3 g, 11.1 mmol)의 용액에 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반하고, 그 다음 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (2.15 mL, 12.2 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 그 다음 소량의 물로 주의하여 킨칭하고 EtOAc (200 mL) 및 물 (50 mL) 사이에서 분할했다. 유기 층을 염수 (50 mL)로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄) 및 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산:EtOAc, 10:1)로 정제하여 표제 화합물을 맑은 황색 오일로서 얻었다 (3.15 g, 84%). *m/z* (ES⁺) 339 (M+H⁺).



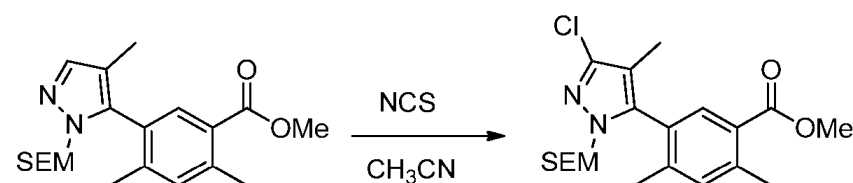
[1748]

[1749]

화합물 250.3. 메틸 2,4-디메틸-5-(4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시) 메틸)-1H-피라졸-5-일)벤조에이트. 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1, 2.7 g, 9.32 mmol), 5-아이오도-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸 (화합물 250.2, 3.15 g, 9.32 mmol), K₂CO₃ (6.42 g, 46.6 mmol) 및 PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0.76 g, 0.93 mmol)을 둥근바닥 플라스크에 부가했다. 플라스크를 아르곤으로 퍼지하고, 그 다음 디옥산 (50mL) 및 물 (20 mL)을 부가하고 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 그 다음 EtOAc (300 mL) 및 물 (50 mL) 사이에서 분할했다. 유기 층을 염수 (50 mL)로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄) 및 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산:EtOAc, 10:1)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 갈색 오일로서 얻었다 (3.0 g, 86%). *m/z* (ES⁺) 375(M+H)⁺.

[1750]

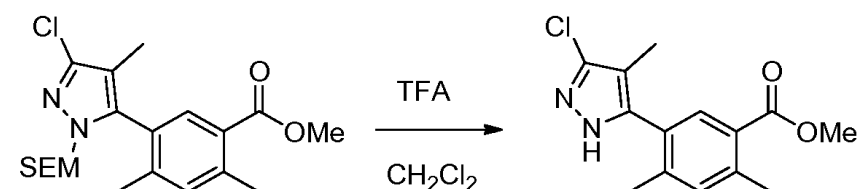
[1751]



화합물 250.4. 메틸 5-(3-클로로-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시) 메틸)-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트. 아세트니트릴 (20 mL) 중 메틸 2,4-디메틸-5-(4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시) 메틸)-1H-피라졸-5-일)벤조에이트 (화합물 250.3, 3.0 g, 8.02 mmol)의 용액에 NCS (1.07 g, 8.02 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음 EtOAc (200 mL) 및 물 (50 mL) 사이에서 분할했다. 유기 층을 포화된 나트륨 티오설파이트 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄) 및 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산:EtOAc, 20:1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (2.0 g, 61%). *m/z* (ES⁺) 409 (M+H)⁺.

[1752]

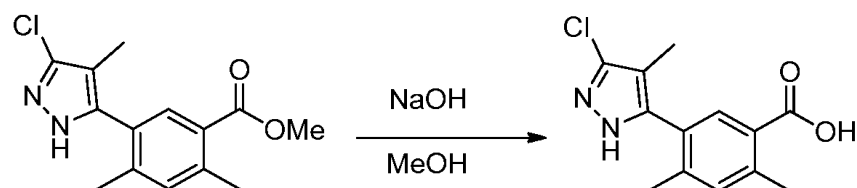
[1753]



화합물 250.5. 메틸 5-(3-클로로-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트. TFA (10mL)을 CH₂Cl₂ (10mL) 중 5-(3-클로로-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시) 메틸)-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 250.4, 2.0 g, 4.90 mmol)의 용액에 주의하여 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 EtOAc (200 mL)에서 용해시키고 포화 NaHCO₃ (50 mL), 염수 (50 mL)로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄) 및 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산:EtOAc, 4:1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다 (1.13 g, 83%). *m/z* (ES⁺) 279(M+H)⁺.

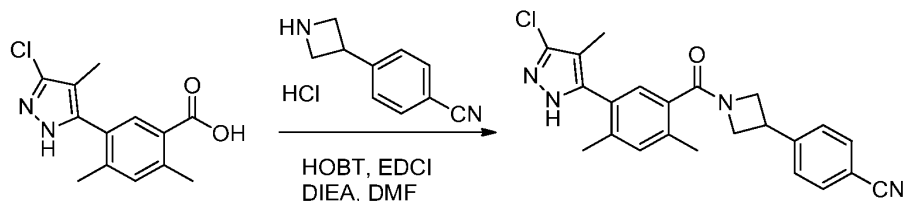
[1754]

[1755]



화합물 250.6. 5-(3-클로로-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산. NaOH (물 중 2 M, 8 mL, 16 mmol)을 MeOH (10 mL) 중 메틸 5-(3-클로로-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 250.5, 1.10 g,

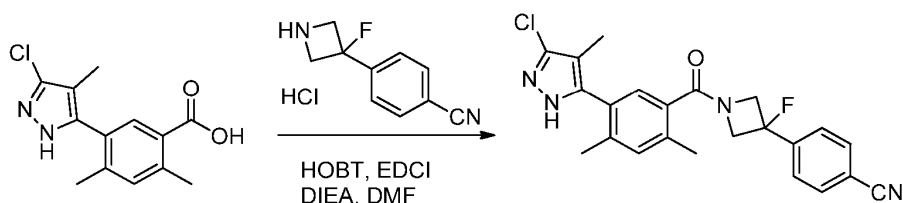
3.96 mmol)의 용액에 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 0 ℃로 냉각하고 물 중 1M HCl로 pH ~3-4로 산성화했다. 수득한 백색 고형물을 여과하고, 물로 세정하고 건조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (1.07g, 90%). m/z (ES⁺) 265 (M+H)⁺.



[1756]

[1757]

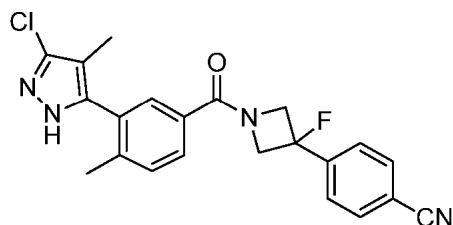
화합물 250. 4-(1-(5-(3-클로로-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-(3-클로로-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 250.6)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 405 (M+H)⁺.



[1758]

[1759]

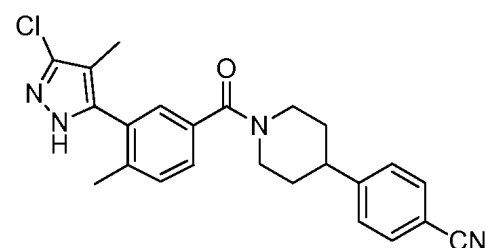
화합물 251. 4-(1-(5-(3-클로로-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-(3-클로로-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 250.6)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용하고 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 423 (M+H)⁺.



[1760]

[1761]

화합물 252. 4-(1-(3-(3-클로로-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 250의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4)을 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1) 대신에 사용하고 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 409 (M+H)⁺.

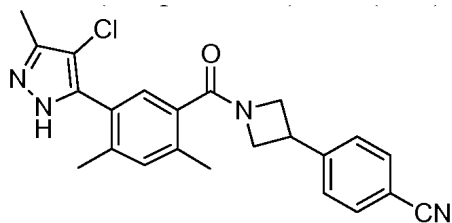


[1762]

[1763]

화합물 253. 4-(1-(3-(3-클로로-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴. 표제 화합물

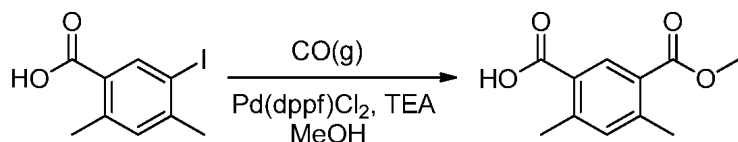
을 화합물 250의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4)을 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1) 대신에 사용하고 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 419 (M+H⁺).



[1764]

[1765]

화합물 136. 4-(1-(5-(4-클로로-3-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 51의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-브로모-3-메틸-1H-피라졸을 5-아이오도-1H-피라졸 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 405 (M+H⁺).

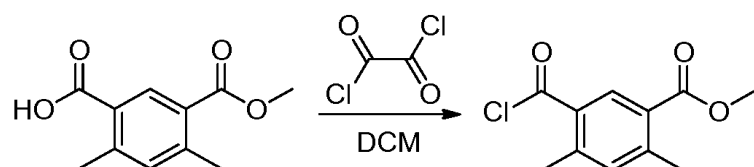


[1766]

[1767]

화합물 255.1. 5-(메톡시카보닐)-2,4-디메틸벤조산. 메탄올 (45 mL) 중 5-아이오도-2,4-디메틸벤조산 (5.0 g, 18.1 mmol)의 용액을 100-mL 압력 탱크 반응기 (40 atm)에 부가했다. 트리에틸아민 (7.57 mL, 54.3 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (1.3 g, 1.8 mmol)을 부가하고 시스템을 질소로 퍼지했다. CO (g)을 매우 주의하여 도입했다.

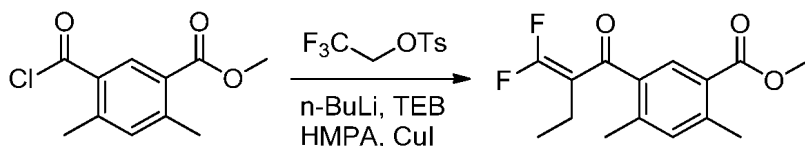
주의: 일산화탄소는 고독성 가스이다. 반응을 90 °C에서 밤새 가열하고, 그 다음 실온으로 냉각하고 아주 주의하여 진공처리했다. 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔류물의 pH를 aq HCl (6 M)로 1-2로 조정하고, 추가의 물로 희석하고, 그 다음 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수 (3 x 10 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (1:1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼으로 정제하여 표제 화합물을 적색 고형물로서 얻었다 (2.3 g, 61%).



[1768]

[1769]

화합물 255.2. 메틸 5-(클로로카보닐)-2,4-디메틸벤조에이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (10 mL) 중 5-(메톡시카보닐)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 255.1, 100 mg, 0.48 mmol)의 용액을 넣었다. 옥살릴 클로라이드 (80 μL, 0.95 mmol)을 부가하고 수득한 용액을 1 시간 동안 40 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (80 mg, 74%).

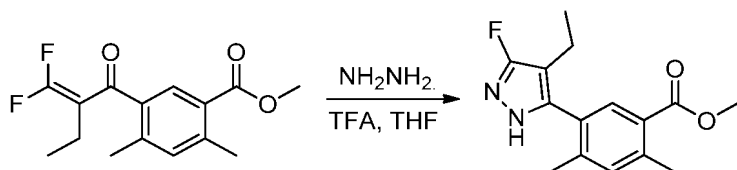


[1770]

[1771]

화합물 255.3. 메틸 5-(2-(디플루오로메틸렌)부타노일)-2,4-디메틸벤조에이트. 아르곤의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 100-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, THF (30 mL) 중 2,2,2-트리플루오로에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (1.00 g, 3.93 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 -78 °C로 냉각하고, 그 다음 n-BuLi (5.0 mL, 헥산 중 1.6 M, 8.0 mmol)을 적가하고 혼합물을 -78 °C에서 40 분 동안 교반했다. 트리에틸보란 (TEB) (5.0 mL, THF 중 1 M, 5.0 mmol)을 서서히 부가하고 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 용액을 0 °C로 냉각하고, 그 다음 헥사메틸포스포르아미드 (HMPA) (6 mL) 및 CuI (1.5 g, 7.9 mmol)을

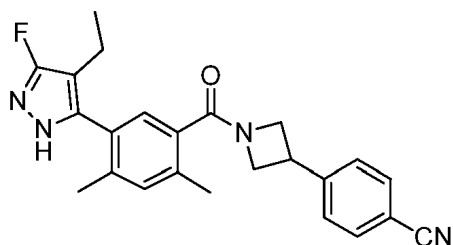
부가하고 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반했다. THF (30 mL) 중 메틸 5-(클로로카보닐)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 255.2, 530 mg, 2.34 mmol)의 용액을 주의하여 부가하고 실온에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물의 pH를 주의하여 수성 H_3PO_4 로 7로 조정하고 혼합물을 분할했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:40)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (250 mg, 38%).



[1772]

[1773]

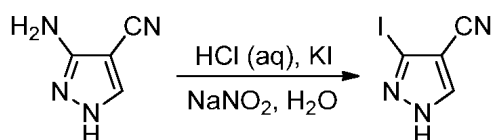
화합물 255.4. 메틸 5-(4-에틸-3-플루오로-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트. 250-mL 둥근바닥 플라스크에, THF (100 mL) 중 메틸 5-(2-(디플루오로메틸렌)부타노일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 255.3, 175 mg, 0.62 mmol)의 용액을 넣었다. 실온에서 교반하고, 하이드라진 수화물 (120 μ L, 2.48 mmol)을 그 다음 트리플루오로아세트산 (144 μ L, 1.88 mmol)을 부가하고, 그 다음 용액을 50 °C에서 1.5 시간 동안 교반했다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 주의하여 희석하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (1:10)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼으로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (90 mg, 53%).



[1774]

[1775]

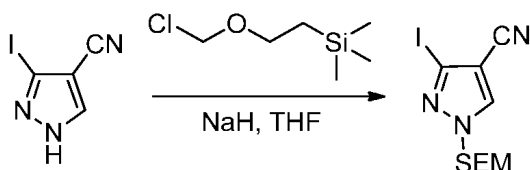
화합물 255. 4-(1-(5-(4-에틸-3-플루오로-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아세트딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 244의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 5-(4-에틸-3-플루오로-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 255.4)을 메틸 3-(4-메톡시-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 244.6) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 403 (M+H⁺).



[1776]

[1777]

화합물 256.1. 3-아이오도-1H-피라졸-4-카보니트릴. 100-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 염화수소 (12 M, 8 mL) 중 3-아미노-1H-피라졸-4-카보니트릴 (1.00 g, 9.25 mmol)의 용액을 넣었다. 반응 용액을 0 °C로 냉각하고, 그 다음 물 (5.8 mL) 중 아질산나트륨 (800 mg, 11.6 mmol)의 용액을 주의하여 적가하고 혼합물을 1 시간 동안 0 °C에서 교반했다. KI (1.91 g, 11.6 mmol)을 부가하고 수득한 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반했다. 용액의 pH를 수성 수산화나트륨 (3 M)로 10으로 주의하여 조정하고 그 다음 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (700 mg, 35%).

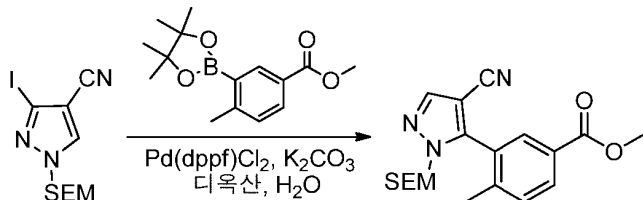


[1778]

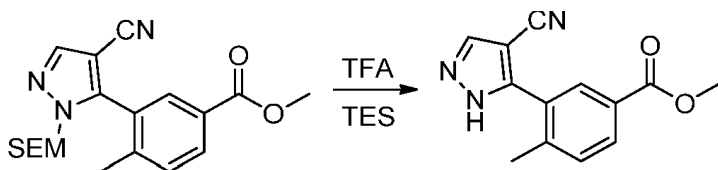
[1779]

화합물 256.2. 3-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-카보니트릴. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중 3-아이오도-1H-피라졸-4-카보니트릴 (화합물 256.1, 5.00 g, 22.8 mmol)

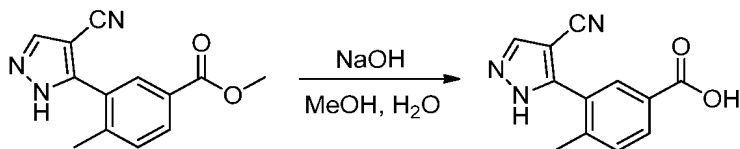
1)의 용액을 넣었다. 용액을 질소 하에서 0 °C로 냉각하고, 그 다음 수소화나트륨 (1.1 g, 27.4 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산)을 나누어서 부가했다. 수득한 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반하고, 그 다음 (2-(클로로메톡시)에틸)트리메틸실란 (6.05 mL, 34.2 mmol)을 반응에 부가했다. 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 물/얼음 (30 mL)로 주의하여 켄칭했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (20:1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (7.2 g, 90%).



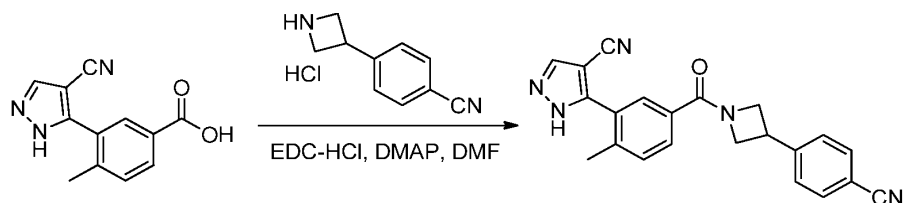
화합물 256.3. 메틸 3-(4-시아노-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 250-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 디옥산 (30 mL) 중 3-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-카보닐트릴 (화합물 256.2, 2.73 g, 7.82 mmol, 1.00 당량)의 용액을 넣었다. 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (2.59 g, 9.38 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (570 mg, 0.78 mmol), 및 물 (3 mL) 중 탄산칼륨 (3.24 g, 23.4 mmol)의 용액을 반응에 부가했다. 수득한 혼합물을 밤새 90 °C에서 교반하고, 그 다음 냉각하고 EtOAc(500 mL)로 희석했다. 수득한 혼합물을 염수 (2 x 100 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (40:1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 수득된 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (1.9 g, 65%).



화합물 256.4. 메틸 3-(4-시아노-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 트리메틸실란 (4 mL) 및 트리플루오로아세트산 (8 mL) 중 메틸 3-(4-시아노-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 256.3, 1.9 g, 5.11 mmol)의 용액을 넣었다. 수득한 용액을 4 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물의 pH를 수성 중탄산나트륨 (포화)로 7-8로 주의하여 조정하고, 그 다음 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (20/1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (600 mg, 49%).



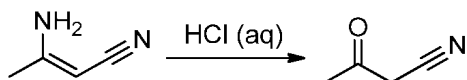
화합물 256.5. 3-(4-시아노-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조산. 표제 화합물을 화합물 244.7의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 3-(4-시아노-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 256.4)을 메틸 3-(4-메톡시-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 244.6) 대신에 사용했다.



[1786]

[1787]

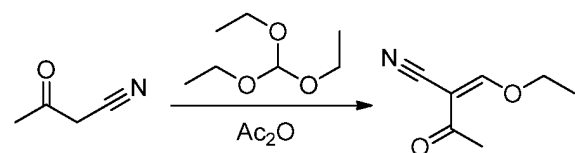
화합물 256. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-1H-피라졸-4-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 244의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(4-시아노-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 256.5)을 3-(4-메톡시-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 244.7) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 368 (M+H⁺).



[1788]

[1789]

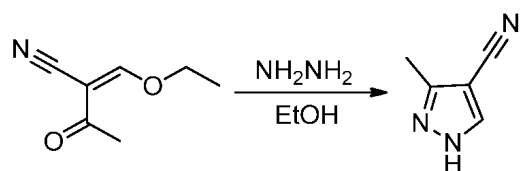
화합물 257.1. 3-옥소부탄니트릴. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 250-mL 둥근바닥 플라스크에, (Z)-3-아미노부트-2-엔니트릴 (20.0 g, 244 mmol) 및 수성 염화수소 (6 M) (80 mL)을 주의 하여 넣었다. 혼합물을 3 시간 동안 80 °C에서 교반하고, 그 다음 고형물을 여과로 제거했다. 여과물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고 조합된 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다 (10 g, 49%).



[1790]

[1791]

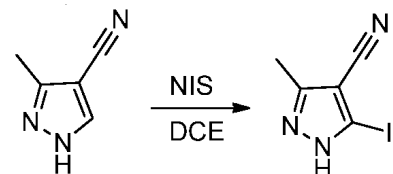
화합물 257.2. (Z)-2-(에톡시메틸렌)-3-옥소부탄니트릴. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 둥근바닥 플라스크에, 아세트산 무수물 (48 mL) 중 3-옥소부탄니트릴 (화합물 257.1, 16.0 g, 193 mmol)의 용액을 넣었다. 트리에틸 오르토포르메이트 (96 mL, 577 mmol)을 부가하고 반응을 2 시간 동안 130 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 적색 고형물로서 얻었다 (10 g, 37%).



[1792]

[1793]

화합물 257.3. 3-메틸-1H-피라졸-4-카보니트릴. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 에탄올 (10 mL) 중 (Z)-2-(에톡시메틸렌)-3-옥소부탄니트릴 (화합물 257.2, 5.00 g, 35.9 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 0 °C로 냉각하고, 그 다음 하이드라진 1수화물 (2.09 mL, 43.1 mmol)을 부가하고 반응을 1 시간 동안 10 °C에서 교반했다. 반응을 물 (10 mL)로 희석하고 그 다음 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼으로 정제하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다 (2.0 g, 52%).

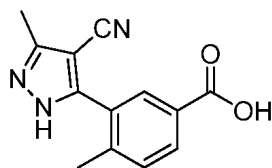


[1794]

[1795]

화합물 257.4. 5-아이오도-3-메틸-1H-피라졸-4-카보니트릴. 10-mL 밀봉된 튜브에, DCE (6 mL) 중 3-메틸-1H-피라졸-4-카보니트릴 (화합물 257.3, 2.0 g, 18.7 mmol)의 용액을 넣었다. NIS (4.20 g, 18.7 mmol)을 반응에 부가하고 혼합물에 마이크로웨이브 방사선으로 1 시간 동안 150 °C에서 조사했다. 반응을 냉각하고, 그 다음 수성

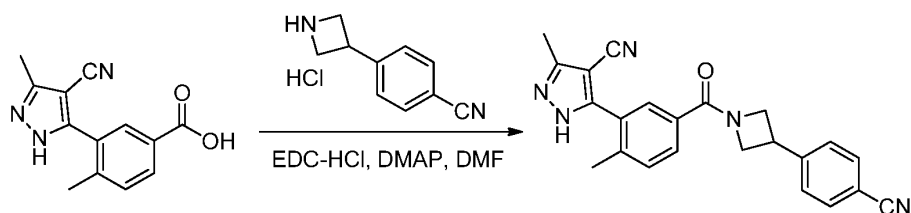
Na₂S₂O₃ (포화, 20 mL)로 주의하여 켄칭했다. 혼합물을 분할하고 수성 층을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수 (5 x 30 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다 (900 mg, 21%).



[1796]

[1797]

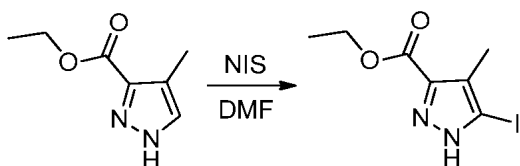
화합물 257.5. 3-(4-시아노-3-메틸-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조산. 표제 화합물을 화합물 256.5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-3-메틸-1H-피라졸-4-카보니트릴 (화합물 257.4)을 3-아이오도-1H-피라졸-4-카보니트릴 (화합물 256.1) 대신에 사용했다.



[1798]

[1799]

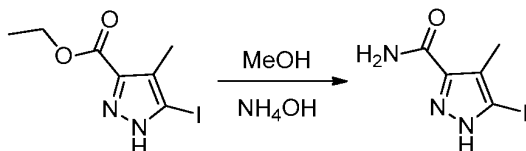
화합물 257. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 244의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(4-시아노-3-메틸-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 257.5)을 3-(4-메톡시-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 244.7) 대신에 사용했다. *m/z* (ES⁺) 382 (M+H⁺).



[1800]

[1801]

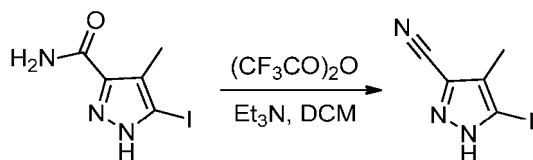
화합물 258.1. 에틸 5-아이오도-4-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트. 250-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 에틸 4-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트 (600 mg, 3.89 mmol)의 용액을 넣었다. NIS (2.2 g, 9.78 mmol)을 부가하고 수득한 혼합물을 6 시간 동안 50 °C에서 교반하고, 그 다음 물 (10 mL)로 켄칭했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 40 mL)로 추출하고 조합된 유기 추출물을 수성 Na₂S₂O₃ (포화, 2 x 30 mL) 및 염수 (2 x 20 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (800 mg, 73%).



[1802]

[1803]

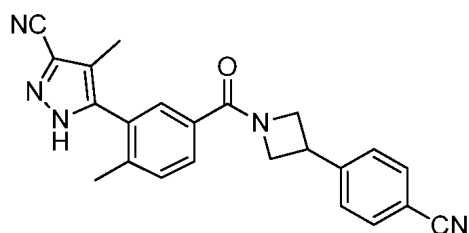
화합물 258.2. 5-아이오도-4-메틸-1H-피라졸-3-카복사마이드. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (5 mL) 중 에틸 5-아이오도-4-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트 (화합물 258.1, 500 mg, 1.79 mmol)의 용액을 넣었다. 그 다음 수산화암모늄 (15 mL, 25% aq.)을 부가하고 수득한 용액을 밤새 교반하고 60 °C에서 교반했다. 혼합물을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (400 mg, 89%).



[1804]

[1805]

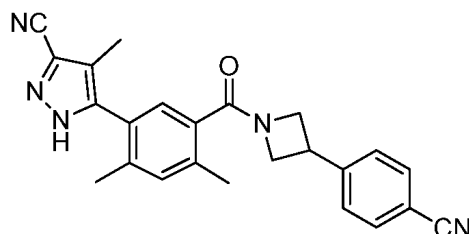
화합물 258.3. 5-아이오도-4-메틸-1H-피라졸-3-카보니트릴. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (10 mL) 중 5-아이오도-4-메틸-1H-피라졸-3-카복사마이드 (화합물 **258.2**, 800 mg, 3.19 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 0 °C로 냉각하고, 그 다음 트리플루오로아세트산 무수물 (1.32 mL, 9.5 mmol) 및 트리에틸아민 (3.16 mL, 22.7 mmol) 각각을 주의하여 적가했다. 혼합물을 2 시간 동안 0 °C에서 교반하고, 그 다음 pH를 수성 중탄산나트륨 (10%)로 7-8로 주의하여 조정했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 40 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 2x10 mL의 염수 (2 x 10 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (280 mg, 38%).



[1806]

[1807]

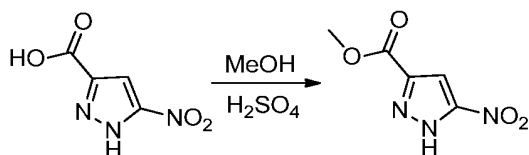
화합물 258. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-4-메틸-1H-피라졸-3-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 244의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-4-메틸-1H-피라졸-3-카보니트릴 (화합물 **258.3**)을 3-아이오도-4-메톡시-1H-피라졸 (화합물 **244.5**) 대신에 사용했다. *m/z* (ES⁺) 382 (M+H⁺).



[1808]

[1809]

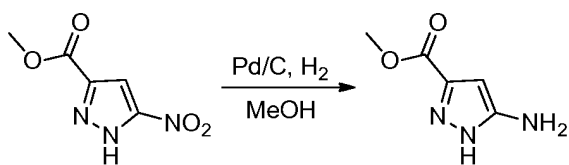
화합물 259. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-4-메틸-1H-피라졸-3-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물의 258의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 **160.1**)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 **5.4**) 대신에 사용했다. *m/z* (ES⁺) 396 (M+H⁺).



[1810]

[1811]

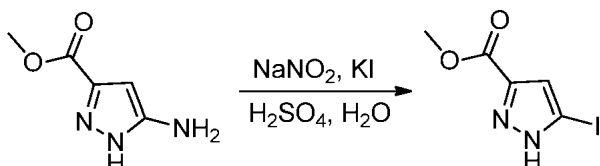
화합물 260.1. 메틸 5-니트로-1H-피라졸-3-카복실레이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (50 mL) 중 5-니트로-1H-피라졸-3-카복실산 (3.0 g, 19.1 mmol)의 용액을 넣었다. 황산 (3 mL)을 주의하여 부가하고 수득한 용액을 밤새 80 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 용액의 pH를 주의하여 수성 중탄산나트륨 (포화)로 7로 조정하고, 그 다음 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수 (3 x 50 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다 (2.3 g, 70%).



[1812]

[1813]

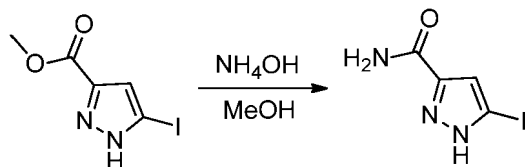
화합물 260.2. 메틸 5-아미노-1H-피라졸-3-카복실레이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (10 mL) 중 메틸 5-니트로-1H-피라졸-3-카복실레이트 (화합물 260.1, 2.5 g, 14.6 mmol)의 용액을 넣었다. 시스템을 질소로 퍼지하고, 그 다음 팔라듐/탄소 (10 wt % Pd, 0.8 g)을 추가했다. 시스템에 수소 (1 atm)를 충전하고 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 시스템을 질소로 퍼지하고, 그 다음 고형물을 여과로 제거했다. 여과물을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황백색 고형물로서 얻었다 (1.5 g, 73%).



[1814]

[1815]

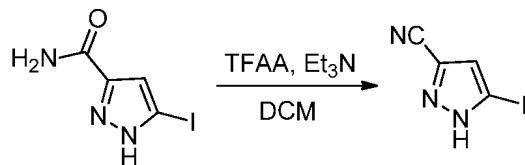
화합물 260.3. 메틸 5-아이오도-1H-피라졸-3-카복실레이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 100-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 물 (30 mL) 중 황산 (15 mL)의 주의하여 제조된 용액 중 (주의: 황산의 물에의 부가는 발열이다) 중 메틸-5-아미노-1H-피라졸-3-카복실레이트 (화합물 260.2, 1.0 g, 7.1 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 0 °C로 냉각하고, 그 다음 물 (5 mL) 중 NaNO2 (0.53 g, 7.7 mmol)의 용액을 적가했다. 수득한 혼합물을 2 시간 동안 0 °C에서 교반하고, 그 다음 물 (5 mL) 중 KI (1.4 g, 8.4 mmol)의 용액을 적가하고 0 °C에서 교반했다. 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 혼합물의 pH를 주의하여 수성 중탄산나트륨 (포화)로 7로 조정했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하고 조합된 유기 추출물을 염수 (3 x 50 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na2SO4), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다 (0.6 g, 30%).



[1816]

[1817]

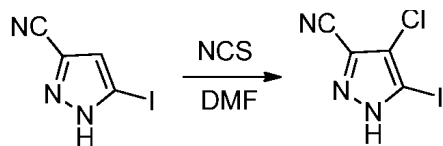
화합물 260.4. 5-아이오도-1H-피라졸-3-카복사마이드. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (5 mL) 중 메틸 5-아이오도-1H-피라졸-3-카복실레이트 (화합물 260.3, 900 mg, 3.57 mmol)의 용액을 넣었다. 암모니아 (25% aq.) (15 mL)을 추가하고 수득한 용액을 밤새 교반하고 60 °C에서 부가하고, 그 다음 냉각하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (0.8 g, 95%).



[1818]

[1819]

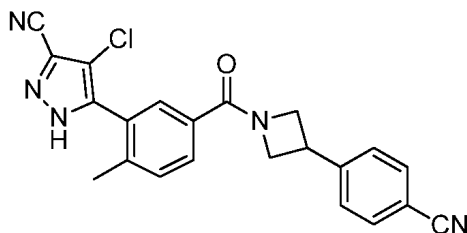
화합물 260.5. 5-아이오도-1H-피라졸-3-카보니트릴. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (10 mL) 중 5-아이오도-1H-피라졸-3-카복사마이드 (화합물 260.4, 1.00 g, 4.22 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 0 °C로 냉각하고, 그 다음 트리플루오로아세트산 무수물 (1.8 mL, 12.9 mmol) 및 트리에틸아민 (4.11 mL, 29.5 mmol)을 주의하여 적가했다. 혼합물을 2 시간 동안 0 °C에서 교반하고, 그 다음 pH를 수성 중탄산나트륨 (10%)로 7-8로 주의하여 조정했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 염수 (2 x 20 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na2SO4), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다 (180 mg, 19%).



[1820]

[1821]

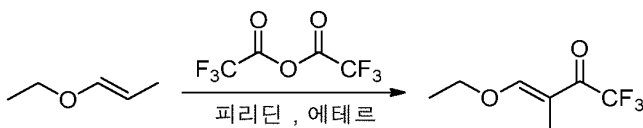
화합물 260.6. 4-클로로-5-아이오도-1H-피라졸-3-카보니트릴. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 5-아이오도-1H-피라졸-3-카보니트릴 (화합물 260.5, 100 mg, 0.46 mmol)의 용액을 넣었다. NCS (61.6 mg, 0.46 mmol)을 부가하고 수득한 혼합물을 2 시간 동안 50 °C에서 교반하고, 그 다음 물 (10 mL)로 켄칭했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하고 조합된 유기 추출물을 염수 (3 x 10 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥사 에테르 (1:2)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼으로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (100 mg, 86%).



[1822]

[1823]

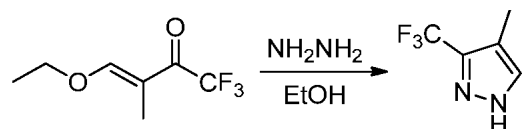
화합물 260. 4-클로로-5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-1H-피라졸-3-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 244의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-클로로-5-아이오도-1H-피라졸-3-카보니트릴 (화합물 260.6)을 3-아이오도-4-메톡시-1H-피라졸 (화합물 244.5) 대신에 사용했다. *m/z* (ES⁺) 402 (M+H⁺).



[1824]

[1825]

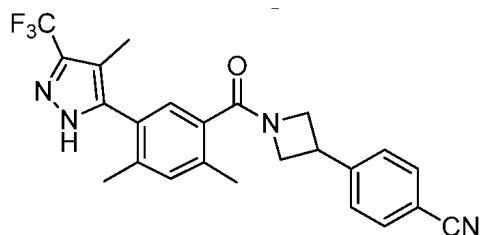
화합물 261.1. (*E*)-4-에톡시-1,1,1-트리플루오로-3-메틸부트-3-엔-2-온. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 트리플루오로아세트산 무수물 (3.31 mL, 23.8 mmol) 및 디에틸 에테르 (20 mL) 중의 용액을 넣었다. 용액을 -10 °C로 냉각하고하고, 그 다음 (*E*)-1-에톡시프로프-1-엔 (2.82 mL, 25.5 mmol) 및 피리딘 (1.94 mL, 24.0 mmol)의 용액 혼합물을 -10 °C에서 적가했다. 수득한 용액을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 디에틸 에테르 (50 mL)로 희석했다. 고형물을 여과로 제거하고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 물 (100 mL)로 희석하고 DCM (3 x 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 aq HCl (0.1 M, 3 x 100 mL) 및 물 (100 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (2.6 g, 60%).



[1826]

[1827]

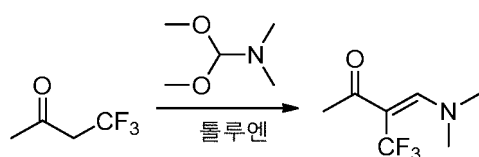
화합물 261.2. 4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, EtOH (20 mL) 중 (*E*)-4-에톡시-1,1,1-트리플루오로-3-메틸부트-3-엔-2-온 (화합물 261.1, 2.6 g, 14.3 mmol)을 넣었다. 하이드라진 수화물 (1.8 mL, 38 mmol)을 부가하고 수득한 용액을 2 시간 동안 80 °C에서 교반했다. 반응을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (2 g, 조물질).



[1828]

[1829]

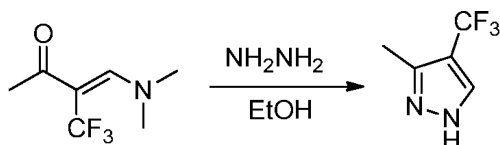
화합물 261. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-일)벤조일)아세트딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 244의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸 (화합물 261.2)을 4-메톡시-1*H*-피라졸 (화합물 244.4) 대신에 사용했고 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 439 ($M+H^+$).



[1830]

[1831]

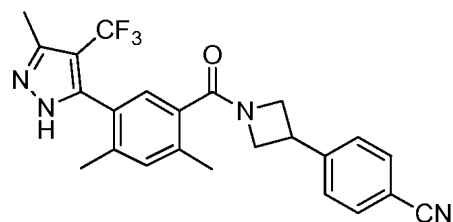
화합물 262.1. (*Z*)-4-(디메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)부트-3-엔-2-온. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 톨루엔 (45 mL) 중 4,4,4-트리플루오로부탄-2-온 (1.7 mL, 15.86 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 1,1-디메톡시-*N,N*-디메틸메탄아민 (4.21 mL, 31.7 mmol)을 부가하고 수득한 용액을 4 시간 동안 100 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (2.0 g, 조물질).



[1832]

[1833]

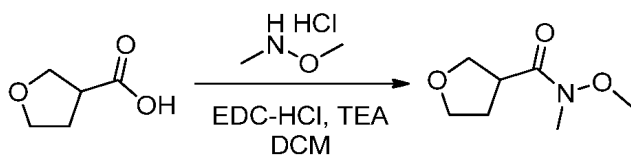
화합물 262.2. 3-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 에탄올 (30 mL) 중 (*Z*)-4-(디메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)부트-3-엔-2-온 (화합물 262.1, 2.0 g, 11.0 mmol)의 용액을 넣었다. 하이드라진 수화물 (3.7 mL, 77 mmol)을 부가하고 수득한 용액을 밤새 75 °C에서 교반하고, 그 다음 냉각하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:2)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (1.0 g, 61%).



[1834]

[1835]

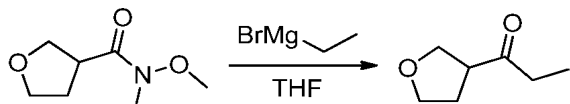
화합물 262. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(3-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-일)벤조일)아세트딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 244의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸 (화합물 262.2)을 4-메톡시-1*H*-피라졸 (화합물 244.4) 대신에 사용했고 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 439 ($M+H^+$).



[1836]

[1837]

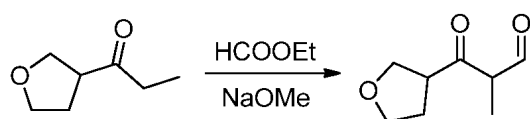
화합물 263.1. *N*-메톡시-*N*-메틸테트라하이드로푸란-3-카복사마이드. 250-mL 둥근바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (200 mL) 중 테트라하이드로푸란-3-카복실산 (10 g, 86.1 mmol)의 용액을 넣었다. EDC·HCl (18.2 g, 94.9 mmol), *N,O*-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (10 g, 103 mmol) 및 트리에틸아민 (24.0 mL, 172 mmol)을 부가하고 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 DCM (50 mL)로 희석하고 수성 HCl (1 M, 3 x 10 mL), 중탄산나트륨 (포화, 2 x 30 mL) 및 염수 (3 x 20 mL)로 세정했다. 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다 (6.71 g, 49%).



[1838]

[1839]

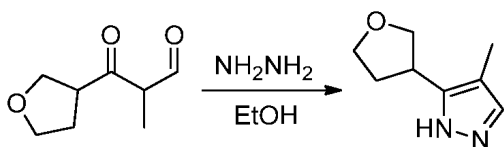
화합물 263.2. 1-(테트라하이드로푸란-3-일)프로판-1-온. 250-mL 3-목 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (100 mL) 중 *N*-메톡시-*N*-메틸테트라하이드로푸란-3-카복사마이드 (화합물 263.1, 6.71 g, 42.2 mmol)의 용액을 넣었다. 시스템을 질소로 퍼지하고, 그 다음 0 °C로 냉각했다. 에틸마그네슘 브로마이드 (디에틸 에테르 중 3M, 17 mL, 51 mmol)을 0 °C에서 30 분에 걸쳐 적가했다. 수득한 용액을 밤새 40 °C에서 교반하고, 그 다음 냉각하고 수성 HCl (1M, 10 mL)로 주의하여 켄칭했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔류물을 물 (10 mL)로 희석했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하고 조합된 유기 추출물을 염수 (2 x 10 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 수득된 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다 (4.5 g, 83%).



[1840]

[1841]

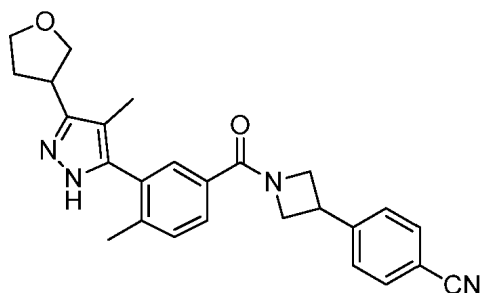
화합물 263.3. 2-메틸-3-옥소-3-(테트라하이드로푸란-3-일)프로판알. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 1-(테트라하이드로푸란-3-일)프로판-1-온 (화합물 263.2, 2.5 g, 19.5 mmol), 나트륨 메톡사이드 (1.4 g, 25.9 mmol) 및 에틸 포르메이트 (20 mL)을 넣었다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:20 내지 1:5)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다 (2.0 g, 66%).



[1842]

[1843]

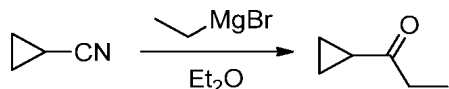
화합물 263.4. 4-메틸-5-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-피라졸. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 에탄올 (25 mL) 중 2-메틸-3-옥소-3-(테트라하이드로푸란-3-일)프로판알 (화합물 263.3, 3.00 g, 19.2 mmol)의 용액을 넣었다. 하이드라진 수화물 (1.16 mL, 24 mmol)을 부가하고 수득한 용액을 3 시간 동안 80 °C에서 교반했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (3.5 g, 조물질).



[1844]

[1845]

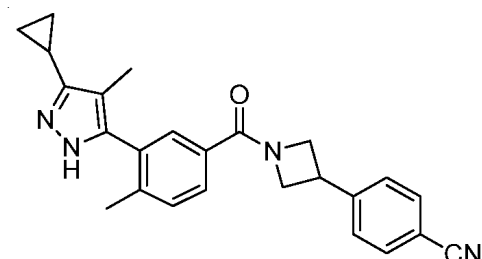
화합물 263. 4-(1-(4-메틸-3-(4-메틸-3-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-피라졸-5-일)벤조일)아세트딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 244의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-메틸-5-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-피라졸 (화합물 263.4)을 4-메톡시-1H-피라졸 (화합물 244.4) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 427 (M+H⁺).



[1846]

[1847]

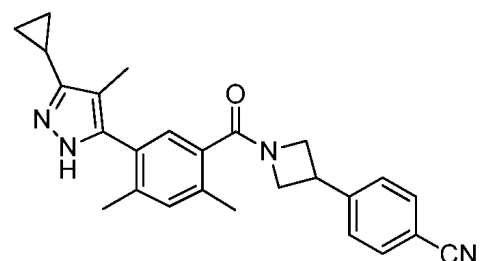
화합물 264.1. 1-사이클로프로필프로판-1-온. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 250-mL 3-목 둥근바닥 플라스크에, 디에틸 에테르 (100 mL) 중 사이클로프로판카보니트릴 (20.0 g, 22.0 mL, 298 mmol)을 넣었다. 용액으로 냉각하고 10 °C에서 부가하고, 그 다음 에틸마그네슘 브로마이드 (디에틸 에테르 중 3 M, 109 mL, 327 mmol)을 10 분에 걸쳐 적가했다. 수득한 용액을 밤새 40 °C에서 교반하고, 그 다음 냉각하고 수성 NH₄Cl (포화, 100 mL)로 주의하여 켄칭했다. 층을 분할하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수 (3 x 200 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 조 생성물을 감압 (50 mm Hg) 하에서 증류로 정제하고 분획을 50 °C에서 수집하여 표제 화합물을 얻었다 (11 g, 38%).



[1848]

[1849]

화합물 264. 4-(1-(3-(3-사이클로프로필-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조일)아세트딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 263의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 1-사이클로프로필프로판-1-온 (화합물 264.1)을 1-(테트라하이드로푸란-3-일)프로판-1-온 (화합물 263.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 397 (M+H⁺).

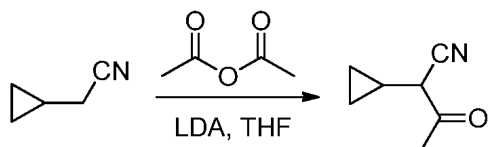


[1850]

[1851]

화합물 265. 4-(1-(5-(3-사이클로프로필-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아세트딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 263의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 1-사이클로프로필프로판-1-온 (화합물 264.1)을 1-(테트라하이드로푸란-3-일)프로판-1-온 (화합물 263.2) 대신에 사용했고 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. m/z

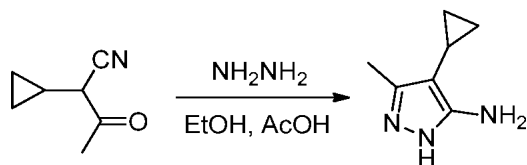
(ES+) 411 (M+H⁺).



[1852]

[1853]

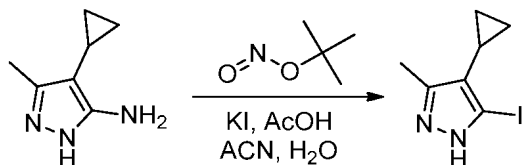
화합물 266.1. 2-사이클로프로필-3-옥소부탄니트릴. 아르곤의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 100-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, THF (20 mL) 중 2-사이클로프로필아세트니트릴 (3.70 mL, 40.1 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 -78 °C로 냉각하고, 그 다음 LDA (THF 중 2 M, 30 mL, 60 mmol)을 적가하고 혼합물을 1 시간 동안 -78 °C에서 교반했다. 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중 아세트산 무수물 (4.54 mL, 48.0 mmol)의 용액을 -78 °C에서 적가했다. 혼합물을 1 시간 동안 15 °C에서 교반하고, 그 다음 시트르산 (10% aq, 200 mL)로 주의하여 켄칭했다. 혼합물을 디에틸 에테르 (2 x 70 mL)로 추출하고 조합된 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 정제없이 사용했다.



[1854]

[1855]

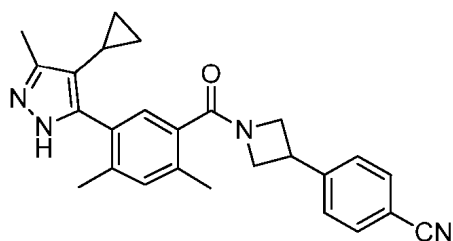
화합물 266.2. 4-사이클로프로필-3-메틸-1H-피라졸-5-아민. 250-mL 둥근바닥 플라스크에, 에탄올 (18 mL) 중 2-사이클로프로필-3-옥소부탄니트릴 (화합물 266.1, 4.0 g, 32.5 mmol)의 용액을 넣었다. AcOH (3 mL) 및 하이드라진 수화물 (3.15 mL, 65 mmol)을 부가하고 반응을 밤새 80 °C에서 교반했다. 반응을 냉각하고, 그 다음 pH를 NaHCO₃ (aq. 포화)로 9로 주의하여 조정했다. 혼합물을 물로 희석하고, 그 다음 에틸 아세테이트 (6 x 60 mL)로 추출하고 조합된 유기 추출물을 염수 (80 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 갈색 오일 (4.17 g, 조물질)로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 정제없이 사용했다.



[1856]

[1857]

화합물 266.3. 4-사이클로프로필-5-아이오도-3-메틸-1H-피라졸. 250-mL 3-목 둥근바닥 플라스크에, ACN (40 mL) 중 4-사이클로프로필-3-메틸-1H-피라졸-5-아민 (화합물 266.2, 3.8 g, 27.7 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 0 °C로 냉각하고, 그 다음 AcOH (4.8 mL, 83 mmol)을 주의하여 부가하고 그 다음 물 (40 mL) 중 KI (11.5 g, 69.3 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 10 분 동안 0 °C에서 교반하고, 그 다음 ACN (40 mL) 중 tert-부틸 니트라이트 (8.24 mL, 69.3 mmol)을 적가했다. 수득한 혼합물을 0 °C에서 10 분 동안 교반하고, 그 다음 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응의 pH를 주의하여 중탄산나트륨 (aq. 포화)로 8로 조정하고 에틸 아세테이트 (4 x 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na₂S₂O₃ (aq. 포화, 80 mL) 및 염수 (2 x 80 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:2)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다 (1.71 g, 25%).

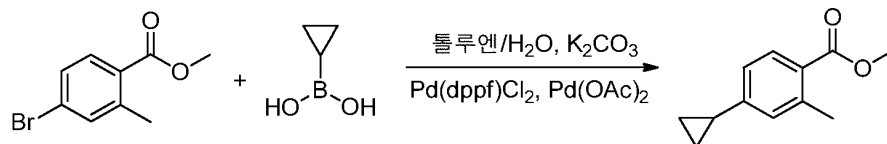


[1858]

[1859]

화합물 266. 4-(1-(5-(4-사이클로프로필-3-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴.

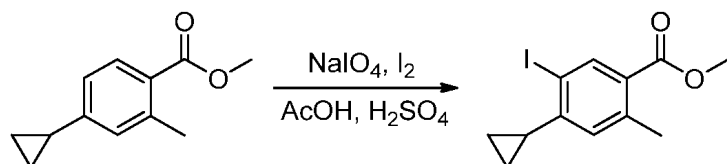
표제 화합물을 화합물 244의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-사이클로프로필-5-아이오도-3-메틸-1*H*-피라졸 (화합물 266.3.)을 3-아이오도-4-메톡시-1*H*-피라졸 (화합물 244.5) 대신에 사용했고 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 411 (M+H)⁺.



[1860]

화합물 267.1. 메틸 4-사이클로프로필-2-메틸벤조에이트. 톨루엔 및 H₂O (20 mL/1 mL)의 혼합물 중 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트 (5.00 g, 20.7 mmol, 1.00 당량, 95%)의 용액에 탄산칼륨 (6.10 g, 44.1 mmol, 2.00 당량), 사이클로프로필보론산 (2.30 g, 26.8 mmol, 1.20 당량), Pd(dppf)Cl₂ (900 mg, 1.23 mmol, 0.05 당량), 및 Pd(OAc)₂ (250 mg, 1.12 mmol, 0.05 당량)을 부가했다. 반응 혼합물을 질소로 퍼지하고 80 °C에서 밤새 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 그 다음 감압 하에서 농축했다. 수득한 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:50)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2.68 g (61%)의 메틸 4-사이클로프로필-2-메틸벤조에이트를 무색 오일로서 얻었다.

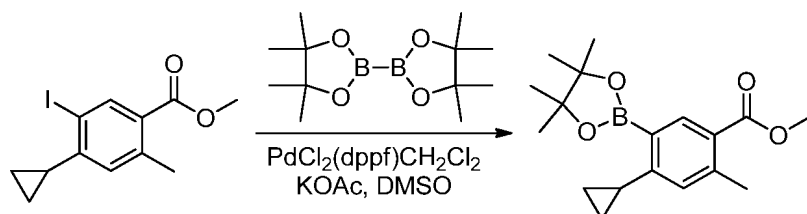
[1861]



[1862]

화합물 267.2. 메틸 4-사이클로프로필-5-아이오도-2-메틸벤조에이트. AcOH (50 mL) 중 메틸 4-사이클로프로필-2-메틸벤조에이트 (화합물 267.1, 2.68 g, 13.4 mmol, 1.00 당량, 95%)의 용액에 NaIO₄ (1.51 g, 7.08 mmol, 0.50 당량), I₂ (3.58 g, 14.1 mmol, 1.00 당량), 및 황산 (201 mg, 2.01 mmol, 0.15 당량, 98%)을 부가했다. 반응 혼합물을 110 °C에서 밤새 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 100 mL의 물을 부가했다. 수득한 혼합물을 100 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고, 그 다음 3 x 30 mL의 Na₂S₂O₃ (aq., 포화) 및 1 x 30 mL의 염수로 세정했다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/50)을 용출물로서 갖는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2.00 g (45%)의 메틸 4-사이클로프로필-5-아이오도-2-메틸벤조에이트를 무색 오일로서 얻었다.

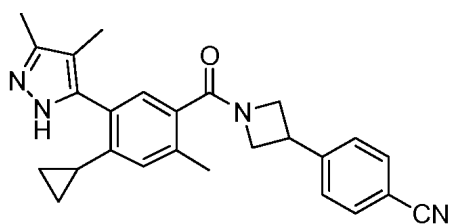
[1863]



[1864]

화합물 267.3. 메틸 4-사이클로프로필-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 5.4의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-사이클로프로필-5-아이오도-2-메틸벤조에이트 (화합물 267.2)을 메틸 3-아이오도-4-메틸벤조에이트 (화합물 5.3) 대신에 사용했다.

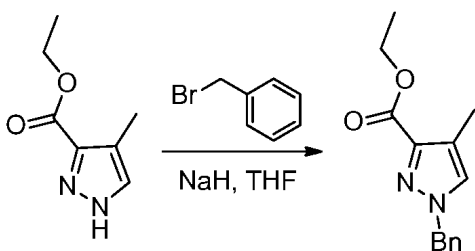
[1865]



[1866]

[1867]

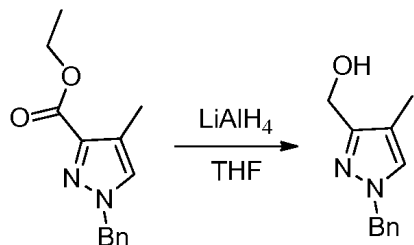
화합물 267. 4-(1-(4-사이클로프로필-5-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 59의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-사이클로프로필-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 267.3)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. m/z (ES+) 411 (M+H)⁺.



[1868]

[1869]

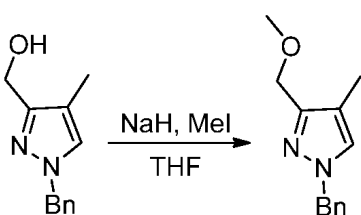
화합물 268.1. 에틸 1-벤질-4-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트. 100-mL 3-목 둥근바닥 플라스크, 테트라하이드로 푸란 (20 mL) 중 에틸 4-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트 (1.0 g, 6.5 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 0 °C로 냉각하고, 그 다음 수소화나트륨 (360 mg, 9.00 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산)을 나누어서 부가하고 혼합물을 20 분 동안 교반했다. 벤질 브로마이드 (904 μL, 7.60 mmol)을 0 °C에서 부가하고, 그 다음 수득한 혼합물을 1.5 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응을 물 (35 mL)의 적가로 주의하여 켄칭하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수 (3 x 100 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥사 에테르 (1:20-1:2)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다 (1.0 g, 63%).



[1870]

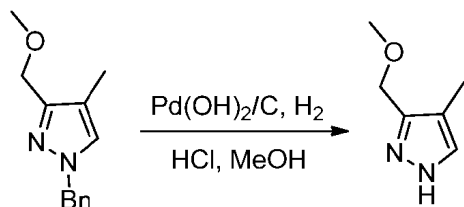
[1871]

화합물 268.2. (1-벤질-4-메틸-1H-피라졸-3-일)메탄올. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 100-mL 3-목 둥근바닥 플라스크에, THF (30 mL) 중 에틸 1-벤질-4-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트 (화합물 268.1, 2.3 g, 9.42 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 0 °C로 냉각하고, 그 다음 LiAlH₄ (360 mg, 9.49 mmol, 1.00 당량)을 주의하여 나누어서 부가했다. 수득한 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 물 (400 μL), 그 다음 수성 NaOH (10%, 400 μL), 그 다음 추가의 물 (1.2 mL)의 적가로 주의하여 켄칭했다. 고형물을 여과로 제거하고 여과물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (1.7 g, 89%).



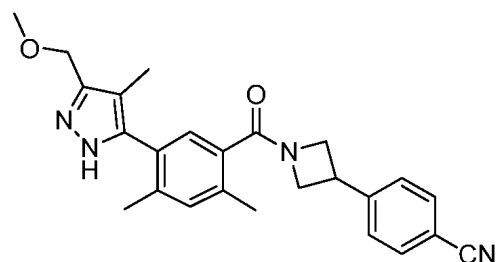
[1872]

[1873] **화합물 268.3.** 1-벤질-3-(메톡시메틸)-4-메틸-1*H*-피라졸. 250-mL 3-목 둥근바닥 플라스크에, THF (50 mL) 중 (1-벤질-4-메틸-1*H*-피라졸-3-일)메탄올 (화합물 268.2, 1.7 g, 8.4 mmol)의 용액을 넣었다. 용액을 0 °C로 냉각하고, 그 다음 수소화나트륨 (470 mg, 11.8 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산)을 0 °C에서 나누어서 부가하고, 그 다음 혼합물을 20 분 동안 교반했다. 아이오도메탄 (750 μ L, 12 mmol)을 0 °C에서 부가하고, 그 다음 수득한 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응을 물 (30 mL)의 적가로 주의하여 쉼시키고 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수 (3 x 100 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (1.5 g, 83%).



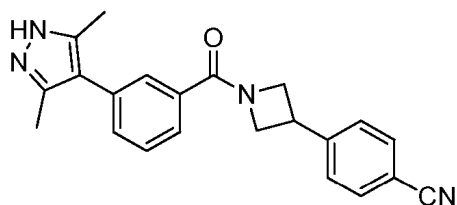
[1874]

[1875] **화합물 268.4.** 3-(메톡시메틸)-4-메틸-1*H*-피라졸. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (10 mL) 중 1-벤질-3-(메톡시메틸)-4-메틸-1*H*-피라졸 (화합물 268.3, 700 mg, 3.24 mmol)의 용액을 넣었다. 시스템을 질소로 퍼지하고, 그 다음 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (70 mg, 20 wt %) 및 수성 HCl (2 M, 0.3 mL)을 주의하여 부가했다. 그 다음 시스템에 수소 (1 atm)를 충전하고 수득한 혼합물을 2 일 동안 실온에서 교반했다. 시스템을 질소로 퍼지하고, 그 다음 고형물을 여과로 제거하고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물의 pH를 수성 중탄산나트륨 (포화)로 7로 조정하고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수 (2 x 30 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (500 mg, 조물질).



[1876]

[1877] **화합물 268.** 4-(1-(5-(3-(메톡시메틸)-4-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 244의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(메톡시메틸)-4-메틸-1*H*-피라졸 (화합물 268.4)을 4-메톡시-1*H*-피라졸 (화합물 244.4) 대신에 사용했고 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 415 (M+H)⁺.

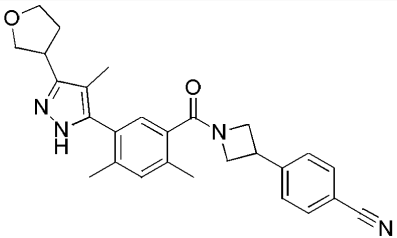
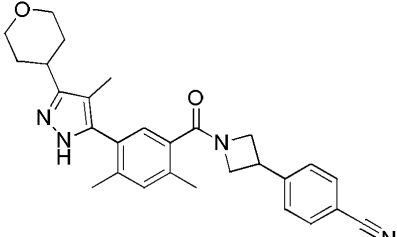
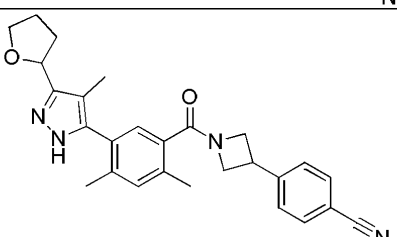


[1878]

[1879] **화합물 269.** 4-(1-(3-(3,5-디메틸-1*H*-피라졸-4-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-아이오도벤조산을 대신에 사용했다. 3-아이오도-4-메틸벤조산 및 4-브로모-3,5-디메틸-1*H*-피라졸을 5-아이오도-2,4-디메틸-1*H*-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 357 (M+H)⁺.

[1880] 12에서의 화합물을 화합물 263의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다.

[1881] 표 12

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
330	4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-3-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-피라졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		441
331	4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		455
274	4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-3-(테트라하이드로푸란-2-일)-1H-피라졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		441

[1882]

[1883] 표 13에서의 화합물을 화합물 268의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다.

[1884]

표 13

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
275	4-(1-(5-(3-((사이클로프로필메톡시)메틸)-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		455
286	4-(1-(5-(3-(하이드록시메틸)-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		401
309	4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-3-((옥세탄-3-일옥시)메틸)-1H-피라졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		457
356	(5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-4-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸아세테이트		443

[1885]

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
350	4-(1-(5-(3-(이소프로폭시메틸)-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		443
312	4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-3-((2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		483

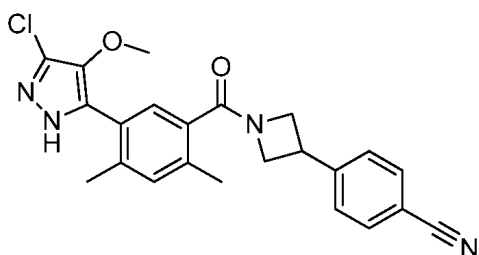
[1886]

[1887] 표 14에서의 화합물을 화합물 249의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다.

[1888] 표 14

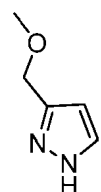
Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
277	4-(1-(5-(3-(사이클로프로필메톡시)-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		441
276	4-(1-(5-(3-(2-메톡시에톡시)-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		445

[1889]



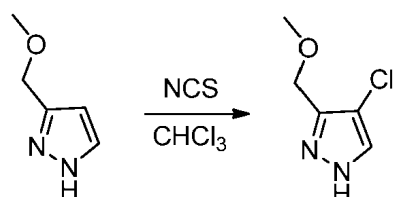
[1890]

[1891] 화합물 279. 4-(1-(5-(3-클로로-4-메톡시-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 244 및 250의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다. m/z (ES⁺) 421 (M+H)⁺.



[1892]

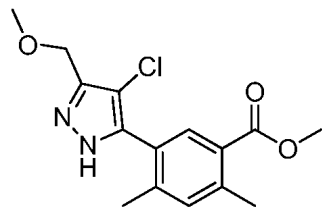
[1893] 화합물 281.1. 3-(메톡시메틸)-1H-피라졸. 표제 화합물을 화합물 268.4의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 1H-피라졸-3-카복실레이트를 메틸 4-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트 대신에 사용했다.



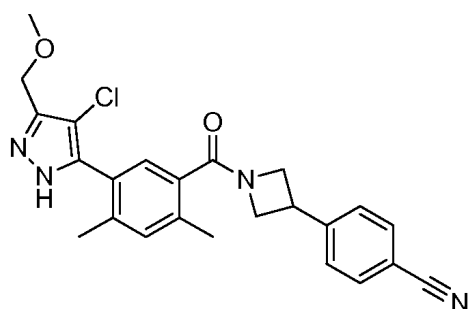
[1894]

[1895] 화합물 281.2. 4-클로로-3-(메톡시메틸)-1H-피라졸. 클로로포름 (20 mL) 중 3-(메톡시메틸)-1H-피라졸 (화합물

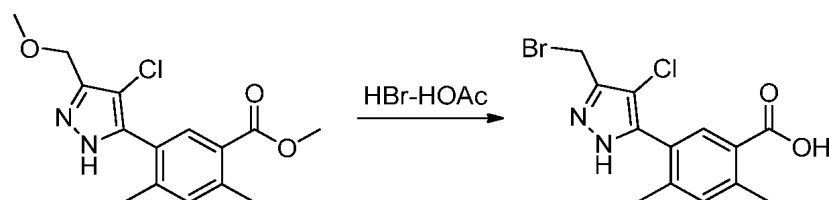
281.1. 200 mg, 1.78 mmol)의 용액에 NCS (237 mg, 1.77 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 20 mL의 H₂O로 킨쳤다. 수성 상을 3 x 50 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층을 3 x 20 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOAc:PE (1:2)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 50 mg (19%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



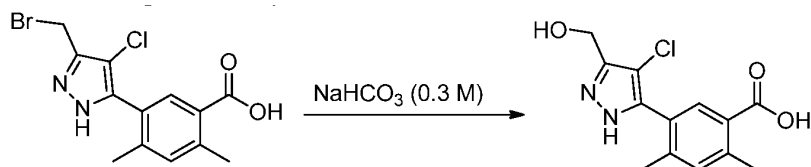
화합물 281.3. 메틸 5-(4-클로로-3-(메톡시메틸)-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 **244.6**의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-클로로-3-(메톡시메틸)-1H-피라졸 (화합물 **281.2**)을 4-메톡시-1H-피라졸 (화합물 **244.4**) 대신에 사용했다.



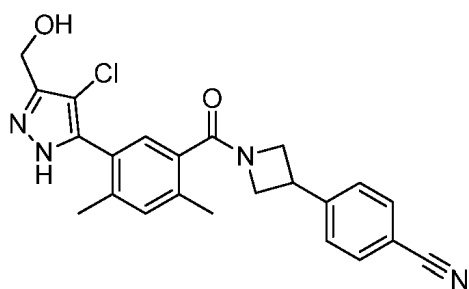
화합물 281. 4-(1-(5-(4-클로로-3-(메톡시메틸)-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아세트딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 **244**의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 5-(4-클로로-3-(메톡시메틸)-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 **281.3**)을 메틸 3-(4-메톡시-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 **244.6**) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 435 (M+H)⁺.



화합물 304.1.1. 5-(3-(브로모메틸)-4-클로로-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산. 메틸 5-(4-클로로-3-(메톡시메틸)-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조에이트 (화합물 **281.3**, 20 mg, 0.06 mmol) 및 HBr-HOAc (5 mL)의 혼합물을 밤새 80 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하여 20 mg (90%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.



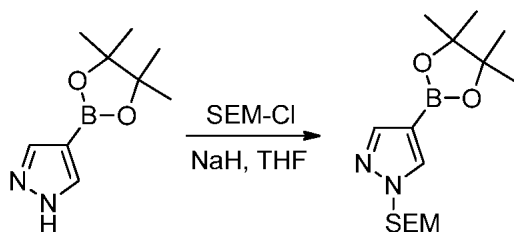
화합물 304.2. 5-(4-클로로-3-(하이드록시메틸)-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산. 5-(3-(브로모메틸)-4-클로로-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 **304.1.1**, 200 mg, 0.58 mmol) 및 NaHCO₃ (0.3 M, 10 mL)의 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 이것으로 200 mg (조물질)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[1904]

[1905]

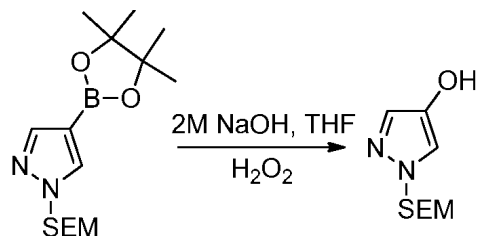
화합물 304. 4-(1-(5-(4-클로로-3-(하이드록시메틸)-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아세트-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 244의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-(4-클로로-3-(하이드록시메틸)-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조산 (화합물 **304.2**)을 3-(4-메톡시-1H-피라졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 **244.7**) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 421 (M+H)⁺.



[1906]

[1907]

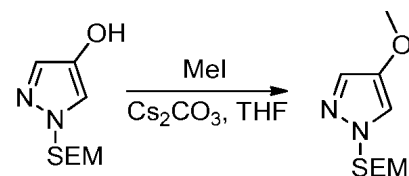
화합물 280.1. 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 250-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (80 mL) 중 4-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (5.82 g, 30.0 mmol)의 용액을 넣었다. 그 다음 이것에을 부가하고 NaH (70%) (2.05 g, 85.4 mmol)을 0 °C에서 나누어서 부가했다. 이것에 SEMCl (6.4 mL, 36.1 mmol)을 적가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 50 mL의 NH₄Cl (sat)로 켄칭했다. 수성 상을 2 x 100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 7 g (72%)의 표제 화합물 무색 오일로서 얻었다.



[1908]

[1909]

화합물 280.2. 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-올. THF (100 mL) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸 (화합물 **280.1**, 9.7 g, 30.0 mmol)의 용액을 2M 수산화나트륨 (aq.) (30 mL)을 적가했다. 이것에 H₂O₂ (30%) (22.7 mL)을 0 °C에서 적가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 50 mL의 물로 켄칭했다. 수성 상을 2 x 150 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 4.3 g (67%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.

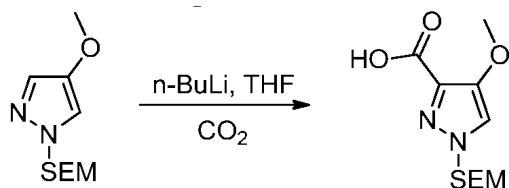


[1910]

[1911]

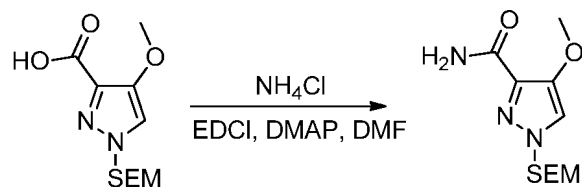
화합물 280.3. 4-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸. 테트라하이드로푸란 (50 mL) 중 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-올 (화합물 **280.2**, 2.14 g, 10.0 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (6.5 g,

20.0 mmol)을 나누어서 부가했다. 이것에 CH_3I (1.25 mL, 20.0 mmol)을 적가했다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 수득한 잔류물을 100 mL의 EtOAc에서 용해시켰다. 고형물을 여과 제거하고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 이것으로 2.1 g (92%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다.



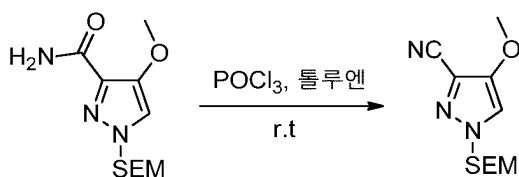
[1912]

화합물 280.4. 4-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-카복실산. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 250-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (50 mL) 중 4-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸 (화합물 280.3, 4.6 g, 20.0 mmol)의 용액을 넣었다. 그 다음 이것에 n-BuLi (헥산 중 2.5 M) (10 mL)을 -78 °C에서 적가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 -60 °C에서 교반했다. 이것에 CO_2 (고형물) (5 g)을 -78 °C에서 교반하면서 부가했다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 따뜻하게 하고 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 10 mL의 NH_4Cl (포화)로 켄칭했다. 용액의 pH 값을 HCl (1 M)으로 5-6으로 조정했다. 수성 상을 2 x 100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 조합된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 5 g (92%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[1914]

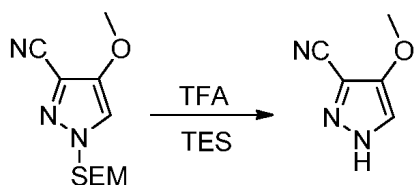
화합물 280.5. 4-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-카복사마이드. *N,N*-디메틸포름아미드 (50 mL) 중 4-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-카복실산 (화합물 280.4, 5 g, 18.4 mmol)의 용액에 EDC·HCl (7 g, 36.5 mmol), NH_4Cl (1.97 g, 36.8 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (8.95 g, 73.3 mmol)을 부가했다. 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 50 °C로 3 시간 동안 따뜻하게 했다. 반응 혼합물을 30 mL의 NH_4Cl (sat)로 켄칭했다. 수성 상을 2 x 100 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층을 3 x 100 mL의 NH_4Cl (sat)으로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 1.3 g (26%)의 표제 화합물을 얻었다.



[1916]

화합물 280.6. 4-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-카보니트릴. 톨루엔 (25 mL) 중 4-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-카복사마이드 (화합물 280.5, 1.08 g, 4.0 mmol)의 용액에 POCl_3 (1.86 mL, 20.0 mmol)을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 2 시간 동안 50 °C에서 교반하고, 그 다음 30 mL의 중탄산나트륨 (포화)로 켄칭했다. 수성 상을 2 x 100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:6)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 500 mg (49%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.

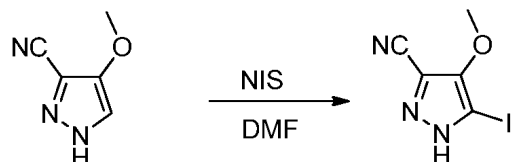
[1917]



[1918]

[1919]

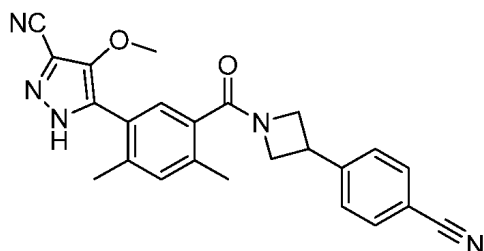
화합물 280.7. 4-메톡시-1H-피라졸-3-카보니트릴. TES (5 mL) 중 4-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-카보니트릴 (화합물 280.6, 500 mg, 1.97 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (10 mL)의 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:2)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 210 mg (86%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[1920]

[1921]

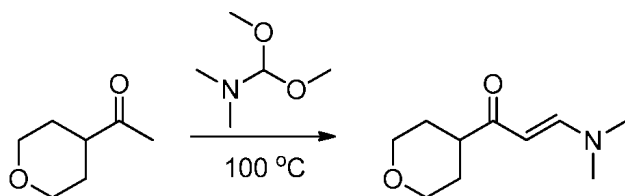
화합물 280.8. 5-아이오도-4-메톡시-1H-피라졸-3-카보니트릴. *N,N*-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 4-메톡시-1H-피라졸-3-카보니트릴 (화합물 280.7, 200 mg, 1.62 mmol)의 용액에 NIS (549 mg, 2.44 mmol)을 추가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 70 °C에서 교반하고, 그 다음 20 mL의 Na₂S₂O₃ (포화)로 킨칭했다. 수성 상을 2 x 50 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:6)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 330 mg (82%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[1922]

[1923]

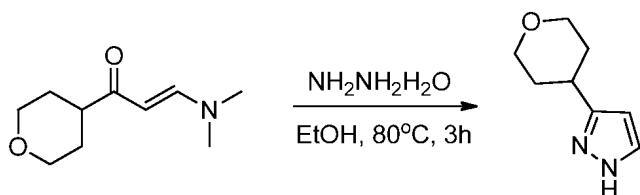
화합물 280. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-4-메톡시-1H-피라졸-3-카보니트릴. 표제 화합물을 화합물 244의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-4-메톡시-1H-피라졸-3-카보니트릴 (화합물 280.8)을 4-클로로-5-아이오도-1H-피라졸-3-카보니트릴 (화합물 260.6) 대신에 사용했고 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. *m/z* (ES⁺) 412 (M+H⁺).



[1924]

[1925]

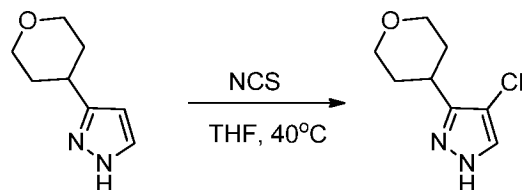
화합물 294.1. (E)-3-(디메틸아미노)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)프로프-2-엔-1-온. 밀봉된 튜브에 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에탄논 (3.00 g, 23.4 mmol) 및 DMF-DMA (6.2 mL, 46.8 mmol)을 추가했다. 반응 혼합물을 100 °C에서 밤새 가열했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축하여 4.00 g (조물질)의 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다.



[1926]

[1927]

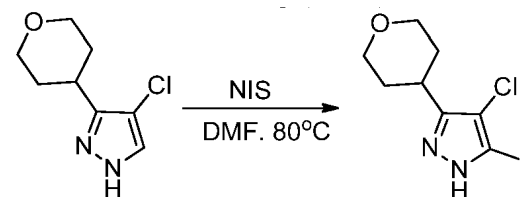
화합물 294.2. 3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸. 에탄올 (20 mL) 중 (E)-3-(디메틸아미노)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 294.1, 4.3 g, 23.4 mmol)의 용액에 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.41 g, 28.2 mmol)을 추가했다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 80 °C에서 교반했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축하여 4.45 g (조물질)의 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다.



[1928]

[1929]

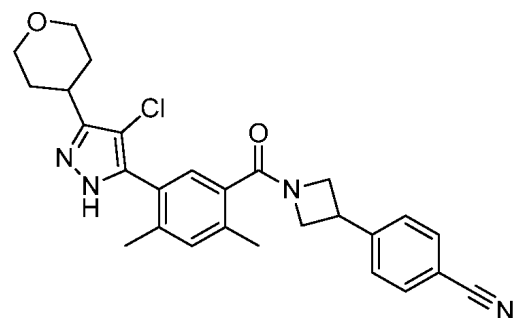
화합물 294.3. 4-클로로-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸. 테트라하이드로푸란 (20 mL) 중 3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸 (화합물 294.2, 3.5 g, 23.0 mmol)의 용액에 NCS (3.4 g, 25.4 mmol)을 추가했다. 반응 혼합물을 밤새 40 °C에서 교반했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 이것으로 4.75 g (조물질)의 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다.



[1930]

[1931]

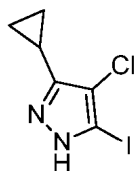
화합물 294.4. 4-클로로-5-아이오도-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸. *N,N*-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 4-클로로-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸 (화합물 294.3, 3.00 g, 16.1 mmol)의 용액에 NIS (7.26 g, 32.3 mmol)을 추가했다. 반응 혼합물을 밤새 80 °C에서 교반했다. 반응 혼합물을 50 mL $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (포화)로 희석했다. 수성 상을 3 x 100 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/8-1/5)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 4.05 g (81%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[1932]

[1933]

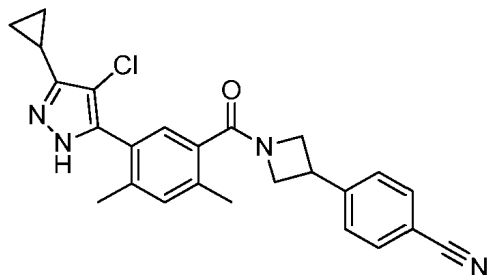
화합물 294. 4-(1-(5-(4-클로로-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조이트릴. 표제 화합물을 화합물 244의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-클로로-5-아이오도-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸 (화합물 294.4)을 4-메톡시-1H-피라졸 (화합물 244.4) 대신에 사용했고 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 475 (M+H)⁺.



[1934]

[1935]

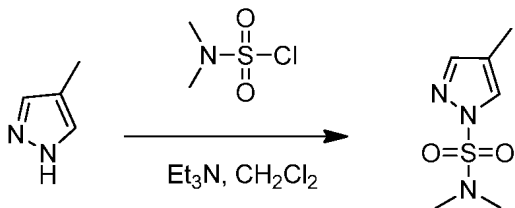
화합물 293.1. 4-클로로-3-사이클로프로필-5-아이오도-1H-피라졸. 표제 화합물을 화합물 294.4의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 1-사이클로프로필에타논을 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에타논 대신에 사용했다.



[1936]

[1937]

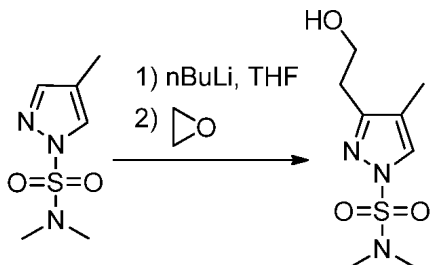
화합물 293. 4-(1-(5-(4-클로로-3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 294의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-클로로-3-사이클로프로필-5-아이오도-1H-피라졸 (화합물 293.1)을 4-클로로-5-아이오도-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸 (화합물 294.4) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 431(M+H)⁺.



[1938]

[1939]

화합물 305.1. *N,N*,4-트리메틸-1H-피라졸-1-설폰아미드. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 500-mL 둥근 바닥 플라스크에, CH₂Cl₂ (200 mL) 중 4-메틸-1H-피라졸 (10.4 g, 127.2 mmol)의 용액을 넣었다. *N,N*-디메틸설파모일 클로라이드 (17.14 mL, 167.1 mmol) 및 트리에틸아민 (35 mL, 251.1 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 30 분 동안 0 °C에서 물/얼음 배스에서 교반하고 그 다음 밤새 실온에서 교반했다. 반응을 NaHCO₃ (포화) (40 mL)로 켄칭하고 수성 상을 3 x 200 mL의 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (1:6)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (22.2 g, 92%)을 밝은 황색으로서 얻었다.

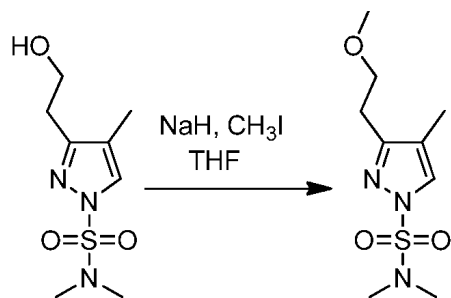


[1940]

[1941]

화합물 305.2. 3-(2-하이드록시에틸)-*N,N*,4-트리메틸-1H-피라졸-1-설폰아미드. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 3-목 둥근바닥 플라스크에, THF (24 mL) 중 *N,N*,4-트리메틸-1H-피라졸-1-설폰아미드 (화합물 305.1, 1.19 g, 6.26 mmol)의 용액을 넣었다. n-BuLi (3 mL, 7.5 mmol, 헥산 중 2.5 M)을 반응에 부가하고 -78 °C에서 적가했다. 수득한 혼합물을 30 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 그 다음 이것에 THF (4 mL) 중 옥시란 (5.6 mL, 113.51 mmol)의 용액을 -78 °C에서 부가했다. 반응 혼합물을 그 다음 실온으로 되도록 하고 3 시간 동

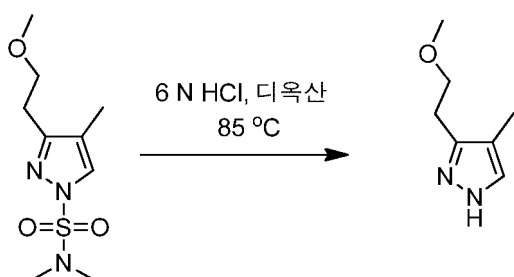
안 교반했다. 반응을 10 mL의 NH_4Cl (포화)로 켄칭하고 수성 상을 3 x 50 mL의 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 조 생성물을 얻었고, 이것을 헥산/EtOAc (3:1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 636 mg (44%)의 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다.



[1942]

[1943]

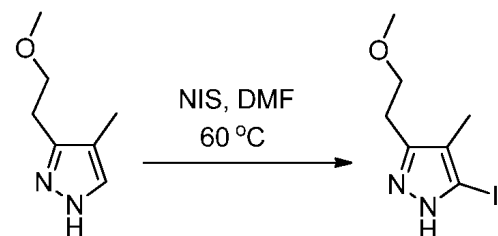
화합물 305.3. 3-(2-메톡시에틸)-N,N,4-트리메틸-1H-피라졸-1-설폰아미드. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 둥근바닥 플라스크에, THF (10 mL) 중 3-(2-하이드록시에틸)-N,N,4-트리메틸-1H-피라졸-1-설폰아미드 (화합물 305.2, 636 mg, 2.73 mmol)의 용액을 넣었다. 수소화나트륨 (131 mg, 미네랄 오일 중 60%, 3.27 mmol)을 0 °C에서 부가하고 30 분 동안 0 °C에서 교반했다. 그 다음 이것에 CH_3I (204 μL , 3.28 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응을 10 mL의 NH_4Cl (포화)로 켄칭하고 수성 상을 3 x 50 mL의 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 상들을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과물을 감압 하에서 농축하여 조 생성물을 얻었고, 이것을 헥산/EtOAc (15:1-8:1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 452 mg (67%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.



[1944]

[1945]

화합물 305.4. 3-(2-메톡시에틸)-4-메틸-1H-피라졸. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 디옥산 (10 mL) 중 3-(2-메톡시에틸)-N,N,4-트리메틸-1H-피라졸-1-설폰아미드 (화합물 305.3, 440 mg, 1.78 mmol)의 용액을 넣었다. HCl (10 mL, 6 M, 30 mmol)을 반응 혼합물에 부가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 85 °C에서 교반하고, 그 다음 실온으로 냉각하고 NaHCO_3 aq (포화)로 pH~8로 주의하여 중화했다. 수성 상을 3 x 50 mL의 EtOAc로 추출하고 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과물을 감압 하에서 농축하여 조 생성물을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

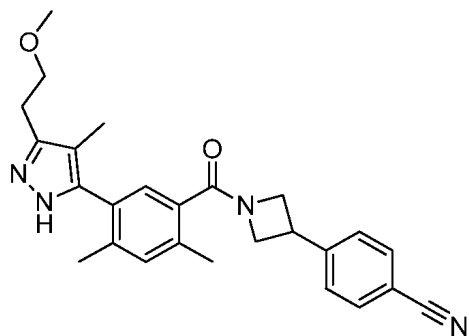


[1946]

[1947]

화합물 305.5. 5-아이오도-3-(2-메톡시에틸)-4-메틸-1H-피라졸. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 둥근바닥 플라스크 (1 atm)에, N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 3-(2-메톡시에틸)-4-메틸-1H-피라졸 (화합물 305.4, 249 mg, 1.78 mmol)의 용액을 넣었다. NIS (482 mg, 2.14 mmol, 1.20 당량)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 60 °C에서 교반하고, 그 다음 냉각하고 5 mL의 NH_4Cl (포화)로 켄칭했다. 수성 상을 3 x 30 mL의 EtOAc로 추출하고 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과물을 감압 하에서 농축하여 조 생성물을 얻었고, 이것을 헥산/EtOAc (5:1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 328

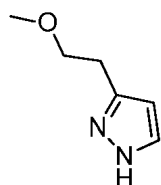
mg (69%, 2 단계에 걸쳐)의 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다.



[1948]

[1949]

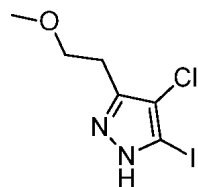
화합물 305. 4-(1-(5-(3-(2-메톡시에틸)-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 244의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-3-(2-메톡시에틸)-4-메틸-1H-피라졸 (화합물 305.5)을 3-아이오도-4-메톡시-1H-피라졸 (화합물 244.5) 대신에 사용했다. 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. m/z (ES+) 429 (M+H)⁺.



[1950]

[1951]

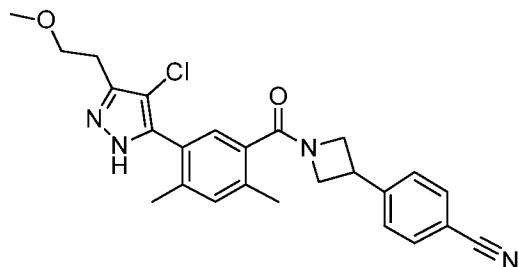
화합물 307.1. 3-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸. 표제 화합물을 화합물 305.4의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 1H-피라졸을 4-메틸-1H-피라졸 대신에 사용했다.



[1952]

[1953]

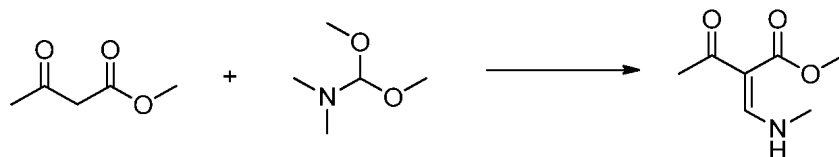
화합물 307.2. 4-클로로-5-아이오도-3-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸. 표제 화합물을 화합물 294.4의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸 (화합물 307.1)을 3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸 (화합물 294.2) 대신에 사용했다.



[1954]

[1955]

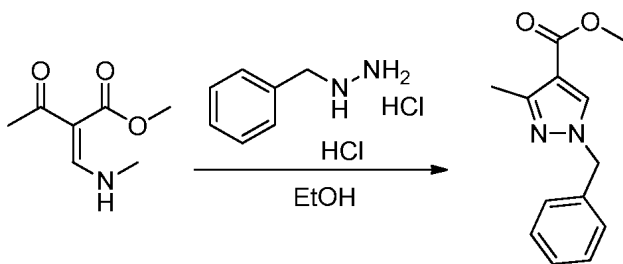
화합물 307. 4-(1-(5-(4-클로로-3-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 244의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-클로로-5-아이오도-3-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸 (화합물 307.2)을 3-아이오도-4-메톡시-1H-피라졸 (화합물 244.5) 대신에 사용했고 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. m/z (ES+) 449 (M+H)⁺.



[1956]

[1957]

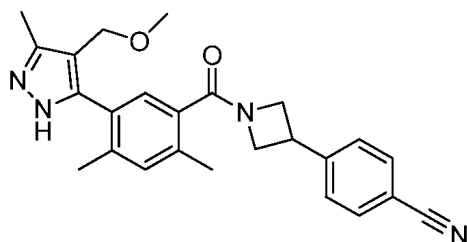
화합물 357.1. (Z)-메틸 2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소부타노에이트. 250-mL 둥근바닥 플라스크에, 메틸 3-옥소부타노에이트 (10.8 g, 92.6 mmol) 및 (디메톡시메틸)디메틸아민 (12.7 mL, 95.3 mmol)을 넣었다. 수득한 용액을 2.5 시간 동안 80 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하여 14.5 g (조물질)의 표제 화합물을 적색 고형물로서 얻었다.



[1958]

[1959]

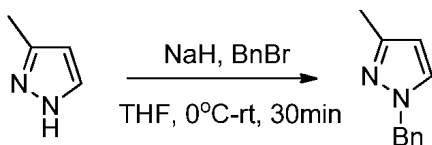
화합물 357.2. 메틸 1-벤질-3-메틸-1H-피라졸-4-카복실레이트. 에탄올 (50 mL) 중 (Z)-메틸 2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소부타노에이트 (15.8 g, 92.5 mmol)의 용액에 1-벤질하이드라진 디하이드로클로라이드 (18 g, 92.3 mmol)을 추가했다. 수득한 용액을 3.5 시간 동안 80 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 200 mL의 에틸 아세테이트에서 용해시켰다. 유기 층을 1 x 40 mL의 물 및 2 x 40 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:4)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 12.4 g (58%)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다.



[1960]

[1961]

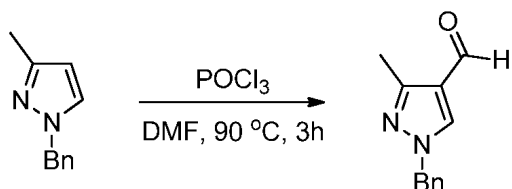
화합물 357. 4-(1-(5-(4-(메톡시메틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,4-디메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 268의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 1-벤질-3-메틸-1H-피라졸-4-카복실레이트 (화합물 357.2)을 에틸 1-벤질-4-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트 (화합물 268.1) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 415 (M+H)⁺.



[1962]

[1963]

화합물 314.1. 1-벤질-3-메틸-1H-피라졸. 테트라하이드로푸란 (30 mL) 중 3-메틸-1H-피라졸 (5.00 g, 60.9 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (60%) (4.88 g, 203 mmol)을 0 °C에서 나누어서 부가하고 30 분 동안 질소 하에서 교반했다. 상기 혼합물에 벤질 브로마이드 (8.7 mL, 73.1 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 주의하여 150 mL의 물로 켄칭했다. 수성 상을 3 x 30 mL의 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축하여 5.66 g (54%)의 표제 화합물을 밝은 황색 오일로 얻었다.



[1964]

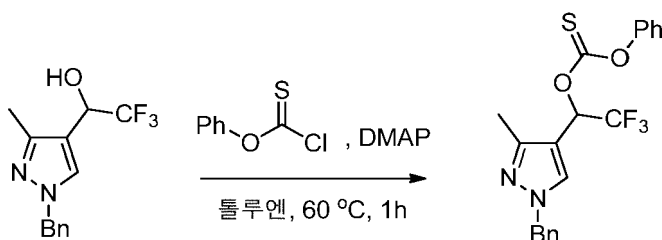
[1965]

화합물 314.2. 1-벤질-3-메틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드. *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 1-벤질-3-메틸-1H-피라졸 (화합물 314.1, 1.00 g, 5.81 mmol)의 용액에 POCl_3 (493 μL , 5.28 mmol)을 적가했다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 90 °C에서 질소 하에서 교반했다. 반응 혼합물을 50 mL의 H_2O 로 희석했다. 용액의 pH를 수산화나트륨 (2 M)로 7로 조정했다. 수성 상을 3 x 20 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축하여 1.42 g (조물질)의 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다.

[1966]

[1967]

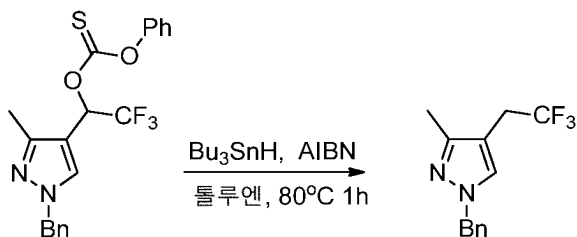
화합물 314.3. 1-(1-벤질-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올. 테트라하이드로푸란 (15 mL) 중 1-벤질-3-메틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드 (화합물 314.2, 1.20 g, 5.99 mmol)의 용액에 CF_3SiMe_3 (1.33 mL, 9.01 mmol) 및 TBAF (0.11 mL, 0.11 mmol, THF 중 1M 용액)을 부가했다. 혼합물을 10 분 동안 실온에서 질소 하에서 교반했다. 그 다음 이것에 수성 HCl (6 M) (1mL)을 부가했다. 반응 혼합물을 추가 10 분 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 50 mL의 H_2O 로 희석했다. 수성 상을 3 x 20 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/5-1/2)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 1.15 g (71%)의 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다.



[1968]

[1969]

화합물 314.4. 0-(1-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-2,2,2-트리플루오로에틸) 0-페닐 카보노티오에이트. 톨루엔 (15 mL) 중 1-(1-벤질-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올 (화합물 314.3, 1.15 g, 4.26 mmol)의 용액에 4-디메틸아미노피리딘 (1.47 g, 12.0 mmol) 및 페닐 클로로메탄티오에이트 (1.04 g, 6.02 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 60 °C에서 질소 하에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/15)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 1.34 g (77%)의 표제 화합물을 밝은 황색으로서 얻었다.

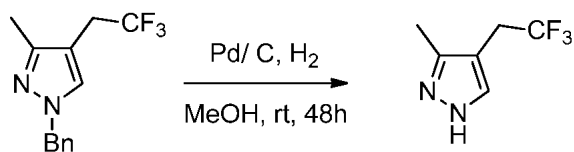


[1970]

[1971]

화합물 314.5. 1-벤질-3-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸. 톨루엔 (20 mL) 중 0-(1-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-2,2,2-트리플루오로에틸) 0-페닐 카보노티오에이트 (화합물 314.4, 1.34 g, 3.30 mmol)의 용액에 Bu_3SnH (3.84 mL, 13.2 mmol), AIBN (320 mg, 1.95 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 80 °C에서

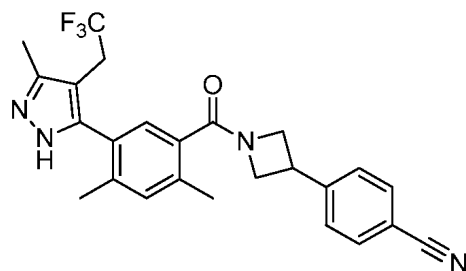
질소 하에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:20)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 650 mg (78%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다.



[1972]

[1973]

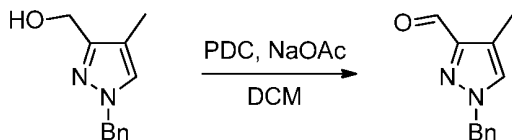
화합물 314.6. 3-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸. 메탄올 (10 mL) 중 1-벤질-3-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸 (화합물 314.5, 700 mg, 2.75 mmol)의 용액에 탄소상 팔라듐 (700 mg, 10 wt. %) 및 HCl (4 M) (3 mL)을 부가했다. 반응 혼합물을 48 시간 동안 실온에서 1 대기의 수소 하에서 수소화했다. 고형물을 여과로 제거했다. 여과물을 감압 하에서 증발시키고 50 mL의 물로 희석했다. 용액의 pH를 NaOH (2 M)로 7로 조정했다. 수성 상을 5 x 20 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축하여 230 mg (51%)의 표제 화합물을 밝은 황색으로서 얻었다.



[1974]

[1975]

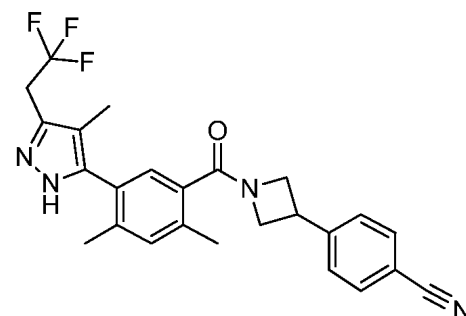
화합물 314. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(3-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 244의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸 (화합물 314.6)을 4-메톡시-1H-피라졸 (화합물 244.4) 대신에 사용했고 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. m/z (ES+) 453 (M+H)⁺.



[1976]

[1977]

화합물 313.1. 1-벤질-4-메틸-1H-피라졸-3-카르보알데하이드. 디클로로메탄 (100 mL) 중 (1-벤질-4-메틸-1H-피라졸-3-일)메탄올 (화합물 268.2, 3 g, 14.8 mmol)의 용액에 PDC (11.3 g, 30.1 mmol)을 부가하고, 분자체 (3 g) 및 NaOAc (300 mg)을 반응 혼합물에 부가했다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 실온에서 교반했다. 고형물을 여과로 제거하고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/10)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 1 g (34%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다.

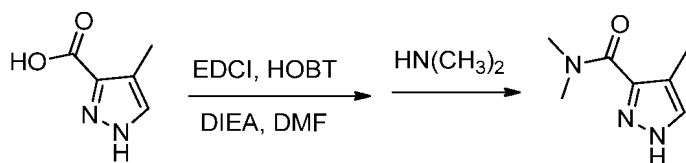


[1978]

[1979]

화합물 313. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 314의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여

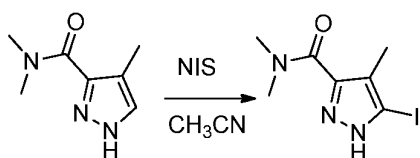
제조했고, 단, 1-벤질-4-메틸-1H-피라졸-3-카브알데하이드 (화합물 **313.1**)을 1-벤질-3-메틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드 (화합물 **314.2**) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 453 (M+H)⁺.



[1980]

[1981]

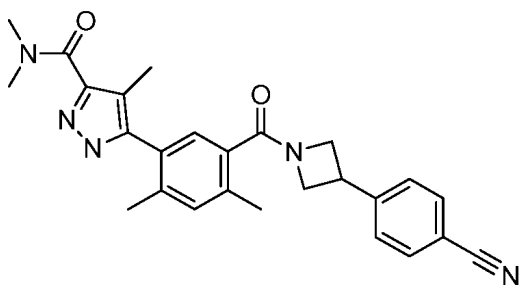
화합물 374.1. N,N,4-트리메틸-1H-피라졸-3-카복사마이드. DMF (10 mL) 중 4-메틸-1H-피라졸-3-카복실산 (1.00 g, 7.93 mmol), HOBT (1.07g, 7.93 mmol) 및 EDCI (2.27 g, 11.89 mmol)의 혼합물에 DIEA (2.74 mL, 15.86 mmol)을 추가했다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 디메틸아민 (THF 중 2M, 11.89 mL, 23.79 mmol)을 추가했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 그 다음 EtOAc (300 mL) 및 물 (30 mL) 사이에서 분할했다. 유기물을 염수 (3 x 30 mL)으로 세정하고 조합된 수성 물질을 EtOAc (2 x 50 mL)으로 역추출했다. 모든 유기 추출물을 조합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 5% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다 (1.1 g, 92%). m/z (ES⁺) 154 (M+H)⁺.



[1982]

[1983]

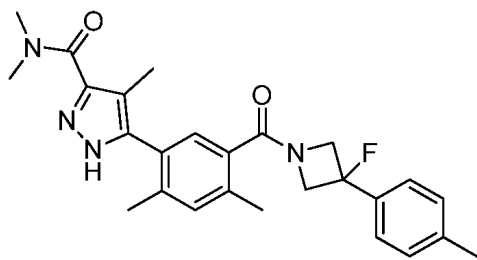
화합물 374.2. 5-아이오도-N,N,4-트리메틸-1H-피라졸-3-카복사마이드. CH₃CN (10 mL) 중 N,N,4-트리메틸-1H-피라졸-3-카복사마이드 (화합물 **374.1**, 0.98 g, 6.40 mmol)의 용액에 NIS (1.59g, 7.04 mmol)을 추가했다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고 그 다음 포화 Na₂SO₃ 용액 (5mL)로 킨칭했다. 혼합물을 EtOAc (200 mL) 및 물 (30 mL) 사이에서 분할했다. EtOAc 층을 염수 (30 mL)로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄) 및 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 50% EtOAc 내지 100% EtOAc)로 정제하여 생성물을 갈색 고형물로서 얻었다 (1.79 g, 100%). m/z (ES⁺) 280 (M+H)⁺.



[1984]

[1985]

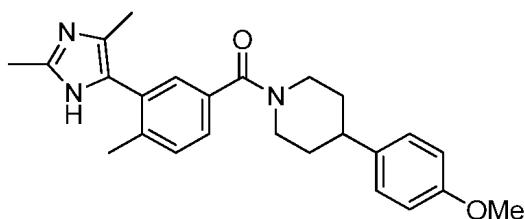
화합물 374. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-N,N,4-트리메틸-1H-피라졸-3-카복사마이드. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-N,N,4-트리메틸-1H-피라졸-3-카복사마이드 (화합물 **374.2**)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1H-이미다졸 (화합물 **5.5**) 대신에 사용했고 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 **160.1**)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 **5.4**) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 442 (M+H)⁺.



[1986]

[1987]

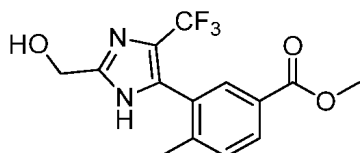
화합물 375. 5-(5-(3-플루오로-3-(p-톨릴)아제티딘-1-카보닐)-2,4-디메틸페닐)-N,N,4-트리메틸-1H-피라졸-3-카복사마이드. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-N,N,4-트리메틸-1H-피라졸-3-카복사마이드 (화합물 374.2)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1H-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했고, 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했고 4-(3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 43.4)을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 460 (M+H)⁺.



[1988]

[1989]

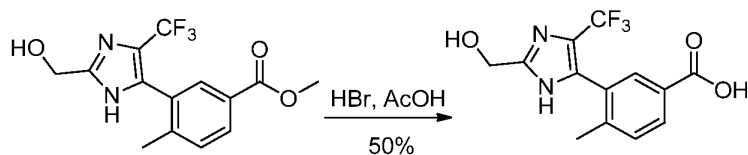
화합물 329. (3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸페닐)(4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일)메탄논. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(4-메톡시페닐)피페리딘 염산 염을 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 404 (M+H)⁺.



[1990]

[1991]

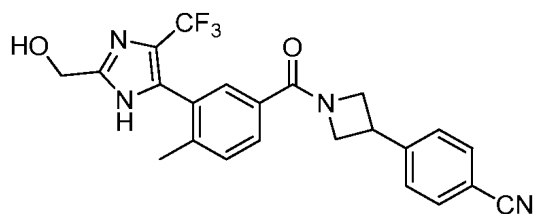
화합물 284.1. 메틸 3-(2-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 219.4의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4)을 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1) 대신에 사용했다.



[1992]

[1993]

화합물 284.2. 3-(2-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 메틸 3-(2-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 284.1, 2 g, 6.36 mmol), HBr (AcOH 중 40%) (50 mL)을 넣었다. 반응 혼합물을 12 시간 동안 80 °C에서 교반했다. 조 생성물 (100 mL)을 하기 조건 (IntelFlash-1): 이동상, CH₃CN:H₂O=1:1; 검출기, UV 254 nm으로 플래시-분취-HPLC로 정제하여 1 g (52%)의 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다.



[1994]

[1995]

화합물 284. 4-(1-(3-(2-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(2-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 284.2)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 5.7) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 441 (M+H)⁺.

[1996]

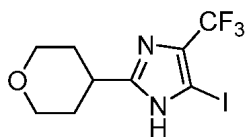
표 15에서의 화합물을 화합물 284의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다.

[1997]

표 15

Cpd	명칭	구조	m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺
285	4-(3-플루오로-1-(3-(2-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		459
352	4-(1-(3-(2-(2-하이드록시에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		455
362	4-(1-(3-(2-(2-메톡시에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		468
360	4-(1-(3-(2-(메톡시메틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		455

[1998]



[1999]

[2000]

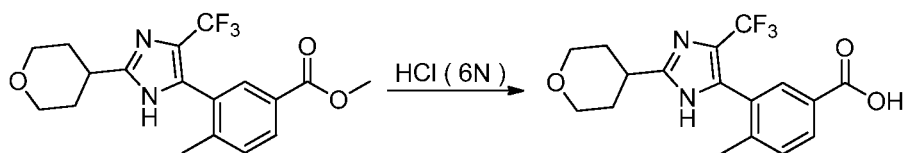
화합물 287.1. 5-아이오도-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸. 표제 화합물을 화합물 202.2의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 테트라하이드로-2H-피란-4-카보알데하이드를 3-메틸옥세탄-3-카보알데하이드 대신에 사용했다.



[2001]

[2002]

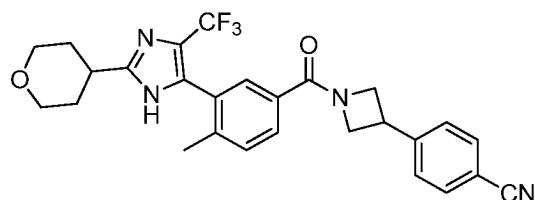
화합물 287.2. 메틸 4-메틸-3-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 202.4의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸 (화합물 287.1)을 5-아이오도-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-4-카보닐트릴 (화합물 202.3) 대신에 사용했다.



[2003]

[2004]

화합물 287.3. 4-메틸-3-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조산. HCl (6 M) (2 mL) 중 메틸 4-메틸-3-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조에이트 (화합물 287.2, 50 mg, 0.14 mmol)의 용액을 5 시간 동안 80 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 이것으로 200 mg (조물질)의 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.



[2005]

[2006]

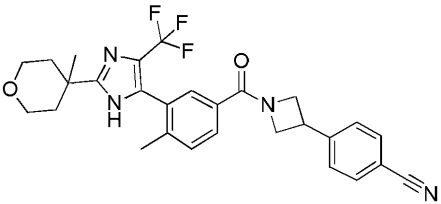
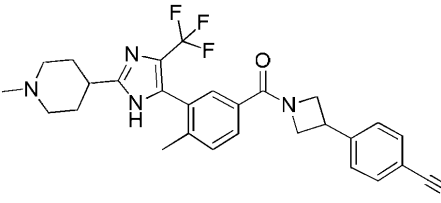
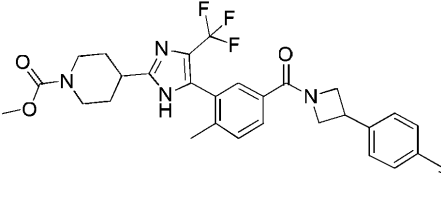
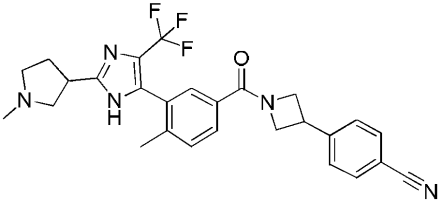
화합물 287. 4-(1-(4-메틸-3-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아세트산-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 202의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-메틸-3-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조산 (화합물 287.3)을 3-(4-시아노-2-(3-메틸옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 202.5) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 495 (M+H)⁺.

[2007]

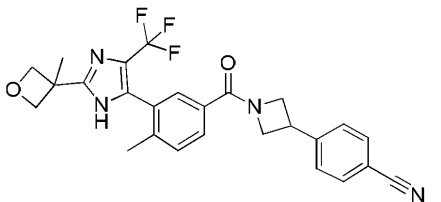
표 16에서의 화합물을 화합물 287 및 202의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다.

[2008]

표 16

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
288	4-(1-(4-메틸-3-(2-(4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		509
290	4-(1-(4-메틸-3-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		508
291	메틸 4-(5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트		552
292	4-(1-(4-메틸-3-(2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		494

[2009]

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
289	44-(1-(4-메틸-3-(2-(3-메틸옥세탄-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		481

[2010]

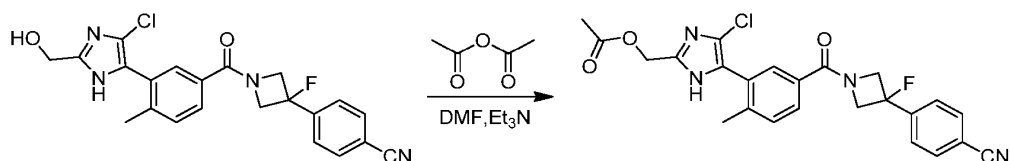
[2011]

표 17에서의 화합물을 화합물 230 및 231의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다.

[2012] 표 17

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
353	4-(1-(3-(4-클로로-2-(2-하이드록시에틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		421
354	4-(1-(3-(4-클로로-2-(2-하이드록시에틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴		439
359	4-(1-(3-(4-클로로-2-(메톡시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		421
361	4-(1-(3-(4-클로로-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		435

[2013]



[2014]

[2015]

화합물 283. (4-클로로-5-(5-(3-(4-시아노페닐)-3-플루오로아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일) 메틸 아세테이트. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 4-(1-(3-(4-클로로-2-(하이드록시메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)피페리딘-4-일)벤조니트릴 (화합물 29, 40 mg, 0.09 mmol)의 용액을 넣었다. 트리에틸아민 (14 μ L, 0.10 mmol)을 반응에 0 $^{\circ}$ C에서 부가하고, 그 다음 아세트산 무수물 (10 μ L, 0.10 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 10 mL의 에틸 아세테이트로 희석했다. 유기 층을 3 x 5 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 조 생성물 (35 mg)을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (분취-HPLC-020): 칼럼, SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 5 μ m, 19*100 mm; 이동상, 0.05% TFA 및 MeCN을 갖는 물 (6 분 내에 10% MeCN 최대 70%, 1 분 내에 최대 95%, 1 분 내에 10%로 떨어짐); 검출기, 물 2489 254 & 220 nm. 이것으로 15 mg (34%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. *m/z* (ES+) 467 (M+H)⁺.

[2016]

표 18에서의 화합물을 화합물 185, 192 및 194의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사

용하여 제조했다.

표 18

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
344	메틸 4-(5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트		514
345	메틸 4-(5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-메톡시피페리딘-1-카복실레이트		528

표 19에서의 화합물을 화합물 185 및 241의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다.

표 19

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
346	4-(1-(3-(4-클로로-2-(4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		475
347	4-(1-(3-(4-클로로-2-(4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴		494
348	메틸 4-(4-클로로-5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트		532

표 20에서의 화합물을 화합물 14의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다.

[2023]

표 20

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
358	4-(3-플루오로-1-(4-메틸-3-(4-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		443
366	4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		439
367	4-(1-(2,4-디메틸-5-(4-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴		457
363	4-(1-(3-(4-에틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		439
364	4-(1-(3-(4-(메톡시메틸)-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		455

[2024]

Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
365	4-(1-(3-(4-사이클로프로필-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		451

[2025]

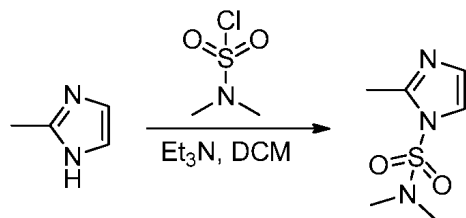
[2026]

표 21에서의 화합물을 화합물 218의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다.

[2027] 표 21

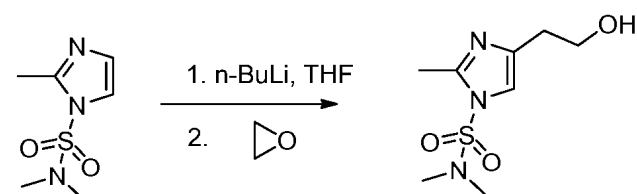
Cpd	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) ⁺
368	4-(3-플루오로-1-(4-메틸-3-(2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		443
369	4-(1-(2,4-디메틸-5-(2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		439
370	4-(1-(2,4-디메틸-5-(2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)-3-플루오로아제티딘-3-일)벤조니트릴		457

[2028]



[2029]

[2030] **화합물 282.1.** *N,N,2-트리메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드*. 디클로로메탄 (100 mL) 중 2-메틸-1H-이미다졸 (10 g, 121.8 mmol)의 용액에 *N,N*-디메틸설파모일 클로라이드 (14.4 mL, 133.7 mmol) 및 트리에틸아민 (34 mL, 244.1 mmol)을 추가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 10 mL의 물로 켄칭하고 1 x 50 mL의 DCM으로 추출했다. 유기 층을 2 x 20 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:2)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 20 g (87%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.



[2031]

[2032] **화합물 282.2.** 4-(2-하이드록시에틸)-*N,N,2-트리메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드*. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 250-mL 3 목 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로퓨란 (50 mL) 중 *N,N,2-트리메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드* (화합물 282.1, 6.4 g, 33.8 mmol)의 용액을 넣었다. 그 다음 이것에 *n*-BuLi (헥산 중 2.5M) (16.3 mL, 40.6 mmol)을 -78 °C에서 교반하면서 적가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 -78 °C에서 교반했다. 옥시란 (12.1 mL, 242.89 mmol)을 -30 °C에서 적가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 10 mL의 물로 켄칭했다. 수성 상을 3 x 30 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층을 3 x 20 mL의 염수

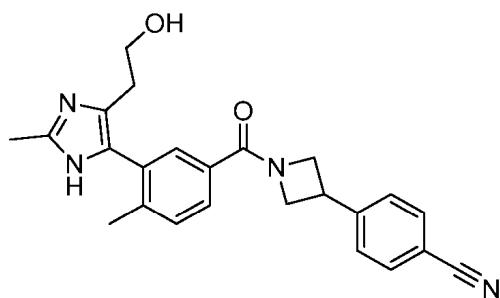
로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOAc:MeOH (40:1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 3.4 g (43%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[2033]

[2034]

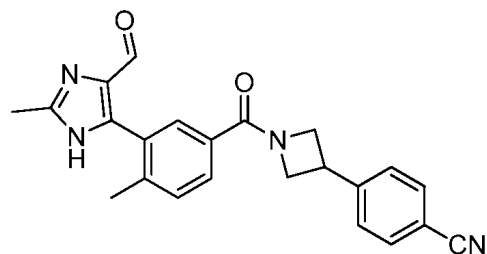
화합물 282.3. 2-(2-메틸-1H-이미다졸-4-일)에탄올. 1,4-디옥산 (30 mL) 중 4-(2-하이드록시에틸)-N,N,2-트리메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드 (화합물 282.2, 1 g, 4.29 mmol)의 용액에 HCl (6 M, 30 mL)을 부가했다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 85 °에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 용액의 pH를 NaHCO₃ (포화)로 7-8로 조정했다. 수득한 혼합물을 감압 하에서 농축하여 3 g (조물질)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.



[2035]

[2036]

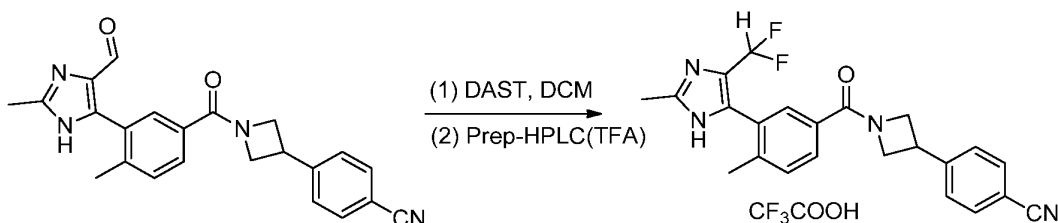
화합물 282. 4-(1-(3-(4-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 2-(2-메틸-1H-이미다졸-4-일)에탄올 (화합물 282.3)을 2,4-디메틸-1H-이미다졸 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 401 (M+H)⁺.



[2037]

[2038]

화합물 295.1. 4-(1-(3-(4-포르밀-2-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 5-아이오도-2-메틸-1H-이미다졸-4-카르보알데하이드 (화합물 236.1)을 5-아이오도-2,4-디메틸-1H-이미다졸 (화합물 5.5) 대신에 사용했다.

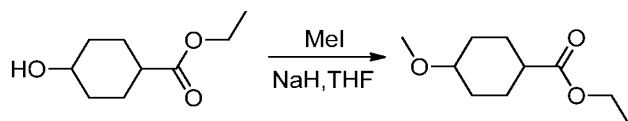


[2039]

[2040]

화합물 295. 4-(1-(3-(4-(디플루오로메틸)-2-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 디클로로메탄 (10 mL) 중 4-(1-(3-(4-포르밀-2-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴 (화합물 295.1, 100 mg, 0.26 mmol)의 용액에 DAST (103 μL, 0.78 mmol)을 -70 °에서 부가했다. 반응 혼합물을 5 시간 동안 실온에서 교반했다. 용액의 pH를 중탄산나트륨 (포화)로 7로 조정했다. 수성 상을 20 mL의 디클로로메탄으로 추출하고 조합된 유기 층을 3 x 10 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감

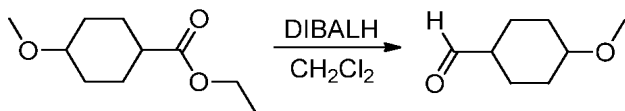
압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:20-1:2)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 조 생성물 (100 mg)을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (분취-HPLC-020): 칼럼, SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 5 μ m, 19*100mm; 이동상, 0.05% TFA 및 ACN을 갖는 물 (7 분 내에 16.0% 최대 30.0%, 1 분 내에 최대 95.0%, 1 분 내에 16.0%로 떨어짐); 검출기, 물 2489 254 & 220nm. 이것으로 48.7 mg (36%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 407 (M+H)⁺.



[2041]

[2042]

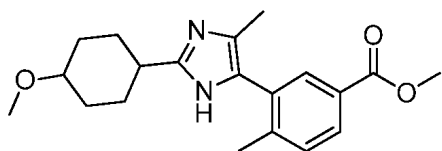
화합물 300.1. 에틸 4-메톡시사이클로헥산카복실레이트. 100-mL 둥근바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (20 mL) 중 에틸 4-하이드록시사이클로헥산-1-카복실레이트 (1 g, 5.81 mmol)의 용액을 넣었다. 수소화나트륨 (349 mg, 8.72 mmol, 60%)을 0 °C에서 나누어서 반응에 부가하고, 그 다음 20 분 동안 교반했다. 그 다음 이것에 CH₃I (865 μ L, 11.6 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 6 mL의 염수로 쉐킹하고 3 x 40 mL의 에테르로 추출했다. 조합된 유기 층을 2 x 20 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축하여 800 mg (74%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다.



[2043]

[2044]

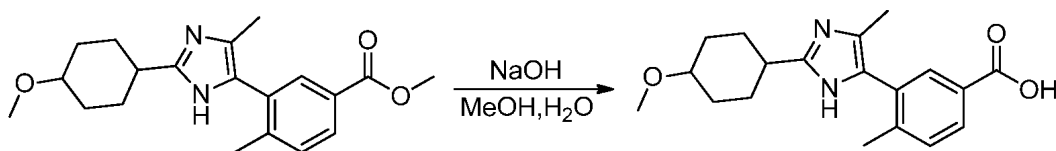
화합물 300.2. 4-메톡시사이클로헥산카브알데하이드. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 100-mL 3-목 둥근바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (30 mL) 중 에틸 4-메톡시사이클로헥산-1-카복실레이트 (1.3 g, 6.98 mmol)의 용액을 넣었다. 그 다음 이것에 DIBAL-H (헥산 중 1 M) (9 mL, 9 mmol)을 -78 °C에서 적가했다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 -78 °C에서 교반하고, 그 다음 10 mL의 NH₄Cl (포화)로 쉐킹했다. 수성 상을 3 x 50 mL의 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층을 3 x 50 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 1 g (조물질)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다.



[2045]

[2046]

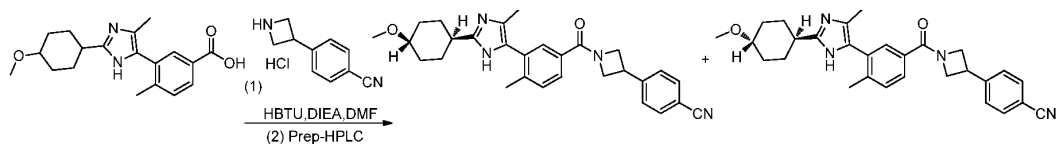
화합물 300.2. 메틸 3-(2-(4-메톡시사이클로헥실)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 160.3의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-메톡시사이클로헥산카브알데하이드 (화합물 300.2)을 사이클로프로판카브알데하이드 대신에 사용했고 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4)을 단, 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1) 대신에 사용했다.



[2047]

[2048]

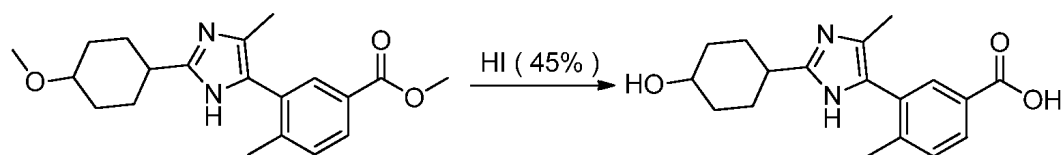
화합물 300.3. 3-(2-(4-메톡시사이클로헥실)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 메탄올 (4 mL) 중 메틸 3-(2-(4-메톡시사이클로헥실)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 300.2, 150 mg, 0.44 mmol)의 용액을 넣었다. 물 (2 mL) 중 NaOH (70 mg, 1.75 mmol)의 용액을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 50 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 반응 혼합물을 2 mL의 물로 희석했다. 용액의 pH를 HCl (2 M)로 1로 조정하고 감압 하에서 농축했다. 이것으로 240 mg (조물질)의 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다.



[2049]

[2050]

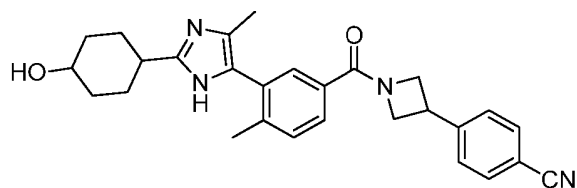
화합물 300.A 및 300.B. 4-(1-(3-(2-(4-메톡시사이클로헥실)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 50-mL 둥근바닥 플라스크에, *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 3-(2-(4-메톡시사이클로헥실)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 **300.3**, 140 mg, 0.43mmol)의 용액을 넣었다. 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 **5.2**, 82.8 mg, 0.43 mmol), HBTU (242.6 mg, 0.64 mmol) 및 DIEA (228 μ L, 1.28 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 60 mL의 EtOAc로 희석했다. 유기 층을 3 x 20 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 조 생성물 (150 mg)을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (분취-HPLC-020): 칼럼, SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 5 μ m, 19*100mm,; 이동상, 및 (10 분 내에 20.0% 최대 27.0%, 3 분 내에 최대 95.0%, 1 분 내에 20.0%로 떨어짐); 검출기, 물 2489 254 & 220nm. 이것으로 18.4 mg (9%)의 화합물 **300.A**를 백색 고형물로서 얻었고 59.2 mg (30%)의 화합물 **300.B**를 황백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 469 (M+H)⁺.



[2051]

[2052]

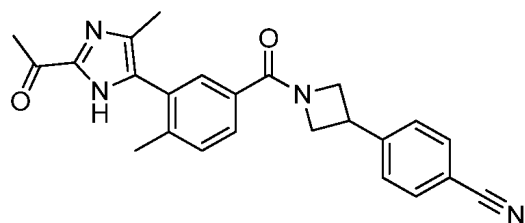
화합물 332.1. 3-(2-(4-하이드록시사이클로헥실)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산. HI (물 중 45%) (3 mL) 중 메틸 3-(2-(4-메톡시사이클로헥실)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조에이트 (화합물 **300.2**, 300 mg, 0.88 mmol)의 용액을 2 시간 동안 60 °C에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 이것으로 500 mg (조물질)의 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.



[2053]

[2054]

화합물 332. 4-(3-(3-(2-(4-하이드록시사이클로헥실)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)사이클로부틸)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 3-(2-(4-하이드록시사이클로헥실)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 (화합물 **332.1**)을 3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조산 하이드로클로라이드 (화합물 **5.7**) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 455 (M+H)⁺.



[2055]

[2056]

화합물 355.1. 4-(1-(3-(2-아세틸-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 1-(4-메틸-1H-이미다졸-2-일)에탄올을 2,4-디메틸-1H-이미다졸 대신에 사용했다.



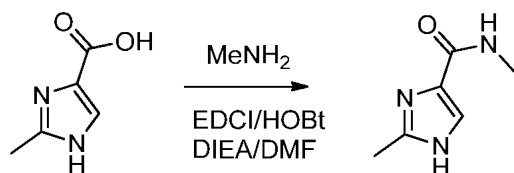
[2057]

[2058]

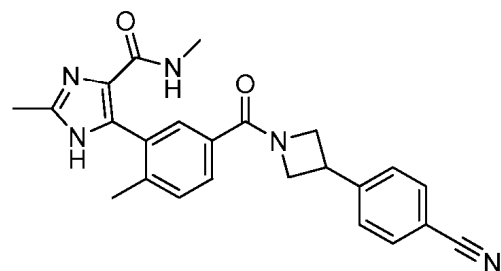
화합물 355.1. 4-(1-(3-(2-(1,1-디플루오로에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 둥근바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (15 mL) 중 4-(1-(3-(2-아세틸-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴 (화합물 355.1, 85 mg, 0.21 mmol)의 용액을 넣었다. 그 다음 이것에 DAST (82 μ L, 0.62 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을, 15 추가의 당량의 DAST를 4 일 동안 부가하면서 4 일 동안 실온에서 교반했다. 그 다음 반응을 10 mL의 물의 부가로 켄칭했다. 수성 상을 3 x 50 mL의 디클로로메탄으로 추출하고 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (6:1)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여, 조 생성물 (54 mg)을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (분취-HPLC-020): 칼럼, SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 5 μ m, 19*100mm; 이동상, 0.05% TFA 및 MeCN을 갖는 물 (5 분 내에 24.0% MeCN 최대 38.0%, 1 분 내에 최대 95.0%, 1 분 내에 34.0%로 떨어짐); 검출기, 물 2489 254 & 220 nm. 이것으로 42.8 mg (38%)의 표제 화합물 (트리플루오로아세트산 염)을 백색 고형물로서 얻었다. m/z (ES⁺) 421 (M+H)⁺.

[2059]

[2060]



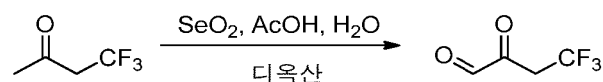
화합물 371.1. N,2-디메틸-1H-이미다졸-4-카복사마이드. 2-메틸-1H-이미다졸-4-카복실산 (378 mg, 3 mmol), EDCI (745 mg, 3.9 mmol), HOBt (253 mg, 1.5 mmol), DIEA (1.6 mL, 9 mmol) 및 메틸 아민 (THF 중 2M) (3.6 mL, 7.2 mmol)을 DMF (10 mL)에서 용해시키고 실온에서 16 시간 동안 교반했다. DMF의 제거 후, 잔류물을 건조 로딩하고 플래시 크로마토그래피 (SiO₂; DCM 중 0-10 % 메탄올 및 1% NH₄OH)로 정제하여 280 mg (67%)의 표제 화합물을 얻었다. m/z (ES⁺) 140 (M+H)⁺.



[2061]

[2062]

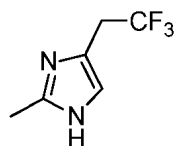
화합물 371. 5-(5-(3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카보닐)-2-메틸페닐)-N,2-디메틸-1H-이미다졸-4-카복사마이드. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, N,2-디메틸-1H-이미다졸-4-카복사마이드 (화합물 371.1)을 2,4-디메틸-1H-이미다졸 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 414 (M+H)⁺.



[2063]

[2064]

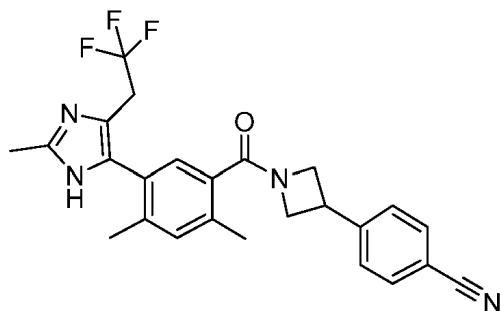
화합물 349.1. 4,4,4-트리플루오로-2-옥소부탄알. 다옥산 (25 mL) 중 SeO₂ (4.23 g, 38.1 mmol)의 용액에 AcOH /H₂O (1mL/1 mL)을 부가했다. 4,4,4-트리플루오로부탄-2-온 (3.81 mL, 31.7 mmol)을 상기 반응 혼합물에 적가했다. 수득한 용액을 밤새 100 °C에서 교반했다. 용액을 다음 단계에서 임의의 추가 워크업 또는 정제 없이 사용했다.



[2065]

[2066]

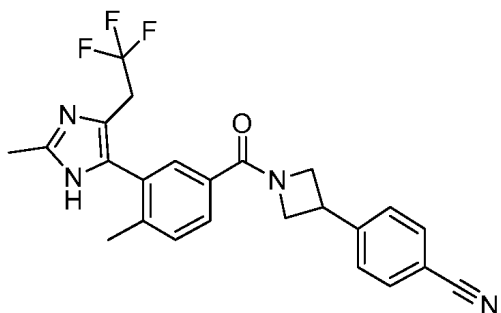
화합물 349.2. 2-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸. 표제 화합물을 화합물 159.1의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4,4,4-트리플루오로-2-옥소부탄알 (화합물 349.1)을 메틸글리옥살 대신에 사용했다.



[2067]

[2068]

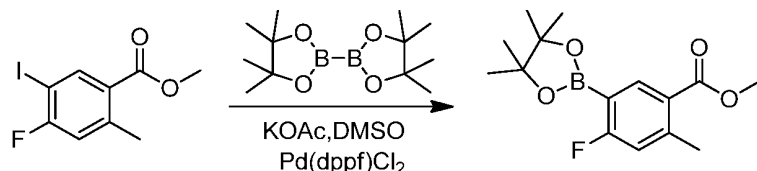
화합물 349. 4-(1-(2,4-디메틸-5-(2-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아세트티단-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 159의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 2-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸 (화합물 349.2)을 대신에 사용했다. 2-이소프로필-4-메틸-1H-이미다졸 (화합물 159.1). m/z (ES⁺) 453 (M+H)⁺.



[2069]

[2070]

화합물 296. 4-(1-(4-메틸-3-(2-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아세트티단-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 159의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 2-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸 (화합물 349.2)을 2-이소프로필-4-메틸-1H-이미다졸 (화합물 159.1) 대신에 사용했고 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4)을 메틸 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 160.1) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 439 (M+H)⁺.

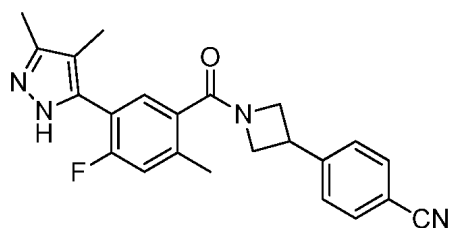


[2071]

[2072]

화합물 377.1. 메틸 4-플루오로-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트. 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 250-mL 둥근바닥 플라스크에, DMSO (50 mL) 중 메틸 4-플루오로-5-아이오도-2-메틸벤조에이트 (화합물 101.2, 5.04 g, 17.1 mmol)의 용액을 넣었다. 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (5.23 g, 20.6 mmol), KOAc (5.04 g, 51.4 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (2.51 g, 3.43 mmol)을 반응에 부가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 90 °C에서 교반하고, 그 다음 냉각하고 300 mL의 EtOAc로 희석했다. 고형물을 여과 제거하고 여과물을 3 x 30 mL의 염수 (포화)로 세정했다. 유기 층을

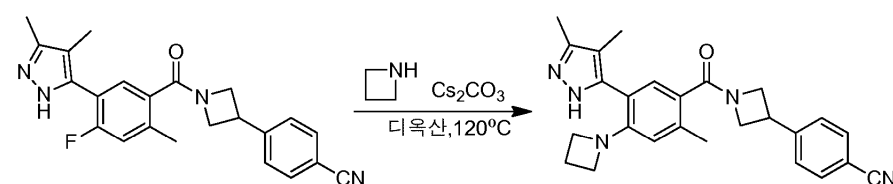
무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/30)을 용출물로서 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 3.97 g (79%)의 표제 화합물을 황백색 고형물로서 얻었다.



[2073]

[2074]

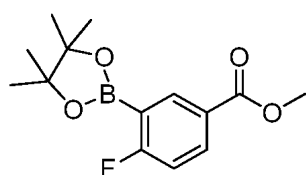
화합물 377.2. 4-(1-(5-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-4-플루오로-2-메틸벤조일)아세트디딘-3-일)벤조이트릴. 표제 화합물을 화합물 59의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-플루오로-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 377.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다. m/z (ES+) 389 (M+H)⁺.



[2075]

[2076]

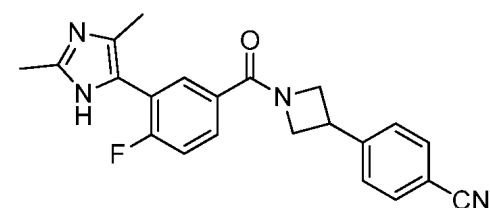
화합물 377. 4-(1-(4-(아제티딘-1-일)-5-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 5-mL 밀봉된 튜브에, 디옥산 (3 mL) 중 4-(1-(5-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-4-플루오로-2-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴 (화합물 **377.2**, 120 mg, 0.31 mmol)의 용액을 넣었다. 아제티딘 (833 μ L, 12.4 mmol) 및 Cs₂CO₃ (1.01 g, 3.09 mmol)을 반응에 추가했다. 반응 혼합물을 20 시간 동안 120 °C에서 교반하고, 그 다음 물 /얼음 배스에서 냉각했다. 수득한 용액을 30 mL의 EtOAc로 희석했다. 유기 층을 3 x 20 mL의 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 조 생성물 (200 mg)을 하기 조건을 갖는 분취-HPLC로 정제했다: (분취-HPLC-020): 칼럼, SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 5 μ m, 19*100mm; 이동상, 10 mmol NH₄HCO₃ 및 MeCN을 갖는 물 (6 분 내에 36.0% MeCN 최대 50.0%, 2 분 내에 최대 95.0%, 1 분 내에 36.0%로 떨어 짐); 검출기, 물 2489 254 & 220nm. 이것으로 56 mg (43%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. *m/z* (ES+) 426 (M+H)⁺.



[2077]

[2078]

화합물 376.1. 메틸 4-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트. 표제 화합물을 화합물 377.1의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-플루오로-3-아이오도벤조에이트 (화합물 132.1)을 대신에 사용했다. 메틸 4-플루오로-5-아이오도-2-메틸벤조에이트 (화합물 101.2).

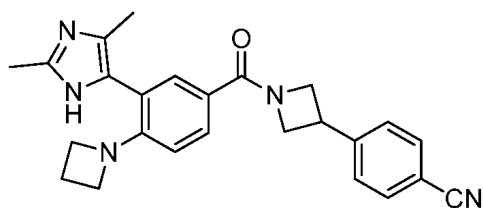


[2079]

[2080]

화합물 376.2. 4-(1-(3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-플루오로벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 5의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 메틸 4-플

루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 376.1)을 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (화합물 5.4) 대신에 사용했다.

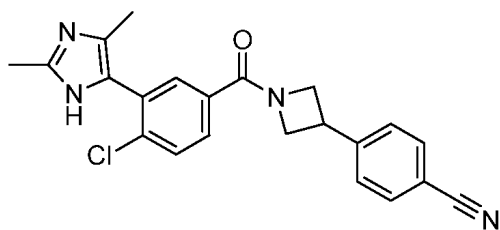


화합물 376. 4-(1-(4-(아제티딘-1-일)-3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 377의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(1-(3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-플루오로벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴 (화합물 376.2)을 4-(1-(5-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-4-플루오로-2-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴 (화합물 377.2) 대신에 사용했다. m/z (ES+) 412 (M+H)⁺.

표 22에 있는 화합물을 화합물 14, 101, 375 및 376의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다.

표 22

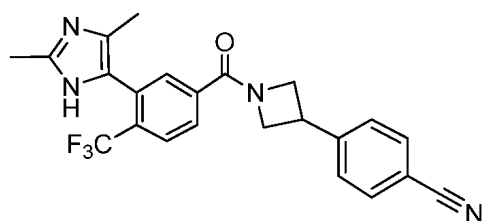
Cp d	명칭	구조	m/z (ES+) (M+H) +
382	4-(1-(4-(아제티딘-1-일)-3-(4-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		466
383	4-(1-(3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-(3-메틸아제티딘-1-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		426
384	4-(1-(3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-(피롤리딘-1-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		426
385	4-(1-(3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-(3-메톡시피롤리딘-1-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴		456



[2086]

[2087]

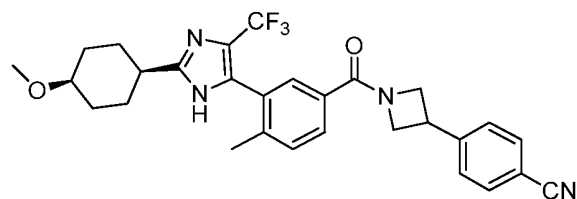
화합물 378. 4-(1-(4-클로로-3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 50의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했고, 단, 4-(아제티딘-3-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 5.2)을 4-(피페리딘-4-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (화합물 1.2) 대신에 사용했다. m/z (ES⁺) 391 (M+H)⁺.



[2088]

[2089]

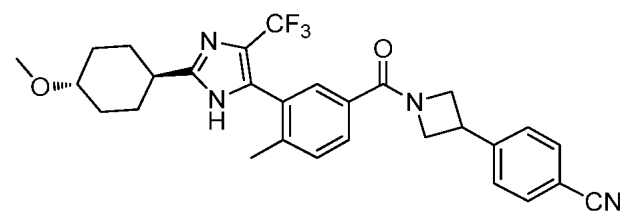
화합물 379. 4-(1-(3-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-(트리플루오로메틸)벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 50 및 378의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다. m/z (ES⁺) 425 (M+H)⁺.



[2090]

[2091]

화합물 380. 4-(1-(3-(2-((cis)-4-메톡시사이클로헥실)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 202, 287, 300A 및 300B의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다. m/z (ES⁺) 523 (M+H)⁺.



[2092]

[2093]

화합물 381. 4-(1-(3-(2-((trans)-4-메톡시사이클로헥실)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸벤조일)아제티딘-3-일)벤조니트릴. 표제 화합물을 화합물 202, 287, 300A 및 300B의 제조에서 사용된 것과 유사한 표적 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했다. m/z (ES⁺) 523 (M+H)⁺.

[2094]

아래의 표 31 에 있는 본 개시내용의 화합물을 전술한 절차, 뿐만 아니라 전술한 절차와 유사한 표준 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조했거나 제조할 수 있다.

[2095]

실시예 2

[2096]

본 개시내용의 화합물의 활성

[2097]

항바이러스 활성

[2098]

상기 화합물의 항바이러스 활성을 HCV1b 레플리콘 시스템을 사용하여 평가했다. 레플리콘은 안정한 루시퍼라아

제 (Luc) 리포터 및 3개의 세포 배양-적응성 돌연변이를 갖는 HCV 레플리콘을 지닌 Huh7 인간 간종양 세포주인, ET (luc-ubi-neo/ET) 세포주를 사용하여 제작되었다 (Pietschmann, *et al* (2002) *J. Virol.* 76:4008-4021). HCV 레플리콘 항바이러스 평가 검정은 10개의 3배 희석물에서 화합물의 효과를 조사했다. ET 세포주의 하위-융합성(sub-confluent) 배양물을 세포 생존력 (세포독성) 또는 항바이러스 활성의 분석을 위해 제작된 96-웰 플레이트 내로 플레이팅하고, 다음날 약물을 적절한 웰들에 추가했다. 72시간 후 세포가 여전히 하위-융합성일 때 세포를 프로세싱했다. EC₅₀ (HCV RNA 레플리콘을 50% 저해하는 농도), CC₅₀ (세포 생존력을 50% 감소시키는 농도) 및 SI (선별 지수: CC₅₀/EC₅₀) 값을 결정했다. HCV RNA 레플리콘 수준을 브라이트-글로(Bright-Glo™) 루시퍼라아제 검정 시스템 (Promega)을 사용하여 평가하여 레플리콘-유도된 Luc 활성을 측정했다. 셀타이터-글로(CellTiter-Glo™) 발광성 세포 생존력 검정 (Promega)을 세포 생존력을 추정하는데 사용했다. 선택된 화합물에 대한 HCV의 저해는 표 31에 개시되어 있다. 표 31의 화합물 중 어느 것도 시험된 최고 농도에서 물질 세포독성을 야기하지 않았다.

[2099] **본 개시내용의 화합물에 의한 FASN 저해**

[2100] **FASN 생화학적 활성 측정:** FASN 효소를 SKBr3 세포로부터 분리했다. SKBr3은 높은 수준의 FASN 발현을 갖는 인간 유방암 세포주이다. FASN은 이 세포주에서 세포질 단백질의 약 25%를 구성하는 것으로 추정된다. SKBr3 세포를 다운스 균질기(dounce homogenizer)에서 균질화시킨 후 4℃에서 15 분 동안 원심분리하여 미립자 물질을 제거했다. 이후 상청액을 단백질 함량에 대해 분석하고, 적절한 농도로 희석하고, FASN 활성을 측정하는데 사용했다. FASN의 존재는 웨스턴 블랏 분석에 의해 확인되었다. SKBr3 세포로부터 FASN의 분리를 위한 유사한 방법이 테레사 피 등 (Teresa, P. et al., *Clin. Cancer Res.* 2009; 15(24), 7608-7615)에 기재되어 있다.

[2101] SKBr3 세포 추출물의 FASN 활성을 NADPH 산화 또는 지방산 신타제 반응 동안 방출된 티올-함유 조효소 A (CoA)의 양을 측정함으로써 결정했다. 염료 CPM (7-디에틸아미노-3-(4'-말레이미딜-페닐)-4-메틸쿠마린)은 CoA의 선프하이드릴 그룹과의 반응시 형광 방출을 증가시키는 티올 반응성 그룹을 함유한다. 표 31에서 나타난 생화학적 활성은 Chung C.C. et al., *Assay and Drug Development Technologies*, 2008, 6(3), 361-374)에 기재된 절차를 통한 CoA 방출의 형광 측정을 사용하여 측정되었다.

[2102] **FASN 저해제는 종양학 효능을 갖는다**

[2103] **실험적인 절차**

[2104] **세포 생존력 검정:** 약물 치료를 위해, PANC-1 세포를 배지 (1% 또는 10% FBS를 함유하는 진전된(advanced) MEM) 중에서 1.0×10^3 / 웰의 농도로 96-웰 플레이트에 플레이팅했다. 화합물 160, 161, 242, 또는 164의 시리즈 3-배 희석물을 DMSO에서 제조하고 검정 용액으로의 부가를 위해 진전된 MEM 중에서 1:10으로 추가로 희석했다. 세포 플레이팅 24시간 후, 진전된 MEM-희석된 화합물을 100 μ l / 웰의 최종 반응 용적이 되도록 추가했다. 검정 웰에서 최종 약물 농도는 10,000, 3,300, 1,100, 370, 123, 41, 14, 5 및 0nmol/L였다. 검정을 화합물 부가 10 일 후 각 약물 농도에서 트리플리케이트로 수행했다. 생존 세포의 수를 제조 설명서에 따라서 셀 타이터-글로 검정 (Promega)을 사용하여 측정했다. 광도 / 웰을 결정하고 신호 세기를 약물 농도에 대해 분석했다. 각각의 FASN 저해제에 대해, 최대 신호의 50% 저해를 초래하는 약물의 농도를 결정하고, 이 값을 IC₅₀으로 보고했다.

[2105] **이종이식 종양 성장 저해 효능 연구:** 이종이식 종양 성장 및 약물 치료를 위해, 8-9 주령의 암컷 BALB/c-누드 마우스의 오른쪽 옆구리에 PBS 0.1ml 중 PANC-1 종양 세포 (5×10^6)를 피하로 접종했다. 종양 세포 접종한 날은 0 일째로 나타났다. 약물 치료는 평균 종양 크기가 149 mm³에 도달할 때 (15 일) 개시했다. 종양-보유 마우스 (그룹당 n=10)로의 약물 투여는 하기 레지멘에 따랐다: 화합물 161: 30 또는 60 mg/kg 1일 1회 (Qd); 화합물 242: 30 또는 60 mg/kg 1일 1회 (Qd); C75 (트랜스-4-메틸렌-2-옥틸-5-옥소테트라하이드로푸란-3-카복실산): 30 mg/kg 5 일당 1회 (Q5d); 캄시타빈 40 mg/kg 3 일당 1회 (Q3d). C75의 투여 용량은, 약물-유도된 체중 감소 및 독성으로 인해, 제1 용량의 투여 후 5 일당 1회 20 mg/kg으로 낮아졌다. 마우스를 그것의 종양 부피를 토대로 무작위 블록 디자인(randomized block design)을 사용하여 처리 그룹으로 배정했다. 그것은 모든 그룹이 치료 시작시 비슷하다는 것을 보장했다. 종양 크기는 캘리퍼스를 사용하여 2개의 치수로 매주 2회 측정되었고, 용적은 식: $V = 0.5 \times a \times b^2$ (여기서 a 및 b는 각각 종양의 장직경 및 단직경이다)를 사용하여 mm³으로 표시했다. 상기 연구는 종양 접종 후 32 일째에 18번째 Qd 용량 후 6 시간 후 종료되었다. 종양 성장 저해 (TGI)는 비히클-처리된 그룹과 비교하여 약물-처리된 그룹에서 치료 시작시 종양 크기에 대한 종양 성장의 백분율로서 계산했다.

다. 만-휘트니(Mann-Whitney) U 시험을 사용하여 약물 및 비히클-처리된 그룹 사이의 평균 종양 크기의 통계적 유의도를 평가했다.

[2106] 결과

FASN 저해는 종양 세포 성장을 저해하고 세포사를 유도한다: 종양 세포 생존에 대한 FASN 저해의 효과를 시험하기 위해, 췌장 종양 세포주 (PANC-1)를 다중 FASN 저해제로 처리하고, IC₅₀ 값을 9-포인트 용량 반응 세포 생존력 검정으로부터 측정했다. 세포 생존 IC₅₀ 값을 FASN 저해제 화합물의 종양 세포로의 부가 후 10 일에 측정했다. (표 23). FASN 세포 생존 IC₅₀ 값은 팔미테이트 합성 및 HCV 레플리콘 검정에서 이전에 결정된 FASN 생화학적 및 세포 기반 IC₅₀ 값과 일치했다. 표현형 (세포 생존) 및 기계론적 (팔미테이트 합성) 검정에서 IC₅₀ 값의 정렬은 FASN 저해제 처리에 의해 유도된 종양 세포사가 FASN 저해의 직접적인 결과임을 실증한다.

표 23. FASN 저해제 시험관내 세포 검정 IC₅₀ 값

치료	생화학	HCV	팔미테이트	FASN
	PANC-1	HeLa	HeLa	Biochem.
	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)
화합물 160	16 ^a	7	24	17
화합물 161	112 ^a	34	51	32
화합물 242	42 ^b	77	74	42
화합물 164	1.2 ^b	2	27	19

a -10% FBS 를 갖는 진전된 MEM 세포 배지

b -1% FBS 를 갖는 진전된 MEM 세포 배지

FASN 저해는 생체내 이종이식 종양 성장을 저해한다: 생체내 종양 성장에 대한 FASN 저해의 효과를 시험하기 위해, PANC-1 이종이식 종양을 암컷 BALB/c-누드 마우스에 피하로 접종했다. 이종이식 종양이 평균 149 mm³로 성장했을 때 (종양 세포 접종 후 15 일), 약물 치료를 3-V 바이오사이언스(Biosciences) 가역적 FASN 저해제 (화합물 161 또는 242) 또는 대조군 화합물 (C75 또는 켄시타빈)로 개시하여 PANC-1 이종이식 종양 모델에서 상이한 화합물의 종양 성장 저해 활성을 측정했다. 약물 치료 그룹은 그룹당 10 마리의 종양-보유 마우스로 이루어졌다. FASN 저해제, 화합물 161 및 242 둘 모두는 용량-반응 방식으로 종양 성장 저해 활성을 실증했다. 18 일 동안 60 mg/kg으로 1일 1회 투여된 화합물 161은 비히클 처리된 마우스와 비교하여 52% 종양 성장 저해를 초래했고, 18 일 동안 100 mg/kg으로 1일 1회 투여된 화합물 242는 비히클 처리된 마우스와 비교하여 57% 종양 성장 저해를 수득했다. (표 24 및 25). 1일 1회 30 mg/kg 용량의 화합물 161 및 242는 각각 31% 및 19% 종양 성장 저해를 수득했다. C75, 비가역적 FASN 저해제 대조군 화합물은 초기에 30 mg/kg으로 5 일당 1회 투여되었지만; 이 화합물의 독성으로 인해 5 일당 1회 20 mg/kg으로의 용량 조정을 필요로 했다. 18 일 후 C75 처리 그룹 (3 용량)은 65% 종양 성장 저해를 나타냈다. C75 치료 그룹에서 10 마리의 마우스 중 6 마리는 18-일 연구 동안 C75-관련된 독성으로 인해 사망했다. 켄시타빈 처리된 PANC-1 종양-보유 마우스 (40 mg/kg 3 일당 1회)는 96% 종양 성장 저해를 나타냈다. 화합물 161 및 242, C75, 및 켄시타빈에 의해 유도된 종양 성장 저해는 비히클 처리된 마우스와 비교하여 통계적으로 유의미했다. 이 연구로부터의 결과는, 3-V 바이오사이언스에서 발견된 가역적 FASN 저해제가 PANC-1 이종이식 종양-보유 마우스에서 잘 용인되며, 단일 제제 암 치료제로서의 저해제의 1일 1회 투여는 비히클 처리된 마우스와 비교하여 통계적으로 유의미한 종양 성장 저해와 관련된다는 것을 실증한다. 투여 수준, 계획, 및 현존하는 표준의 관리 화학요법과의 조합을 조사하기 위한 추가의 연구가 추구된다.

[2111] 종양 부피

상이한 시점에서 각 치료 그룹의 종양 크기는 표 24에서 보여준다.

표 24. 상이한 치료 그룹에서의 평균 종양 크기

치료	종양 부피 (mm ³) ^a					
	15	19	22	26	29	32
화합물 161 (30 mg/kg)	150±13	159±10	211±17	297±31	379±53	479±69
화합물 161 (60 mg/kg)	150±13	178±23	213±32	207±33	261±51	413±83
화합물 242 (30 mg/kg)	149±12	219±24	240±18	304±21	394±24	543±38
화합물 242 (100 mg/kg)	149±13	157±15	187±22	247±29	300±39	378±59
C75 (30/20 mg/kg)	150±15	164±22	156±26	213±43	367±77	403±83
젬시타빈 (40 mg/kg)	149±12	144±16	152±14	177±20	172±21	165±27
비히클 1 (0.5% CMC)	148±11	200±23	242±32	423±57	491±57	638±108
비히클 2 (20% DMSO, 80% PBS)	146±11	212±11	277±18	409±18	474±24	614±29

주석: a. 평균 ± 표준오차

종양 성장 저해

연구 종료 (32 일) 시 각 치료 그룹의 종양 성장 저해 (TGI) 및 통계적인 분석은 표 25에서 요약된다.

표 25. 피하 PANC-1 인간 췌장암 이종이식 모델의 처리에서 단일 제제로서의 화합물 161 및 242의 항종양 활성

치료	TGI vs. 비히클 1	<i>P</i> -값 vs. 비히클 1	TGI vs. 비히클 2	<i>P</i> -값 vs. 비히클 2
	클 1 (%)		2 (%)	
화합물 161 (30 mg/kg)	31	0.310	29	0.052
화합물 161 (60 mg/kg)	52	0.188	51	0.014
화합물 242 (30 mg/kg)	19	0.950	16	0.244
화합물 242 (100 mg/kg)	57	0.043	56	0.002
C75 (30/20 mg/kg)	65	0.024	64	0.002
젬시타빈 (40 mg/kg)	96	<0.001	96	<0.001
비히클 1 (0.5% CMC)	--	--	--	1.000
비히클 2 (20% DMSO, 80% PBS)	--	1.000	--	--

병용 요법에 유용한 FASN 저해제

실험적인 절차

이종이식 종양 성장 및 약물 치료를 위해, 6-7 주령의 암컷 BALB/c-누드 마우스의 오른쪽 옆구리에 PBS 0.1ml 중 PANC-1, CALU-6, OVCAR-8, 또는 COLO-205 종양 세포 (5×10^6)를 피하로 접종했다. 종양 세포 접종한 날은 0 일째로 나타났다. 접종 후, 동물을 이환율 및 사망율에 대해 매일 확인했다. 일상적인 모니터링시, 동물은 정상 행동 예컨대 이동도, 음식 및 물 소비의 시각적 추정, 체중 증가/감소 (체중은 매주 2회 측정되었다), 눈/털 매팅(matting) 및 임의의 다른 비정상 징후에 대한 종양 성장 및 처리의 임의의 효과에 대해 확인되었다. 평균 종양 크기가 대략 140 mm³에 도달할 때 화합물 242, 본 연구에 포함된 종양 유형에 대한 표준 관리 화학요법제로의 약물 치료, 또는 화합물 242의 표준 관리 제제와의 병용 치료를 개시했다. 종양-보유 마우스로의 약물 투여는 표 26에 따랐다. 마우스를 그것의 종양 부피를 토대로 무작위 블록 디자인을 사용하여 처리 그룹으로 배정했

다. 그것은 모든 그룹이 치료 시작시 비슷하다는 것을 보장했다. 종양 크기는 캘리퍼스를 사용하여 2개의 치수로 매주 2회 측정되었고, 용적은 식: $V = 0.5 \cdot (a \cdot b^2)$ (여기서 a 및 b는 각각 종양의 장직경 및 단직경이다)를 사용하여 mm^3 으로 표시했다. 상기 연구는 치료 개시 후 17-28 일 마지막 용량 후 6 시간 후 종료되었다. 종양 성장 저해 (TGI)를 비히클-처리된 그룹과 비교하여 약물-처리된 그룹에서 치료 시작시 종양 크기에 대한 종양 성장의 백분율로서 계산했다. 만-휘트니 U 시험을 사용하여 약물 및 비히클-처리된 그룹 사이의 평균 종양 크기의 통계적 유의도를 평가했다.

표 26. 연구 설계

그룹	n	치료	용량 (mg/kg)	투여경로	계획
1	10	비히클 (0.5% CMC/0.9% NS)	--	po / ip	Qd/ Q3d 또는 Q4d
2	10	화합물 242	30	po	Qd
3	10	화합물 242	60	po	Qd
4	10	화합물 242	100	po	Qd
5	10	화합물 242 + 화학요법제	60 / 10	po / ip	Qd/ Q3d 또는 Q4d
6	10	화학요법제	10	ip	Q3d 또는 Q4d

결과

파클리탁셀을 사용한 CALU-6 폐 종양 모델

생체내 난소 종양 성장에 대한 단일 제제로서 및 파클리탁셀과 조합된 FASN의 저해 효과를 시험하기 위해, CALU-6 이종이식 종양을 암컷 BALB/c-누드 마우스에 피하로 접종했다. 이종이식 종양이 평균 149 mm^3 로 성장했을 때 (종양 세포 접종 후 8 일), 약물 치료를 화합물 242로 개시했다. 상기 연구는 치료 개시 후 21 일째에 종료되었다. 4 일당 1회 10 mg/kg으로 투여되는 파클리탁셀과 조합하여 1일 1회 60 mg/kg으로 투여되는 화합물 242는 비히클-처리된 마우스와 비교하여 83% 종양 퇴행 (183% 종양 성장 저해)을 수득했다. ($p < 0.0001$). 연구 종료시, 10개의 종양 중 5개는 화합물 242/파클리탁셀 병용 치료 그룹에서 검출할 수 없었다. 4 일당 1회 동일한 10 mg/kg 용량에서 단일 제제로 투여된 파클리탁셀은 63% 종양 성장 저해를 수득했다. ($p = 0.0001$). 화합물 242 및 파클리탁셀 단일 제제 활성과 비교하여 화합물 242/ 파클리탁셀 조합 그룹에서 관측된 크게 향상된 종양 성장 저해는 통계적으로 유의미하였다 ($p\text{-값} < 0.0001$). 21 일 동안 1일 1회 30, 60, 또는 100 mg/kg에서 단일 제제로 투여된 화합물 242는 비히클 처리된 마우스와 비교하여 보통의, 유의미하지 않은 종양 성장 저해를 수득했으며, 저해 범위는 상이한 용량 그룹에 대해 0-19%에 이르렀다.

표 27. 치료 그룹의 CALU-6 종양 성장 저해 및 통계적인 분석

치료	TGI vs. 비히클 ¹ (%)	p-값	체중변화 (%)	혈장 화합물 242 (ng/mL) ²	종양 화합물 242 (ng/g) ²
화합물 242 (30 mg/kg)	19	0.4204	9.4	3088	2106
화합물 242 (60 mg/kg)	14	0.7207	11.7	6799	5006
화합물 242 (100 mg/kg)	0	0.8881	8.0	8699	8031
화합물 242 + 파클리탁셀	183 ³	<0.0001	1.7	8651	4628
파클리탁셀	63	0.0012	3.5	--	--
비히클	--	1.000	11.3	--	--

¹ 치료개시후 21 일째

² 최종용량후 6 시간

³ 화합물 242 + 파클리탁셀 vs. 파클리탁셀: $p < 0.0001$

마우스 혈장 및 이종이식 종양에서 화합물 242 농도를 마지막 용량의 투여 후 6 시간에 측정했다. (표 27). 화

합물 242 혈장 농도는 30, 60, 및 100 mg/kg 용량 단일 제제 그룹에서 각각 3088, 6799, 및 8699 ng/ml였다. 화합물 242의 상응하는 종양 농도는 각각 2106, 5006, 및 8031 ng/g이었다. 60 mg/kg 화합물 242 + 파클리탁셀 조합 그룹은 60 mg/kg 화합물 242 단일 제제 그룹과 비교하여 비슷한 화합물 242 혈장 및 종양 농도를 나타냈다.

[2130] 단일 또는 조합 제제로서 화합물 242로 처리된 종양-보유 마우스에 대한 체중 변화는 비히클-처리된 마우스에 대해 관측된 체중 변화와 비슷했다. (표 27). 투여 21 일 후 모든 그룹에서 체중 증가가 관측되었다. 화합물 242 + 파클리탁셀 병용 치료 그룹은 1.7% 체중 증가를 나타냈다. 이 연구로부터의 결과는 화합물 242에 의한 FASN 저해가 CALU-6 이종이식 종양-보유 마우스에서 단일 또는 조합 제제로서 잘 용인되며, 게다가, 파클리탁셀과 조합된 화합물 242의 1일 1회 투여는 단일 제제 파클리탁셀 치료와 비교하여 종양 퇴행 및 상승작용적 종양 성장 저해와 관련된다는 것을 실증한다.

[2131] **파클리탁셀을 사용한 OVCAR-8 난소 종양 모델**

[2132] 생체내 난소 종양 성장에 대한 단일 제제로서 및 파클리탁셀과 조합된 FASN의 저해 효과를 시험하기 위해, OVCAR-8 이종이식 종양을 암컷 BALB/c-누드 마우스에 피하로 접종했다. 이종이식 종양이 평균 145 mm³로 성장했을 때 (종양 세포 접종 후 11 일), 약물 치료를 화합물 242로 개시했다. 상기 연구는 치료 개시 후 28 일째에 종료되었다. 21 일 후 비히클-처리된 종양의 추가 성장이 없었으며; 오히려, 비히클-처리된 종양 크기는 치료 21 일째 내지 28 일째에 퇴행되었다. 따라서, 모든 치료 그룹에 대한 21 일 종양 측정이 분석 및 보고에 사용되었다. 1일 1회 30, 60, 또는 100 mg/kg으로 투여된 화합물 242는 비히클 처리와 비교하여 유의미한 종양 성장 저해를 수득했다. TGI 값은 용량-반응 관계를 보여주었고 투여 21 일 후 30, 60, 및 100 mg/kg 용량 그룹에 대해 각각 46, 59, 및 74%였다 (도 2, 표 28). 4 일당 1회 10 mg/kg으로 투여되는 파클리탁셀과 조합하여 1일 1회 60 mg/kg으로 투여되는 화합물 242는 비히클-처리된 마우스와 비교하여 30% 종양 퇴행 (130% 종양 성장 저해)을 수득했다. (p<0.0001). 4 일당 1회 동일한 10 mg/kg 용량에서 단일 제제로 투여된 파클리탁셀은 83% 종양 성장 저해를 수득했다. (p=0.0001). 화합물 242 및 파클리탁셀 단일 제제 활성과 비교하여 화합물 242/ 파클리탁셀 조합 그룹에서 관측된 향상된 종양 성장 저해는 통계적으로 유의미했다. (p-값 = 0.0089).

[2133] **표 28. 치료 그룹의 OVCAR-8 종양 성장 저해 및 통계적인 분석**

치료	TGI vs. 비히클 ¹ (%)	p-값	체중 변화 (%)	혈장 화합물 242 (ng/mL) ²	종양화합물 242 (ng/g) ²
화합물 242 (30 mg/kg)	46	0.0288	3.5	155	171
화합물 242 (60 mg/kg)	59	0.0015	4.6	5611	3402
화합물 242 (100 mg/kg)	74	0.0052	4.7	6222	3660
화합물 242 + 파클리탁셀	130 ³	<0.0001	3.2	4453	3142
파클리탁셀	83	0.0001	-0.9	--	--
비히클	--	1.000	1.4	--	--

¹ 치료개시후 21 일째

² 최종용량후 6 시간

³ 화합물 242 + 파클리탁셀 vs. 파클리탁셀: p=0.0089

[2134]

[2135] 마우스 혈장 및 이종이식 종양에서 화합물 242 농도를 마지막 용량의 투여 후 6 시간에 측정했다. (표 28). 화합물 242 혈장 농도는 30, 60, 및 100 mg/kg 용량 단일 제제 그룹에서 각각 155, 5611, 및 6222 ng/ml였다. 화합물 242의 상응하는 종양 농도는 각각 171, 3402, 및 3660 ng/g이었다. 60 mg/kg 화합물 242 + 파클리탁셀 조합 그룹은 60 mg/kg 화합물 242 단일 제제 그룹과 비교하여 비슷한 화합물 242 혈장 및 종양 농도를 나타냈다.

[2136] 단일 또는 조합 제제로서 화합물 242로 처리된 종양-보유 마우스에 대한 체중 변화는 비히클-처리된 마우스에 대해 관측된 체중 변화와 비슷했다. (표 28). 투여 28 일 후 한 그룹을 제외한 모든 그룹에서 체중 증가가 관측되었다. 화합물 242 + 파클리탁셀 병용 치료 그룹은 0.9%의 아주 보통의 체중 감소를 나타냈다. 이 연구로부터의 결과는 화합물 242에 의한 FASN 저해가 OVCAR-8 이종이식 종양-보유 마우스에서 단일 또는 조합 제제로서 잘 용인되며, 게다가, 단일 제제로서 또는 파클리탁셀과 조합된 화합물 242의 1일 1회 투여는 유의미한 종양 성장 저해와 관련된다는 것을 실증한다. 파클리탁셀 종양 퇴행과 조합하여, 단일 제제 파클리탁셀 처리와 비교하여

상가적 종양 성장 저해가 관측되었다.

[2137] **젬시타빈을 사용한 PANC-1 췌장 종양 모델**

[2138] 생체내 췌장 종양 성장에 대한 젬시타빈과 조합된 FASN의 저해 효과를 시험하기 위해, PANC-1 이종이식 종양을 암컷 BALB/c-누드 마우스에 피하로 접종했다. 이종이식 종양이 평균 141 mm³로 성장했을 때 (종양 세포 접종 후 15 일), 약물 치료를 화합물 242로 개시했다. 젬시타빈과 조합하여 30 또는 60 mg/kg으로 투여된 화합물 242는 비히클-처리된 마우스와 비교하여 각각 35 및 47% 종양 성장 저해를 실증했다. (도 3, 표 29). 동일한 10 mg/kg 용량에서 단일 제제로 투여된 젬시타빈은 31% 종양 성장 저해를 수득했다. 젬시타빈과 함께 60 mg/kg으로의 화합물 242로 처리된 또는 단일 제제로서 젬시타빈으로 처리된 그룹에서 관측된 종양 성장 저해는 비히클-처리된 마우스와 비교하여 통계적으로 유의미했으며, p-값은 각각 0.001 및 0.01 미만이었다. 젬시타빈과 조합된 화합물 242의 더 강력한 항종양 활성은 단일 제제로서의 젬시타빈의 활성과 비교하여 통계적인 유의도에 도달하지 못했다. (P=0.260). 18 일 동안 단일 제제로서 1일 1회 30 또는 60 mg/kg으로 투여된 화합물 242는 비히클 처리된 마우스와 비교하여 각각 9 및 17%로 유의미하지 않은 종양 성장 저해를 수득했다.

[2139] **표 29. 치료 그룹의 PANC-1 종양 성장 저해 및 통계적인 분석**

치료	TGIVs. 비히클 (%)	P-값	체중변화 (%)	혈장 화합물 242 (ng/mL) ¹	종양 화합물 242 (ng/g) ¹
화합물 242 (30 mg/kg)	9	0.2392	-4.5	755	459
화합물 242 (60 mg/kg)	17	0.5678	-4.9	1945	1387
화합물 242 + Gem (30/10 mg/kg)	35	0.1220	-7.7	745	388
화합물 242 + Gem (60/10 mg/kg)	47	0.0015	-11.9	4593	4133
젬시타빈	31	0.0041	-5.5	--	--
비히클	--	1.000	-4.2	--	--

¹최종용량후 6 시간

[2140]

[2141] 마우스 혈장 및 이종이식 종양에서 화합물 242 농도를 마지막 용량의 투여 후 6 시간에 측정했다. (표 29). 화합물 242 혈장 농도는 30 및 60 mg/kg 용량 단일 제제 그룹에서 각각 755 및 1945 ng/ml였다. 화합물 242의 상응하는 종양 농도는 각각 459 및 1387 ng/g이었다. 화합물 242 30 mg/kg + 젬시타빈 병용 치료 그룹에서, 화합물 242 혈장 및 종양 농도는 화합물 242 30 mg/kg 단일 제제 그룹에서 관측된 농도와 비슷했다. 60 mg/kg 화합물 242 + 젬시타빈 조합 그룹은 화합물 242 단일 제제 그룹과 비교하여 상승된 화합물 242 혈장 및 종양 농도를 나타냈다 (각각 4593 ng/mL 및 4133 ng/g).

[2142] 화합물 242로 처리된 종양-보유 마우스에 대한 체중 변화는 젬시타빈 단독으로 처리된 마우스에 대해 관측된 체중 변화와 비교할 때 비슷했다. (표 29). 화합물 242의 젬시타빈과의 조합은 잘 용인되었다. 병용 요법 그룹에서의 체중 감소는 화합물 242에 대해 용량-의존적이었으며, 그 값은 30 mg/kg 및 60 mg/kg 조합 그룹에 대해 각각 7.7 및 11.9%였다. 이 연구로부터의 결과는 화합물 242에 의한 FASN 저해가 PANC-1 이종이식 종양-보유 마우스에서 단일 또는 조합 제제로서 잘 용인되며, 게다가, 젬시타빈과 조합된 저해제의 1일 1회 투여는 비히클-처리된 마우스와 비교하여 통계적으로 의미한 종양 성장 저해와 관련된다는 것을 실증한다. 화합물 242 및 젬시타빈의 조합에 의한 항종양 성장 효능은 단일 제제로서의 젬시타빈에 의해 관측된 것과 동등하거나 이보다 적당히 더 나았다 (통계적 유의도 없음).

[2143] **이리노테칸을 사용한 COLO-205 결장 종양 모델**

[2144] 생체내 결장 종양 성장에 대한 단일 제제로서 및 이리노테칸과 조합된 FASN의 저해 효과를 시험하기 위해, COLO-205 이종이식 종양을 암컷 BALB/c-누드 마우스에 피하로 접종했다. 이종이식 종양이 평균 136 mm³로 성장했을 때 (종양 세포 접종 후 7 일), 약물 치료를 단일 제제로서 또는 현재 결장암 표준의 관리 화학요법제 화합물인, 이리노테칸과 조합된 화합물 242로 개시했다. 4 일당 1회 10 mg/kg으로 투여되는 이리노테칸과 조합하여 20 일 동안 1일 1회 60 mg/kg으로 투여되는 화합물 242는 비히클-처리된 마우스와 비교하여 77% 종양 성장 저해를 수득했다. (P<0.0001) (도 4, 표 30). 4 일당 1회 동일한 10 mg/kg 용량에서 단일 제제로 투여된 이리노테칸

은 57% 종양 성장 저해를 수득했다. ($P=0.0015$). 화합물 242 및 이리노테칸 단일 제제 활성과 비교하여 화합물 242/이리노테칸 조합 그룹에서 관측된 향상된 종양 성장 저해는 상가적이었다 (p -값 = 0.0522). 20 일 동안 1일 1회 30, 60, 또는 100 mg/kg에서 단일 제제로 투여된 화합물 242는 비히클 처리된 마우스와 비교하여 보통의, 유의미하지 않은 종양 성장 저해를 수득했으며, 저해 범위는 30 mg/kg 용량 그룹에 대한 6%로부터 100 mg/kg 용량 그룹에 대한 18%에 이르렀다.

표 30. 치료 그룹의 COLO-205 종양 성장 저해 및 통계적인 분석

치료	TGI vs. 비히클 (%)	p -값	체중변화 (%)	혈장 화합물 242 (ng/mL) ¹	종양 화합물 242(ng/g) ¹
화합물 242 (30 mg/kg)	6	0.5678	-11.2	2365	1807
화합물 242 (60 mg/kg)	15	0.2150	-10.6	9349	9428
화합물 242 (100 mg/kg)	18	0.2443	-12.0	13512	12314
화합물 242 + 이리노테칸	77 ²	<0.0001	-8.4	10854	9130
이리노테칸	57	0.0015	-10.2	--	--
비히클	--	1.000	-8.5	--	--

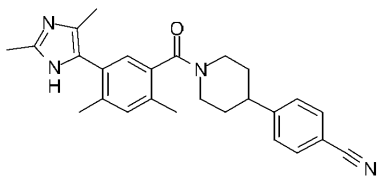
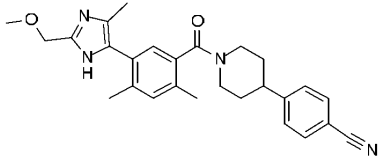
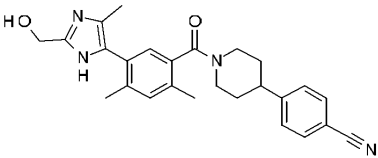
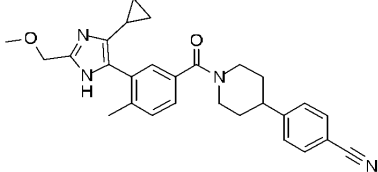
¹ 최종용량후 6 시간

² 화합물 242 + 이리노테칸 vs. 이리노테칸: $p=0.0522$

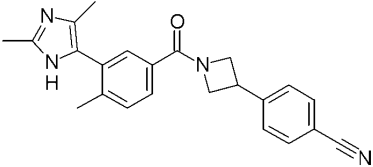
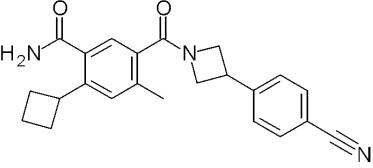
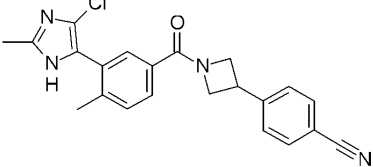
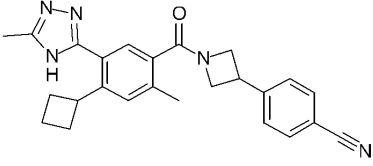
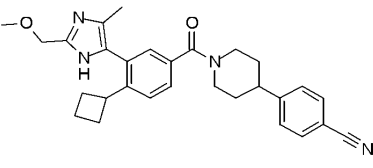
마우스 혈장 및 이종이식 종양에서 화합물 242 농도를 마지막 용량의 투여 후 6 시간에 측정했다. (표 30). 화합물 242 혈장 농도는 30, 60, 및 100 mg/kg 용량 단일 제제 그룹에서 각각 2365, 9349, 및 13,512 ng/ml였다. 화합물 242의 상응하는 종양 농도는 각각 1807, 9428, 및 12,314 ng/g이었다. 60 mg/kg 화합물 242 + 이리노테칸 병용 그룹은 60 mg/kg 화합물 242 단일 제제 그룹과 비교하여 비슷한 화합물 242 혈장 및 종양 농도를 나타냈다.

단일 또는 조합 제제로서의 화합물 242로 처리된 종양-보유 마우스에 대한 체중 변화는 비히클-처리된 마우스에 대해 관측된 체중 변화와 비슷했다. (표 30). 화합물 242 및/또는 이리노테칸 치료 그룹에서의 마우스에 대해 8.4-12.0% 감소와 비교하여, 비히클-처리된 마우스에서는 8.5%의 체중 감소가 관측되었다. 화합물 242/이리노테칸 병용 치료 그룹에서, 체중 감소는 단일 제제 이리노테칸 그룹에 대한 10.2%와 비교하여 8.4%였다. 이 연구로부터의 결과는 화합물 242에 의한 FASN 저해가 COLO-205 이종이식 종양-보유 마우스에서 단일 또는 조합 제제로서 잘 용인되며, 게다가, 이리노테칸과 조합된 화합물 242의 1일 1회 투여는 단일 제제 이리노테칸-처리된 마우스와 비교하여 상가적 종양 성장 저해와 관련된다는 것을 실증한다.

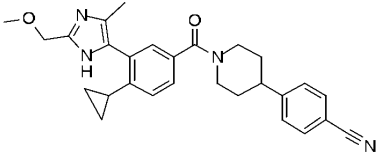
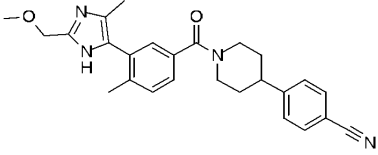
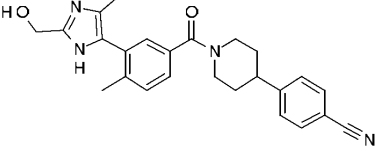
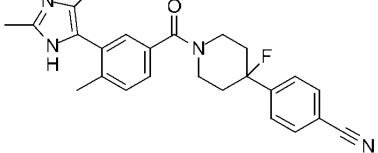
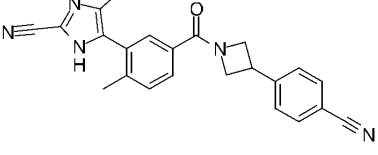
[2149] 표 31. 본 개시내용의 화합물.

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	1	0.024	0.027
	2	0.041	0.037
	3	0.032	0.068
	4	0.053	0.081

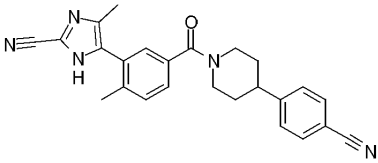
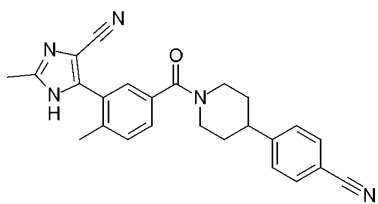
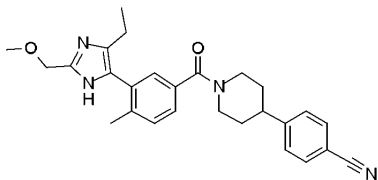
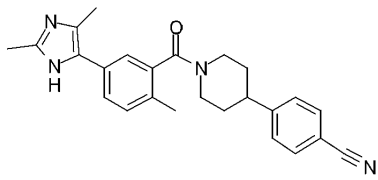
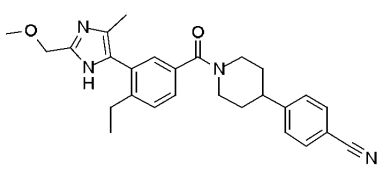
[2150]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	5	0.010	0.009
	6	0.105	0.086
	7	0.006	0.003
	8	0.040	0.050
	9	0.025	0.030

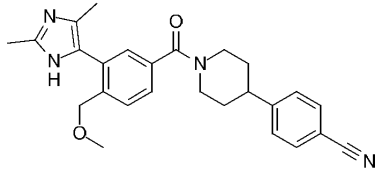
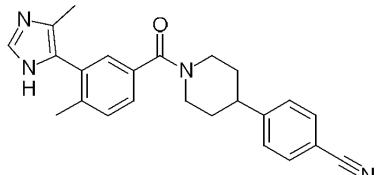
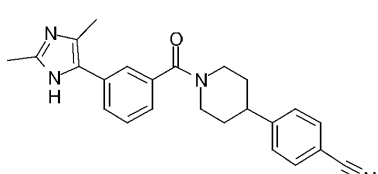
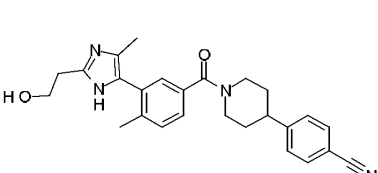
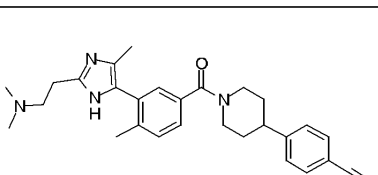
[2151]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	10	0.027	0.030
	11	0.036	0.044
	12	0.036	0.160
	13	0.006	0.005
	14	0.027	0.031

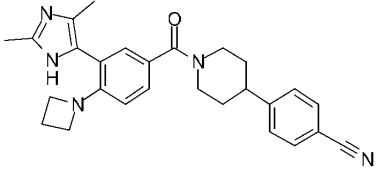
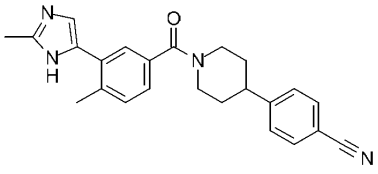
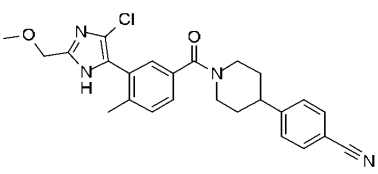
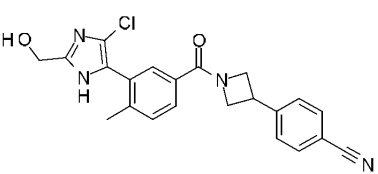
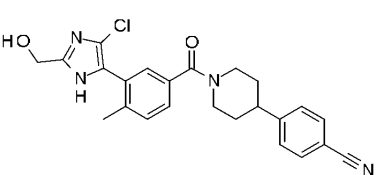
[2152]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	15	0.026	0.022
	16	0.018	0.013
	17	0.045	0.081
	18	0.540	
	19	0.030	0.042

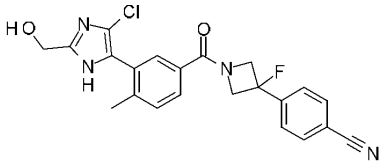
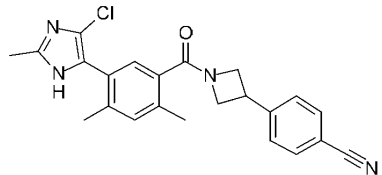
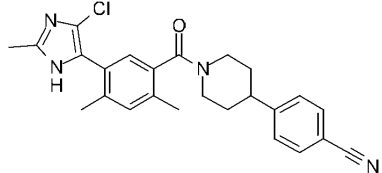
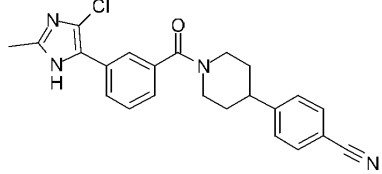
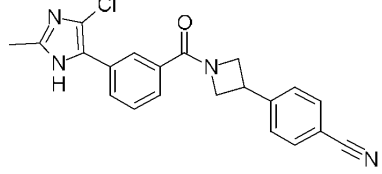
[2153]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	20	0.165	0.130
	21	0.207	0.390
	22	1.690	2.220
	23	0.029	0.093
	24	0.041	0.097

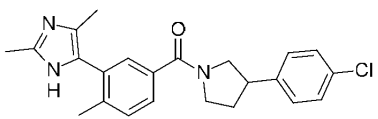
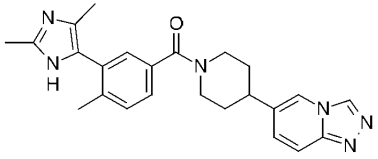
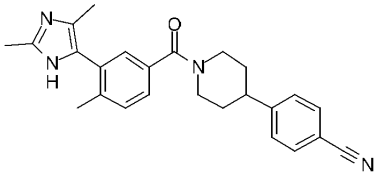
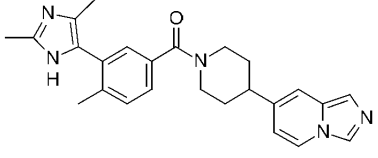
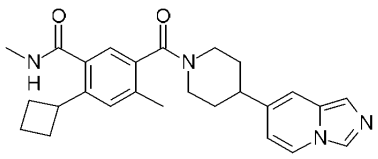
[2154]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	25		0.019
	26	0.245	
	27	0.009	0.005
	28	0.048	0.011
	29	0.024	0.009

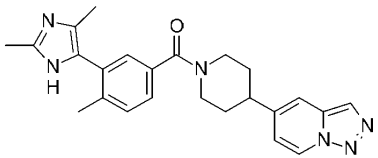
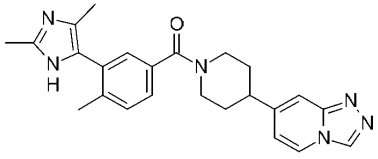
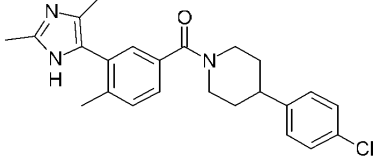
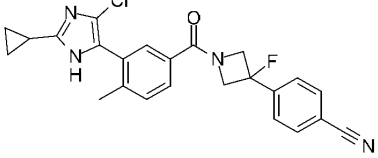
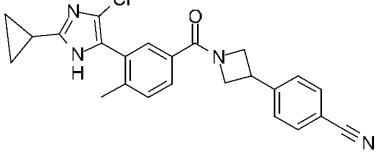
[2155]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	30	0.016	0.013
	31	0.011	0.003
	32	0.012	0.003
	33	0.080	
	34	0.048	

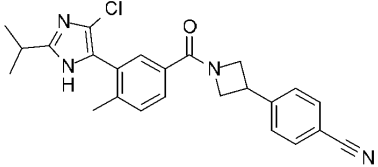
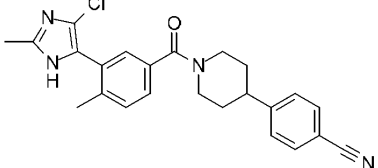
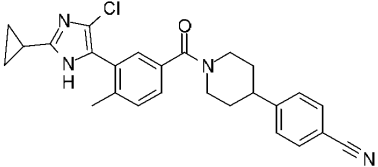
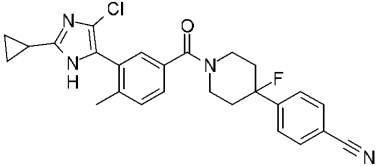
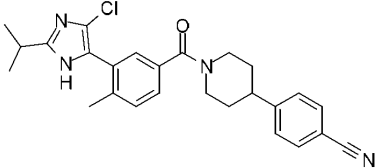
[2156]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	35	2.870	2.780
	36	9.190	
	37	0.032	0.032
	38	0.104	0.640
	39	0.420	0.980

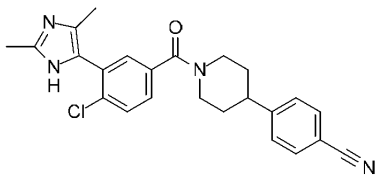
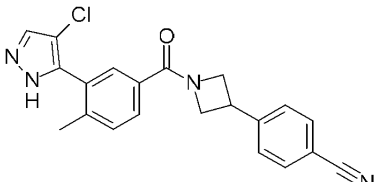
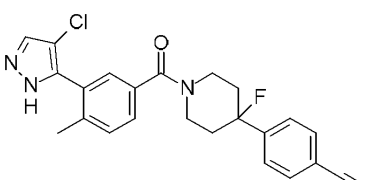
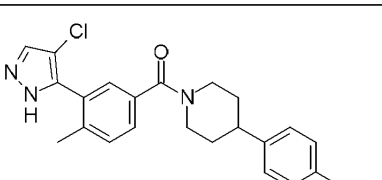
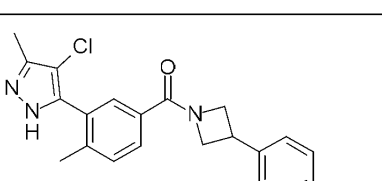
[2157]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	40	0.620	1.700
	41	50.000	
	42	0.032	0.115
	43	0.012	0.004
	44	0.007	0.003

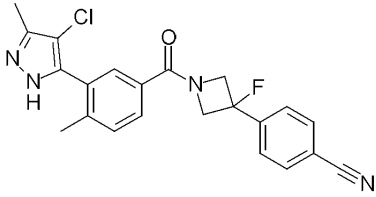
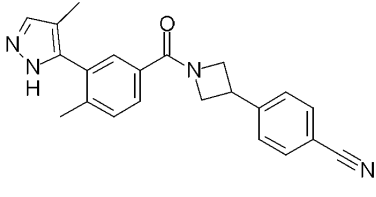
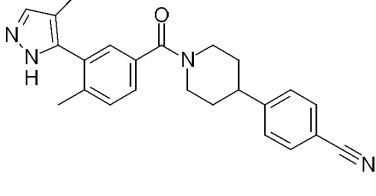
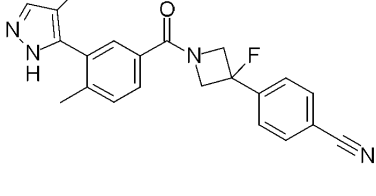
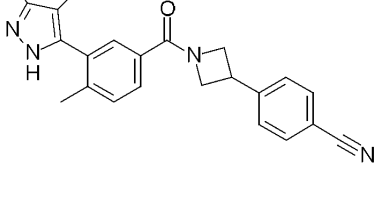
[2158]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	45	0.009	0.002
	46	0.005	0.004
	47	0.007	0.003
	48	0.009	0.004
	49	0.009	0.003

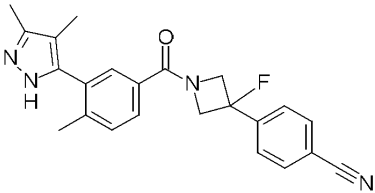
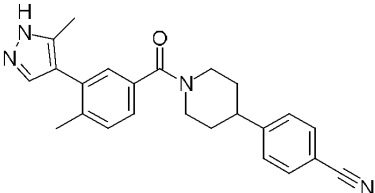
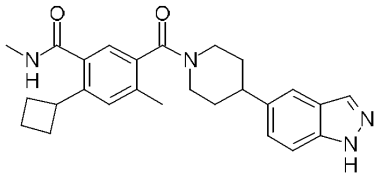
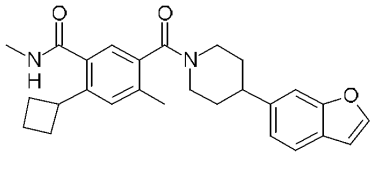
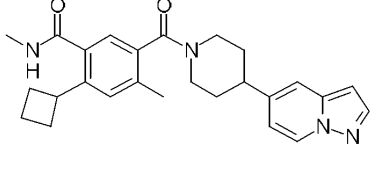
[2159]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	50	0.145	0.250
	51	0.019	0.051
	52	0.046	0.280
	53	0.033	0.100
	54	0.020	0.033

[2160]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	55	0.086	0.320
	56	0.021	0.032
	57	0.097	
	58	0.102	0.310
	59	0.033	0.063

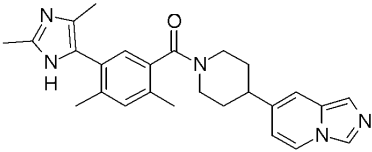
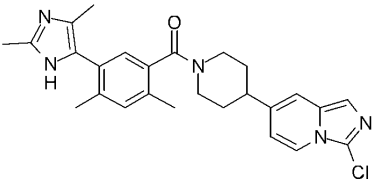
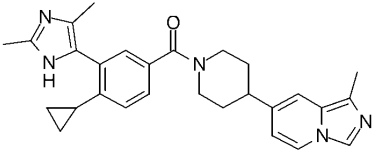
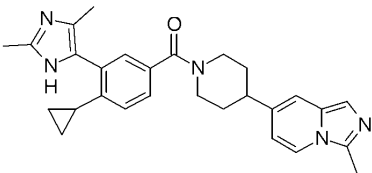
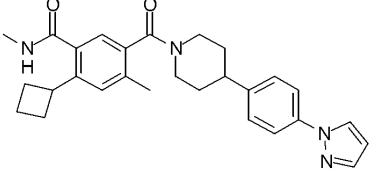
[2161]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	60	0.110	0.360
	61	0.310	
	62	0.650	0.760
	63	1.180	6.170
	64	1.550	1.940

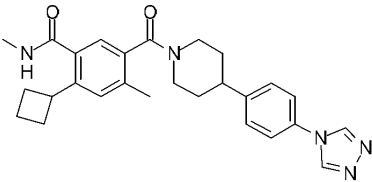
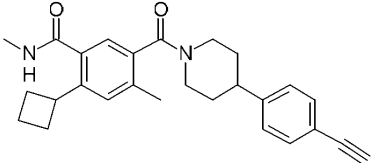
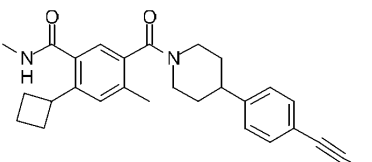
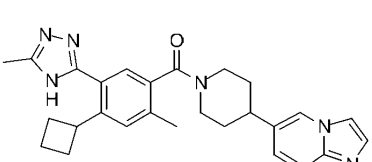
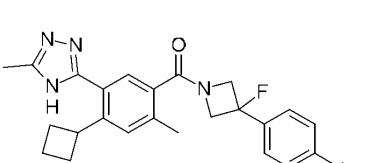
[2162]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	65	0.050	0.096
	66	2.370	15.000
	67	2.490	
	68	0.150	0.240
	69	0.018	0.016

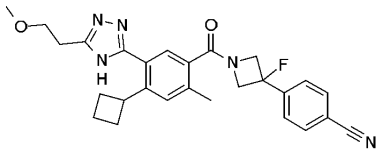
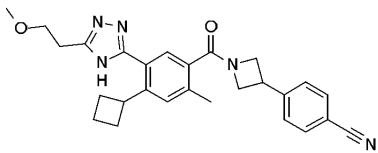
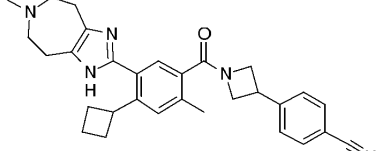
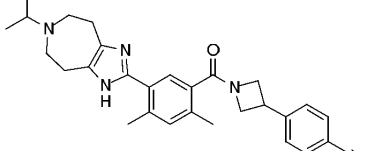
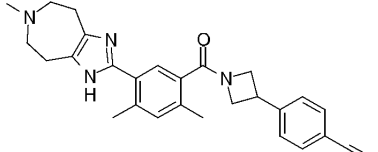
[2163]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	70	0.205	0.680
	71	0.300	0.710
	72	0.420	2.220
	73	1.000	2.570
	74	0.460	0.730

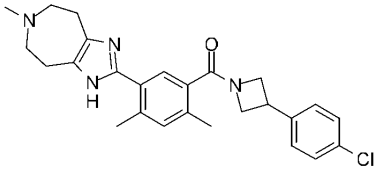
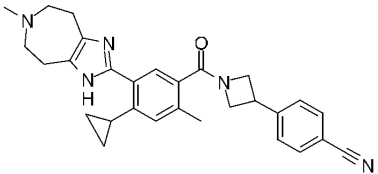
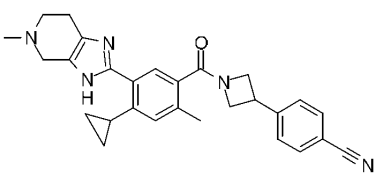
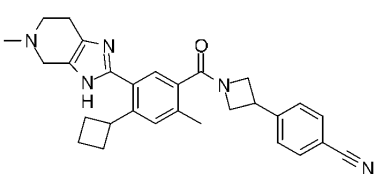
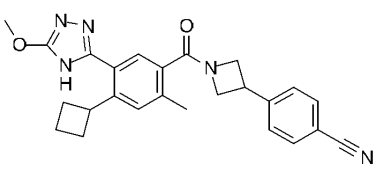
[2164]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	75	0.073	0.111
	76	0.069	0.245
	77	0.125	0.170
	78	3.670	5.420
	79	0.059	0.150

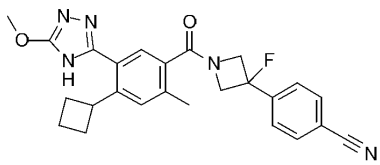
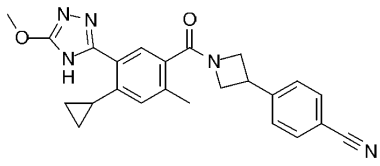
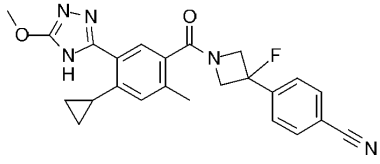
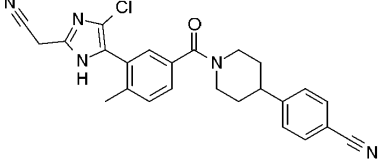
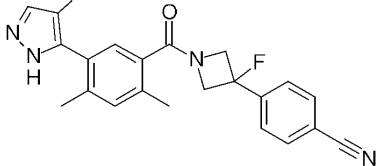
[2165]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	80	0.057	0.295
	81	0.054	0.200
	82	0.020	0.036
	83	0.062	0.089
	84	0.112	0.540

[2166]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	85	0.057	
	86	0.086	0.850
	87	0.040	0.029
	88	0.021	0.009
	89	0.049	0.087

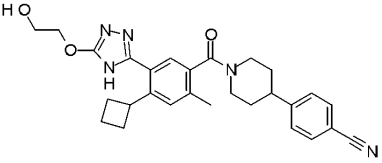
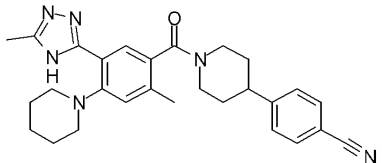
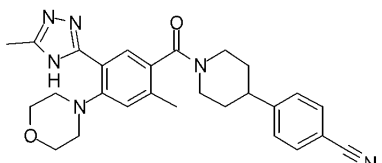
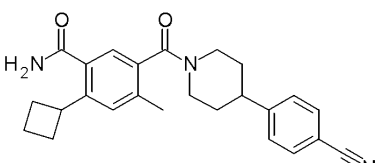
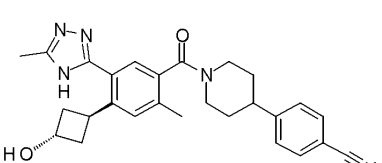
[2167]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	90	0.071	0.165
	91	0.140	0.140
	92	0.140	0.230
	93	0.034	
	94	0.029	0.630

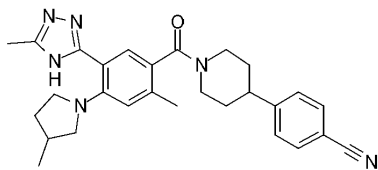
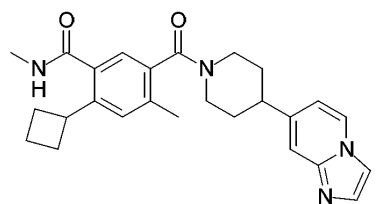
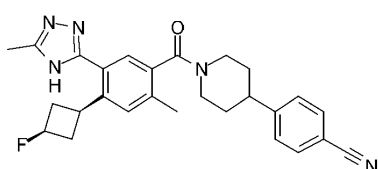
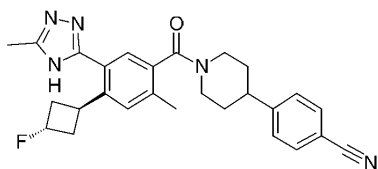
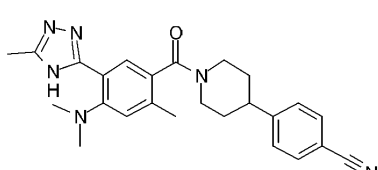
[2168]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	95	0.030	0.008
	96	0.270	
	97	0.190	
	98	0.240	0.960
	99	0.045	

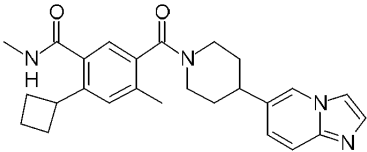
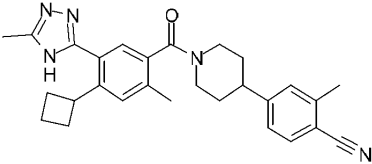
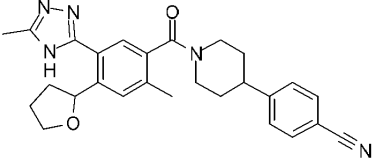
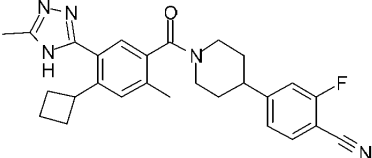
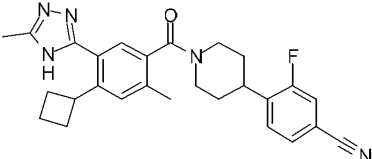
[2169]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	100	0.055	0.070
	101	0.530	
	102	0.890	
	103	0.135	
	104	0.070	0.270

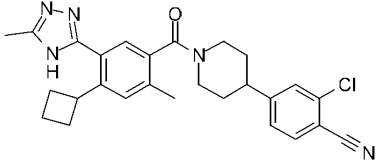
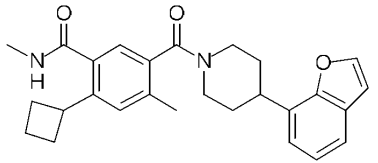
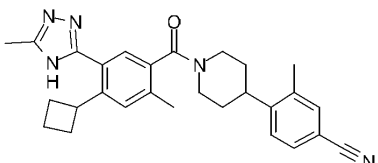
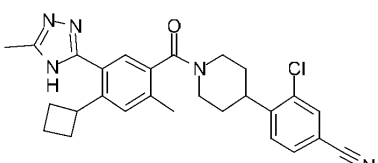
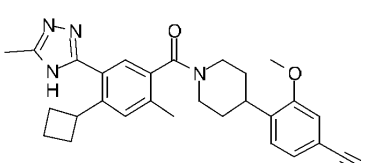
[2170]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	105	0.070	0.030
	106	50.000	20.000
	107	5.580	20.000
	108	2.250	15.000
	109	0.280	0.350

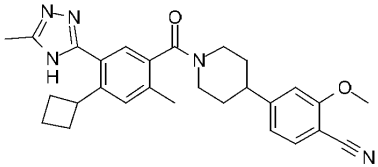
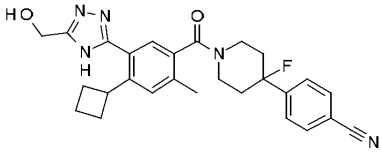
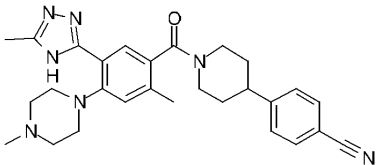
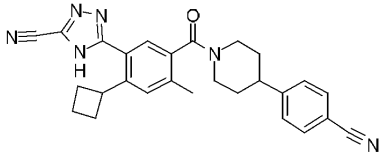
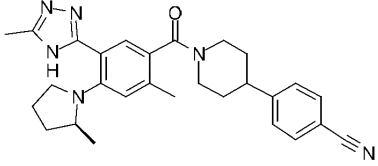
[2171]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	110	11.020	20.000
	111	0.230	1.980
	112	0.840	1.490
	113	0.145	0.270
	114	0.200	0.450

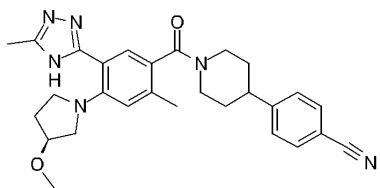
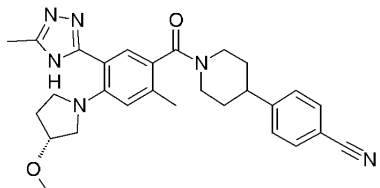
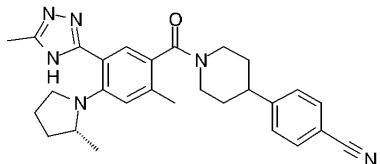
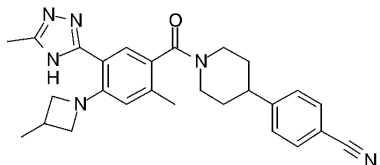
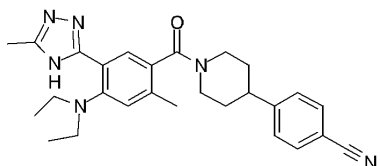
[2172]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	115	0.320	1.210
	116	50.000	20.000
	117	0.980	3.330
	118	0.680	3.180
	119	4.480	10.000

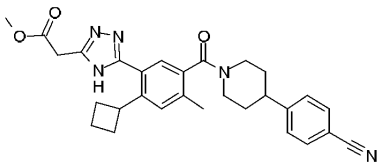
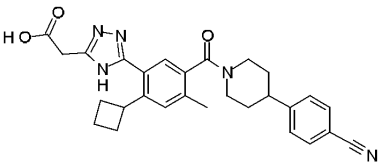
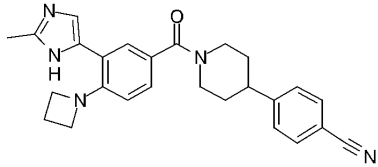
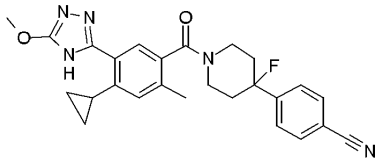
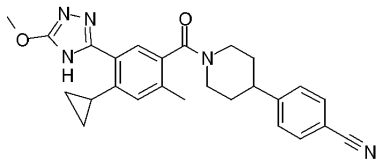
[2173]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	120	1.300	10.000
	121	0.030	0.240
	122	3.440	
	123	3.710	
	124	0.140	0.230

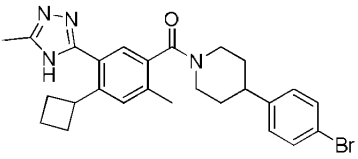
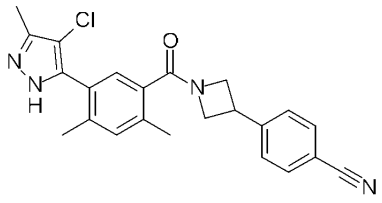
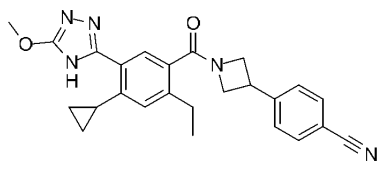
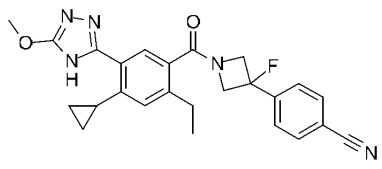
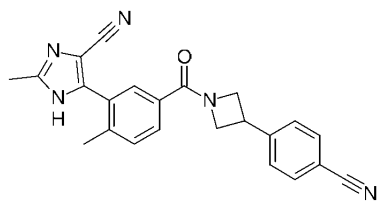
[2174]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	125	0.110	0.110
	126	1.130	
	127	3.270	
	128	0.098	0.120
	129	1.210	2.150

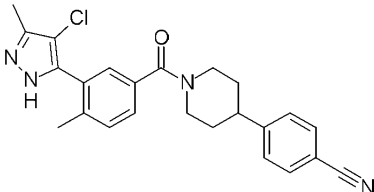
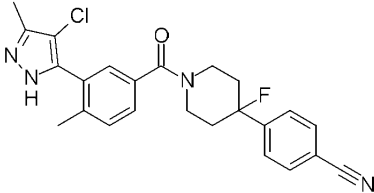
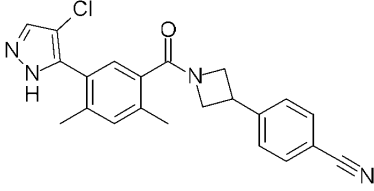
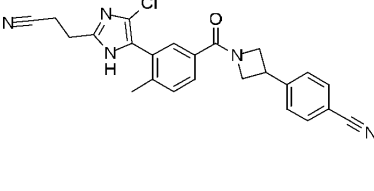
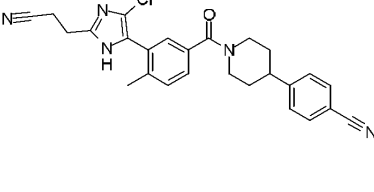
[2175]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	130	0.082	3.200
	131	0.185	2.200
	132	0.210	0.340
	133	0.065	0.080
	134	0.099	0.230

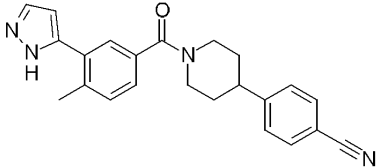
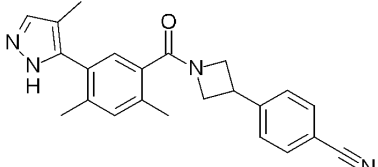
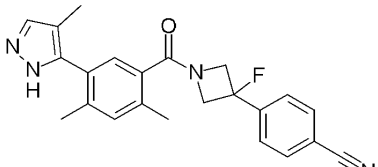
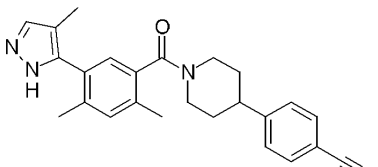
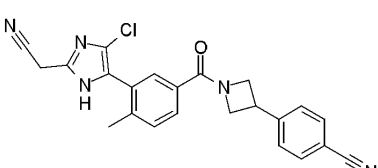
[2176]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	135		
	136	0.026	0.052
	137	0.105	0.230
	138	0.120	0.250
	139	0.017	0.014

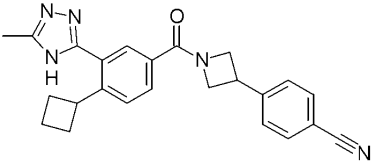
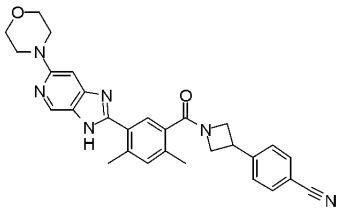
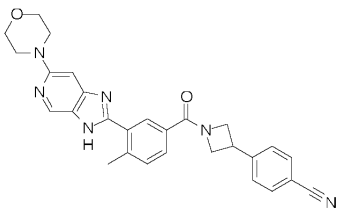
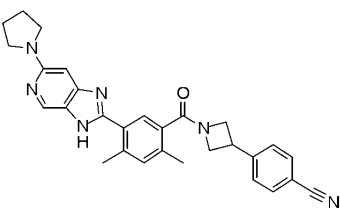
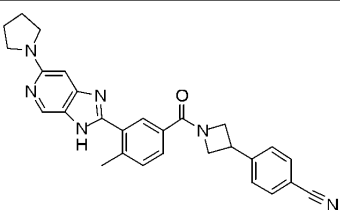
[2177]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	140	0.080	0.240
	141	0.099	0.280
	142	0.024	0.018
	143	0.018	0.002
	144	0.020	0.003

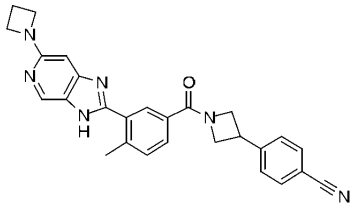
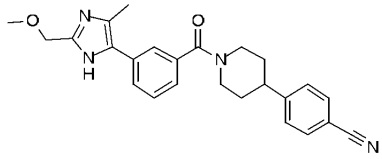
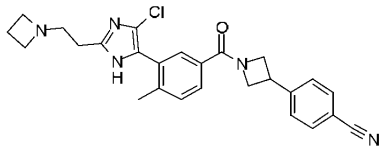
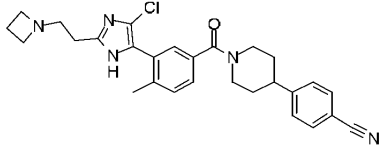
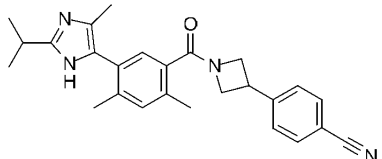
[2178]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	145	2.170	20.000
	146	0.062	0.017
	147	0.120	
	148	0.084	
	149	0.021	

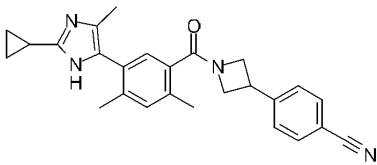
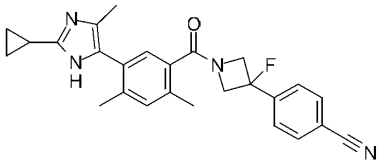
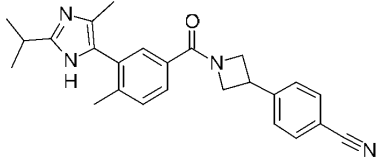
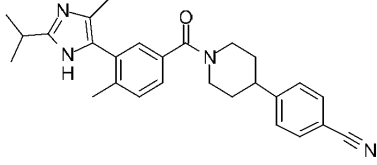
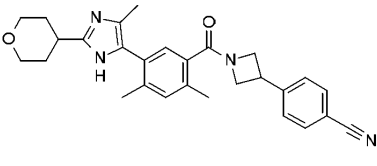
[2179]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	150	0.097	
	151	0.057	0.026
	152	0.290	0.380
	153	0.036	0.032
	154	0.094	0.380

[2180]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	155	0.590	
	156	1.495	
	157	0.210	0.056
	158		0.028
	159	0.021	0.016

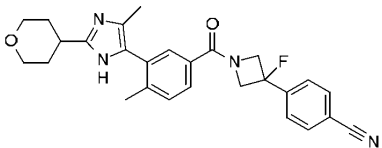
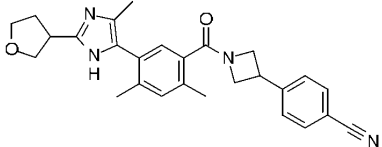
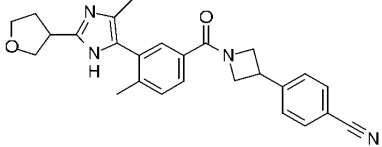
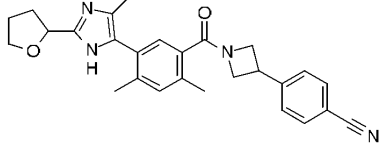
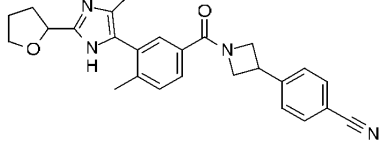
[2181]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	160	0.017	0.007
	161	0.026	0.034
	162	0.019	0.006
	163	0.037	0.027
	164	0.019	0.002

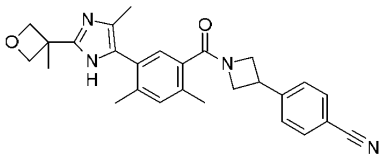
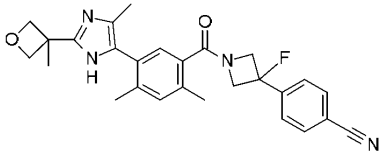
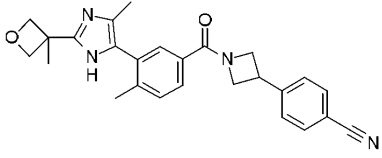
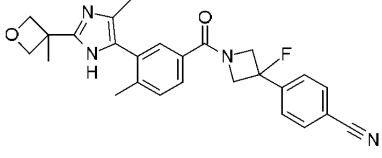
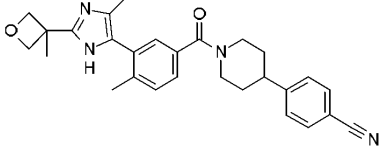
[2182]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	165	0.038	0.018
	166	0.040	0.016
	167	0.061	0.025
	168	0.011	0.002
	169	0.035	0.010

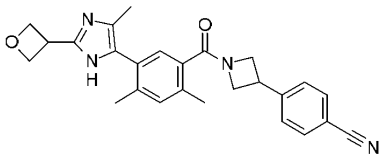
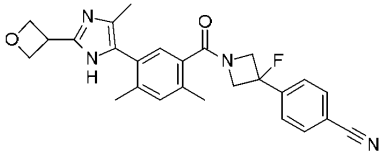
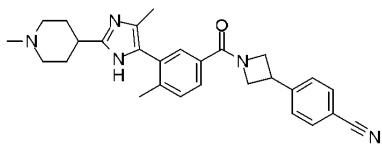
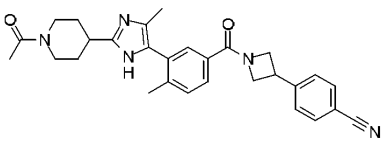
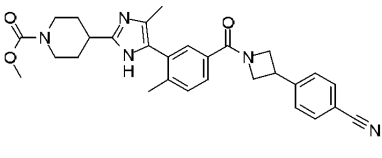
[2183]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	170	0.040	
	171	0.021	0.005
	172	0.011	0.001
	173	0.035	0.018
	174	0.037	0.011

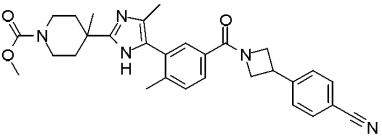
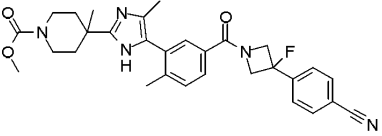
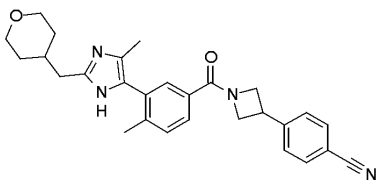
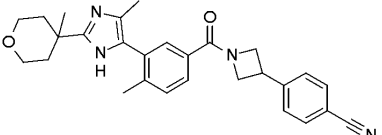
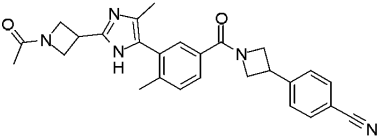
[2184]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	175	0.020	0.006
	176	0.024	0.016
	177	0.011	0.001
	178	0.027	0.006
	179	0.025	0.013

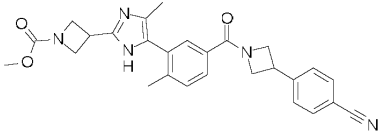
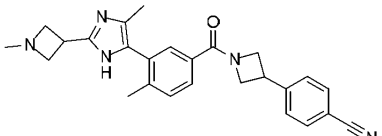
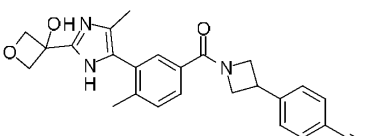
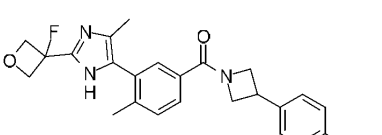
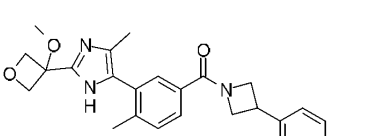
[2185]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	180	0.034	0.007
	181	0.068	0.021
	182	0.038	0.079
	183	0.029	
	184	0.009	0.002

[2186]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	185	0.033	
	186	0.066	0.025
	187	0.063	
	188	0.052	0.007
	189	0.020	0.045

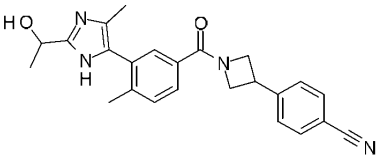
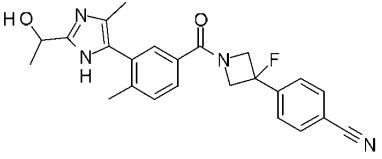
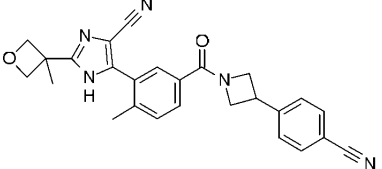
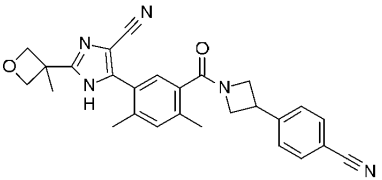
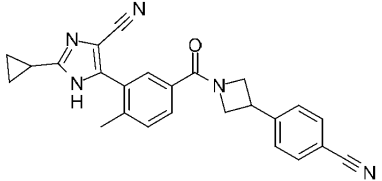
[2187]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	190	0.008	
	191	0.065	0.150
	192	0.024	0.010
	193	0.065	0.370
	194	0.025	0.004

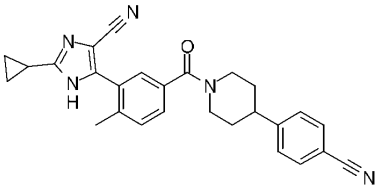
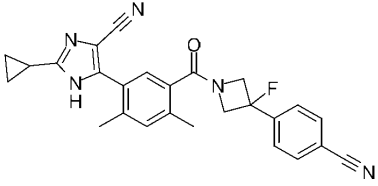
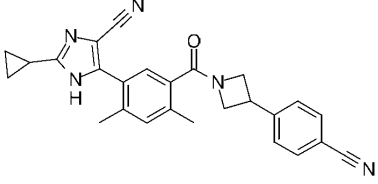
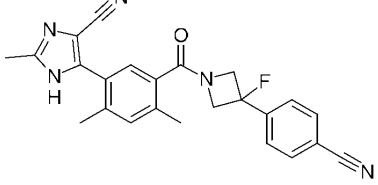
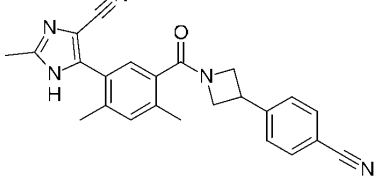
[2188]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	195	0.013	0.004
	196	0.015	
	197	0.870	0.730
	198	0.054	0.018
	199	0.110	0.024

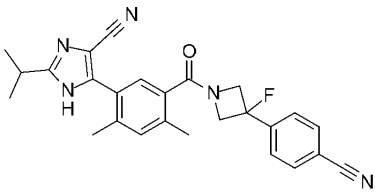
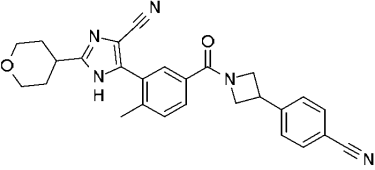
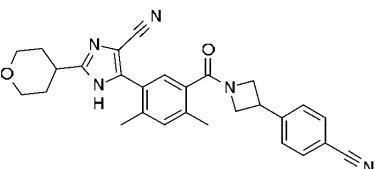
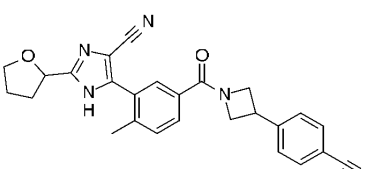
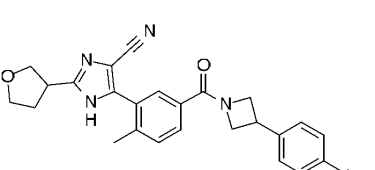
[2189]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	200	0.027	0.019
	201	0.130	0.054
	202	0.020	0.012
	203	0.035	0.021
	204	0.010	0.005

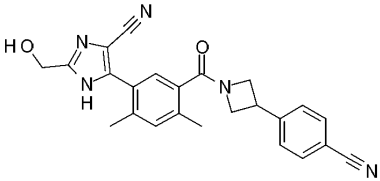
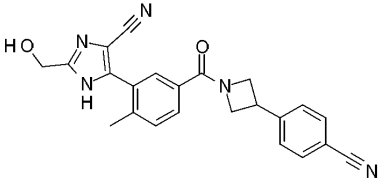
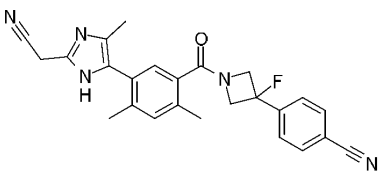
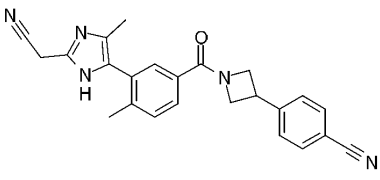
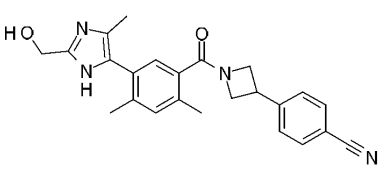
[2190]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	205	0.016	0.009
	206	0.024	0.026
	207	0.035	0.012
	208	0.036	0.025
	209	0.024	0.005

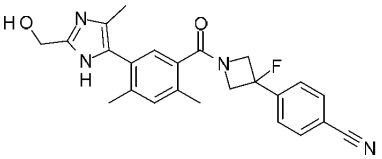
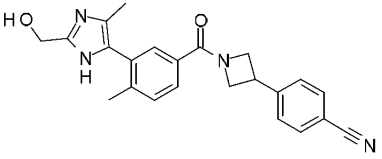
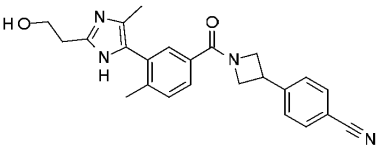
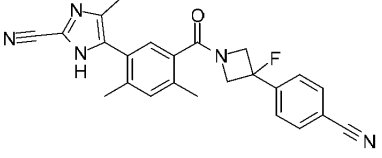
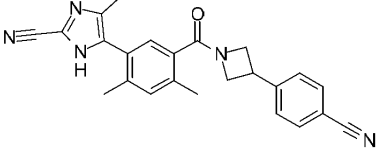
[2191]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	210	0.020	0.017
	211	0.011	0.006
	212	0.018	0.013
	213	0.065	0.051
	214	0.014	0.006

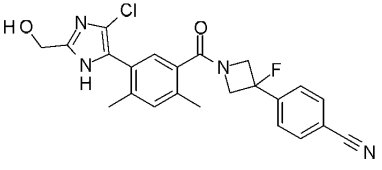
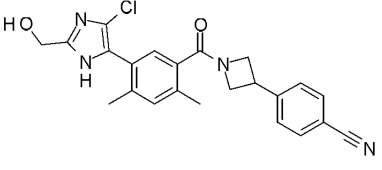
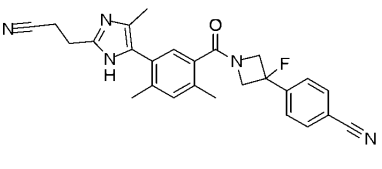
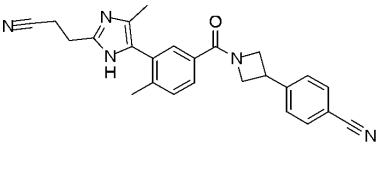
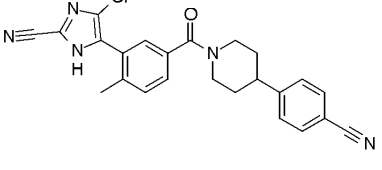
[2192]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	220	0.050	0.079
	221	0.043	0.120
	222	0.053	0.033
	223	0.023	0.015
	224	0.031	0.038

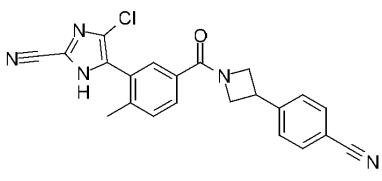
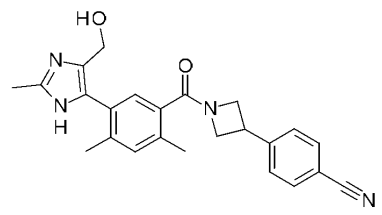
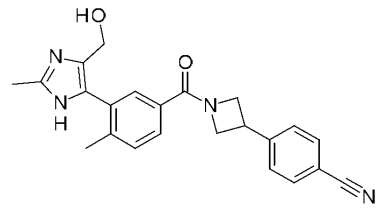
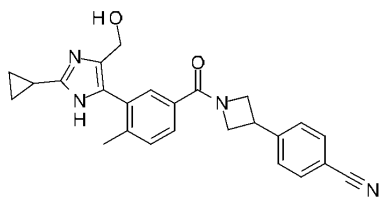
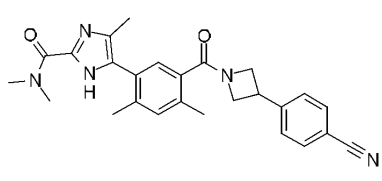
[2194]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	225	0.059	0.066
	226	0.088	0.070
	227	0.012	0.013
	228	0.027	0.022
	229	0.042	0.012

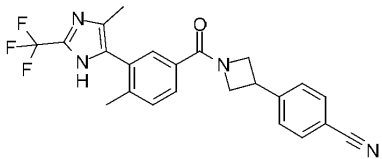
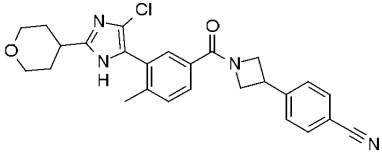
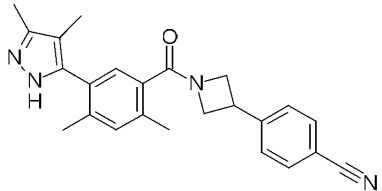
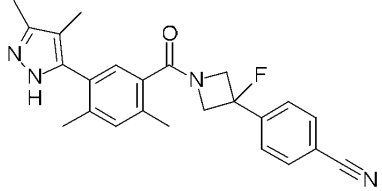
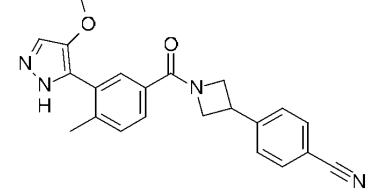
[2195]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	230	0.017	0.007
	231	0.019	0.002
	232	0.020	0.013
	233	0.011	0.002
	234	0.053	1.600

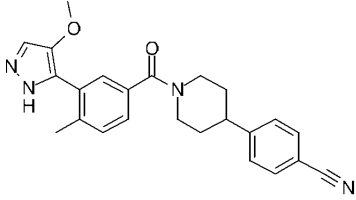
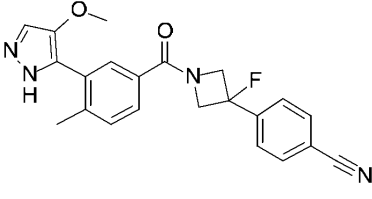
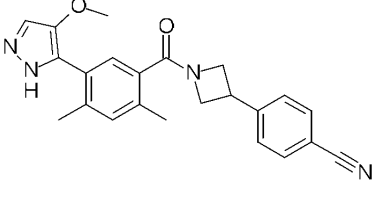
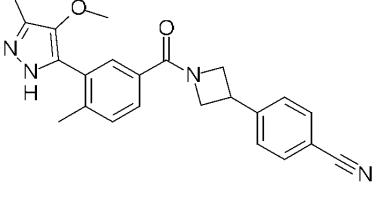
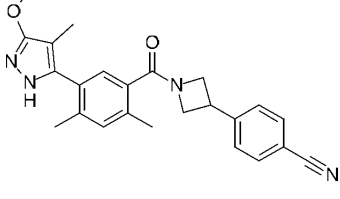
[2196]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	235	0.039	1.100
	236	0.019	0.019
	237	0.016	0.014
	238	0.010	0.001
	239	0.440	0.430

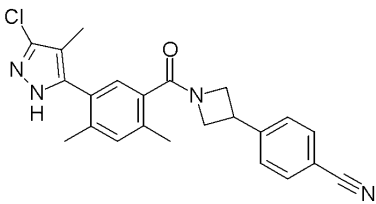
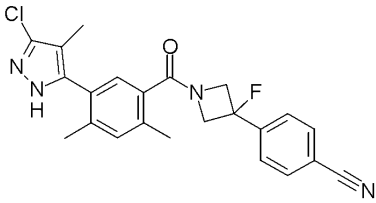
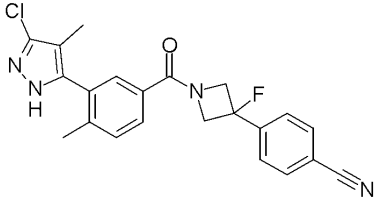
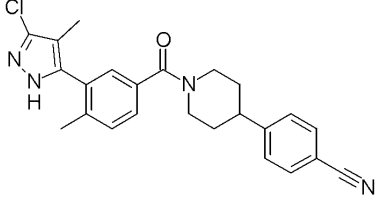
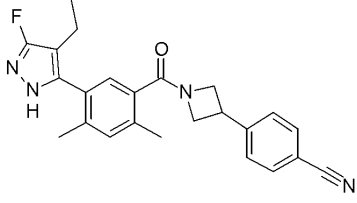
[2197]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	240	0.053	0.032
	241	0.009	0.000
	242	0.060	0.069
	243	0.170	0.450
	244	0.150	0.120

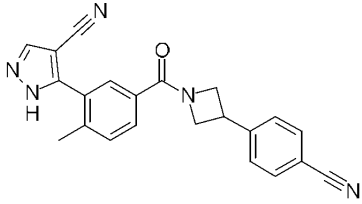
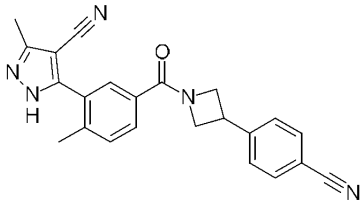
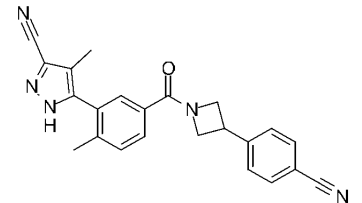
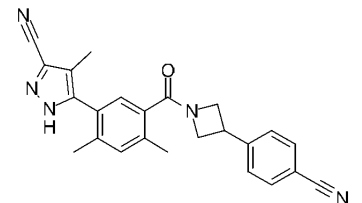
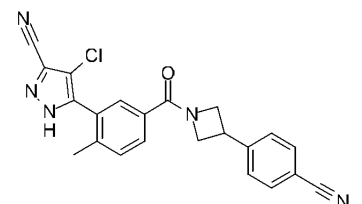
[2198]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	245	0.109	
	246	0.340	0.740
	247	0.110	
	248	0.075	0.077
	249	0.043	0.026

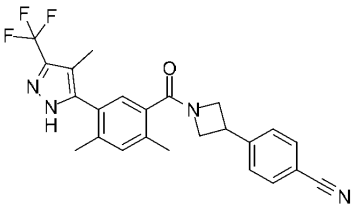
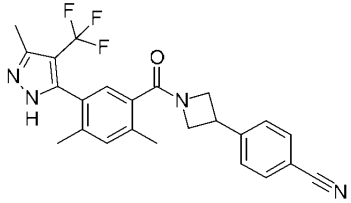
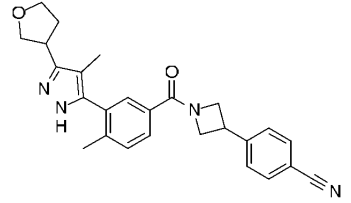
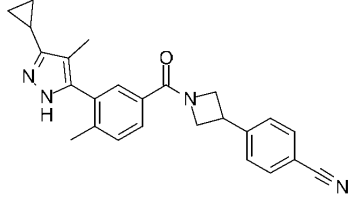
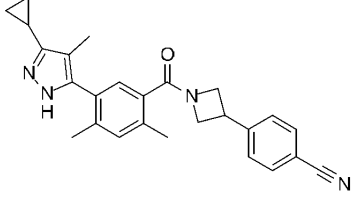
[2199]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	250	0.051	0.075
	251	0.178	0.340
	252	0.095	0.230
	253	0.080	0.220
	255	0.063	0.083

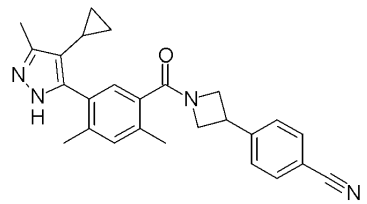
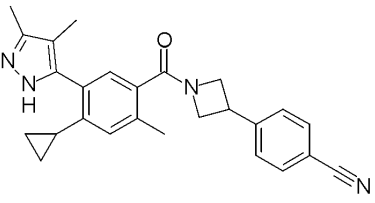
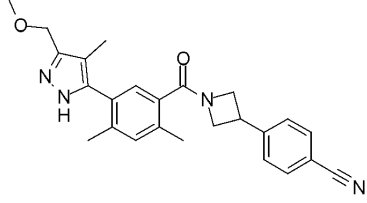
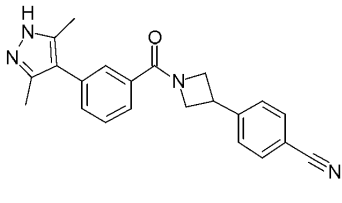
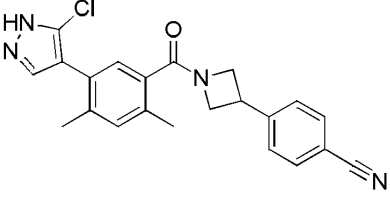
[2200]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	256	0.210	
	257	0.440	0.660
	258	0.058	
	259	0.140	0.082
	260	0.067	0.250

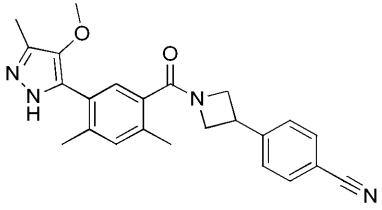
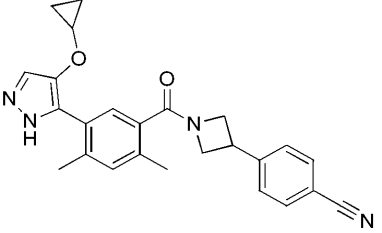
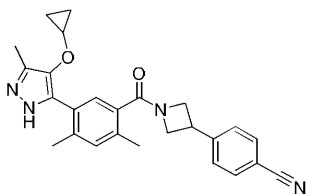
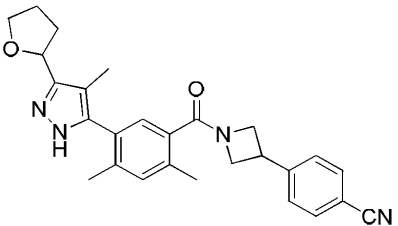
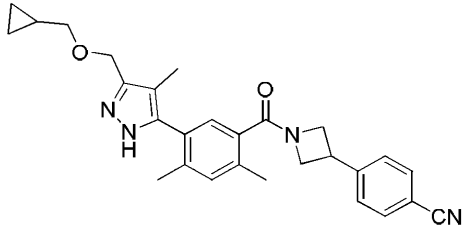
[2201]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	261	0.190	0.170
	262	0.140	0.190
	263	0.094	0.067
	264	0.056	0.088
	265	0.110	

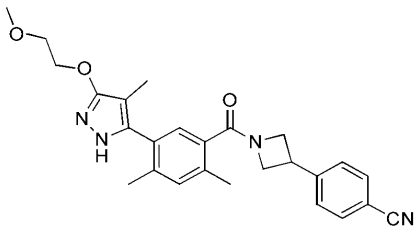
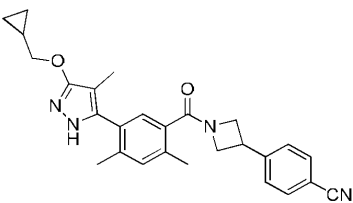
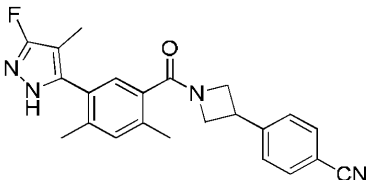
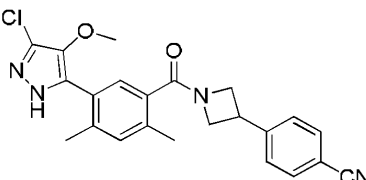
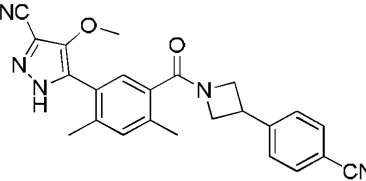
[2202]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	266	0.200	0.260
	267	0.100	0.150
	268	0.059	0.029
	269	50.000	
	270		

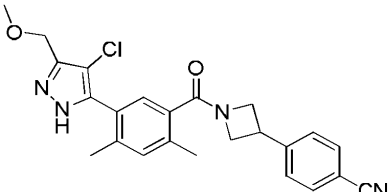
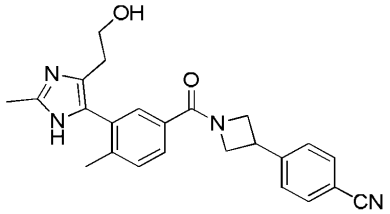
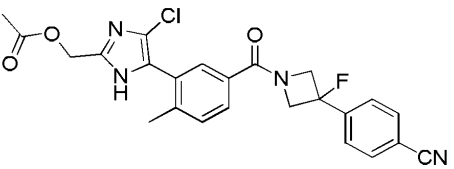
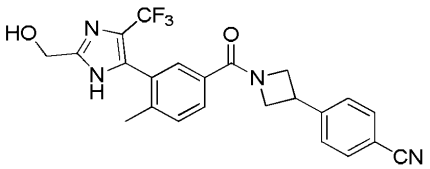
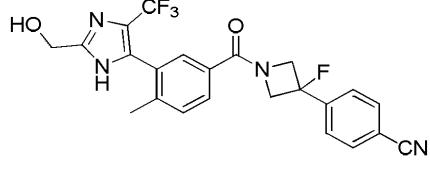
[2203]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	271		
	272		
	273		
	274	0.051	0.016
	275	0.057	0.038

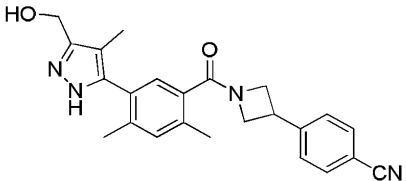
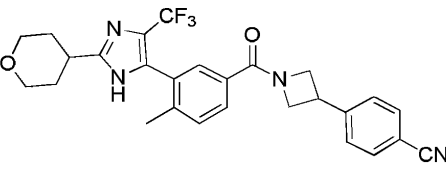
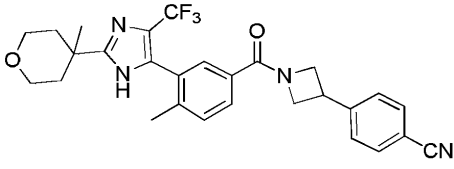
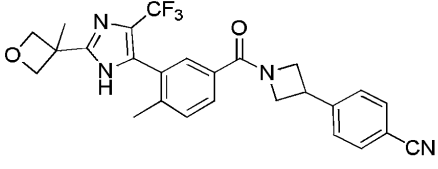
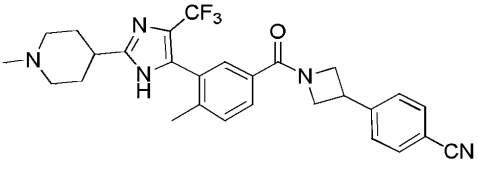
[2204]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	276	50	20
	277	50	20
	278		
	279	0.11	0.039
	280	0.089	0.15

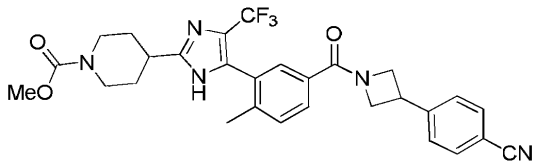
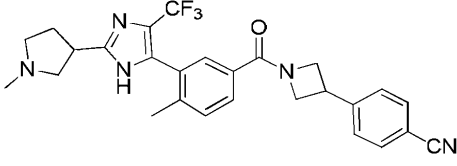
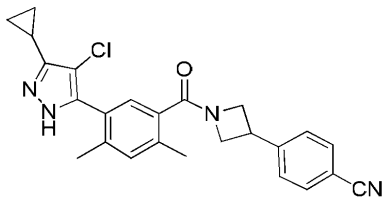
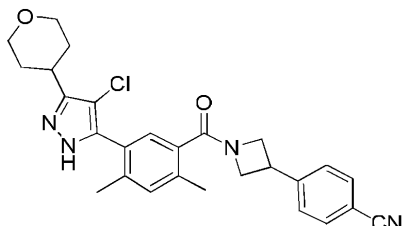
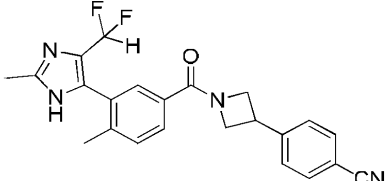
[2205]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	281	0.072	0.021
	282	0.091	0.15
	283	0.064	0.082
	284	0.044	0.01
	285	0.048	0.027

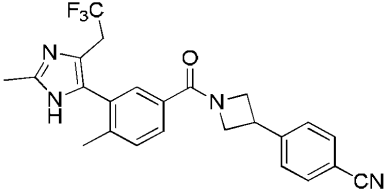
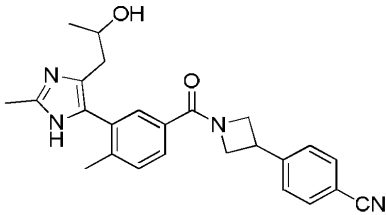
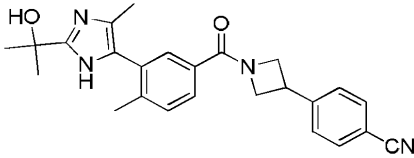
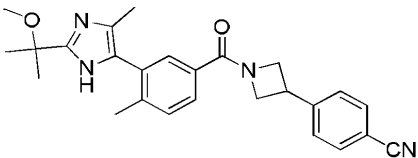
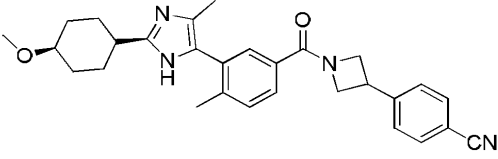
[2206]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	286	0.061	0.027
	287	0.029	0.003
	288	0.026	0.01
	289	0.018	0.01
	290	0.021	0.029

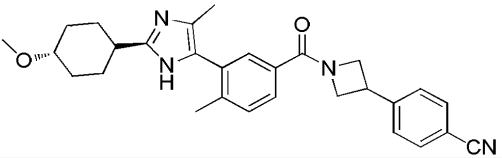
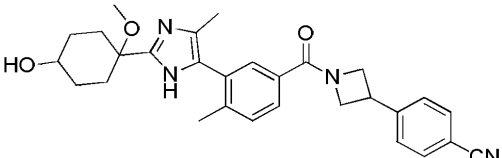
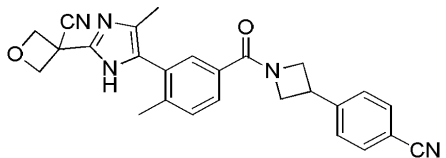
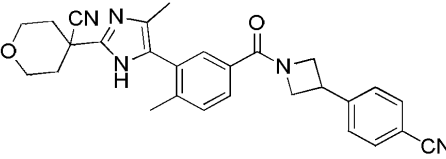
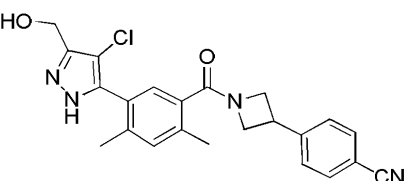
[2207]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	291	0.02	0.003
	292	0.044	0.033
	293	0.064	0.12
	294	0.049	0.041
	295	0.031	0.037

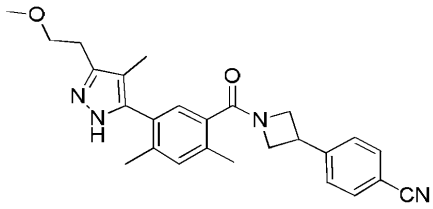
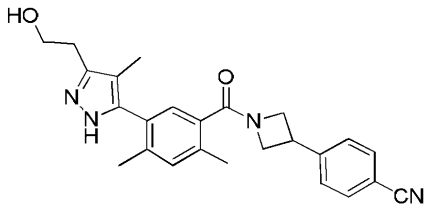
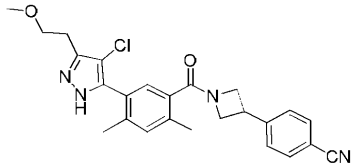
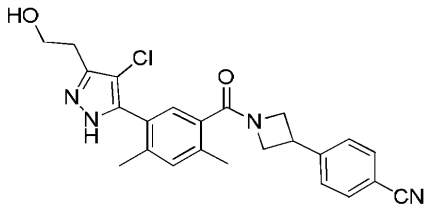
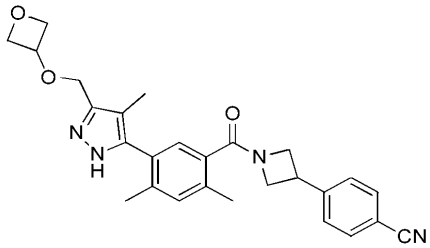
[2208]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	296	0.024	
	297		
	298		
	299		
	300A	0.026	0.007

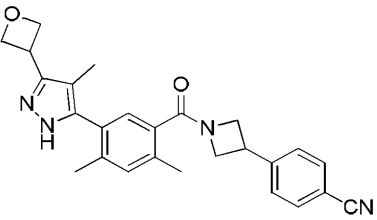
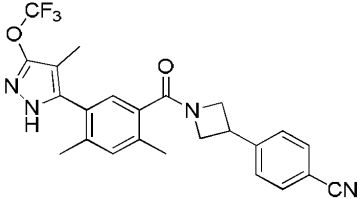
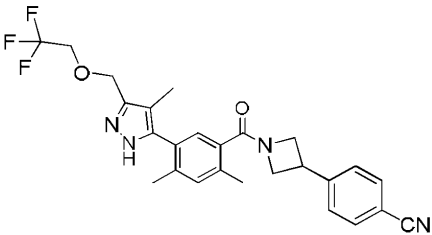
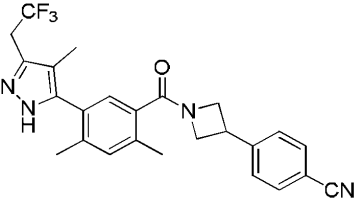
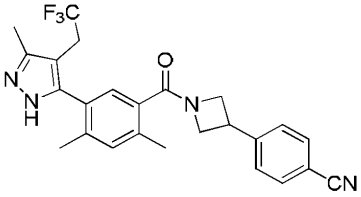
[2209]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	300B	0.024	0.003
	301		
	302		
	303		
	304	0.021	

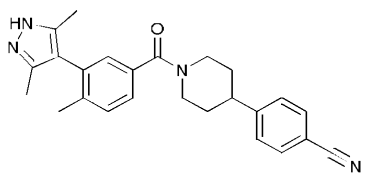
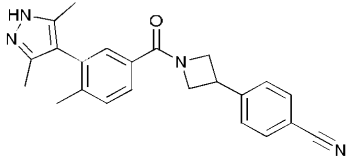
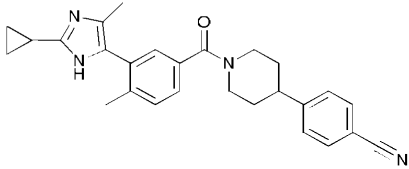
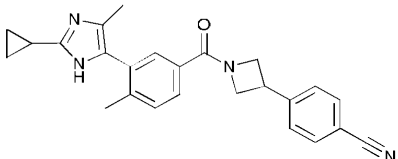
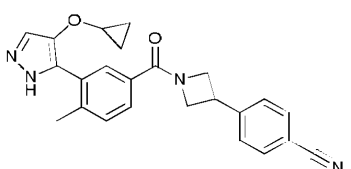
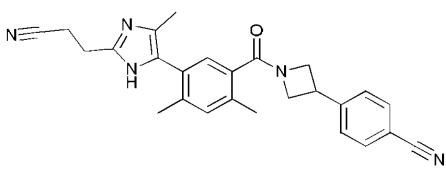
[2210]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	305	0.078	0.077
	306		
	307	0.056	
	308		
	309	0.037	

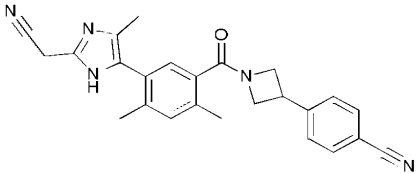
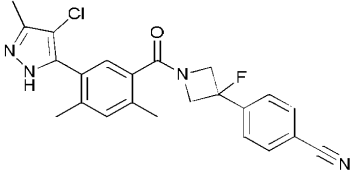
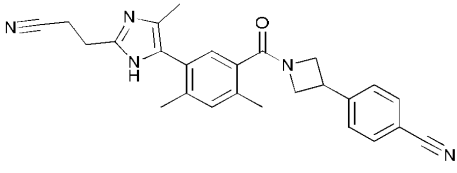
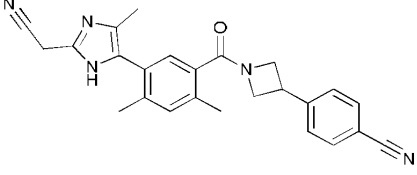
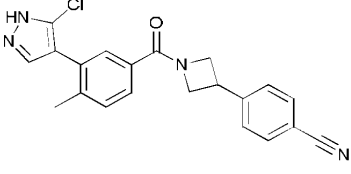
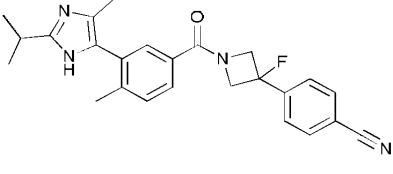
[2211]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	310		
	311		
	312	0.037	
	313	0.1	
	314	0.46	

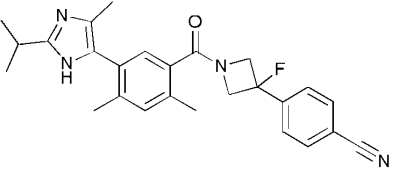
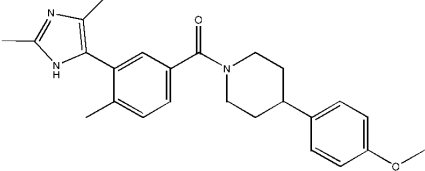
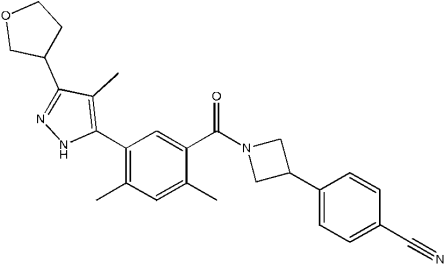
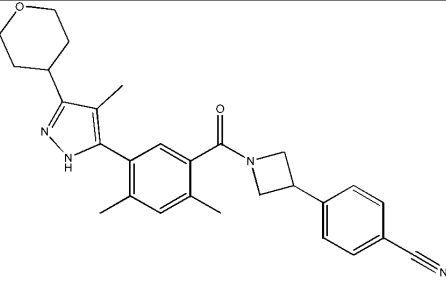
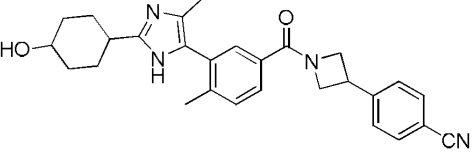
[2212]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	315		
	316		
	317		
	318		
	320		
	321		

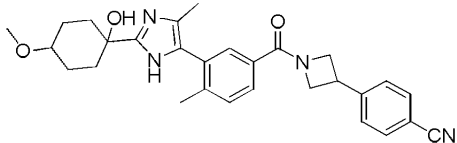
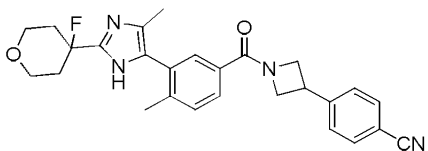
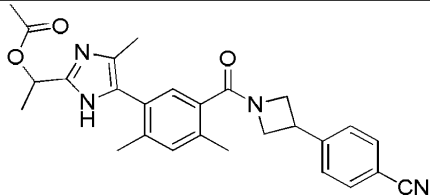
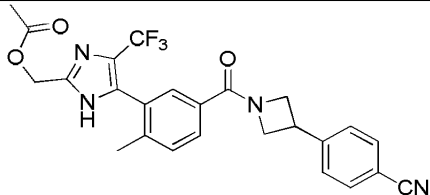
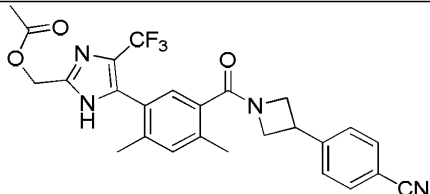
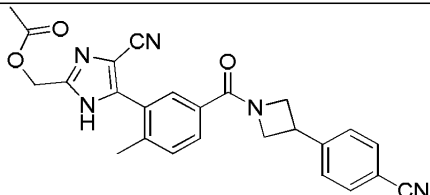
[2213]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	322		
	323		
	324		
	325		
	326		
	327		

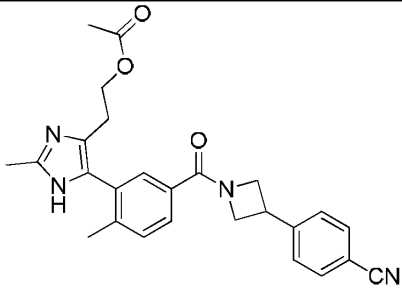
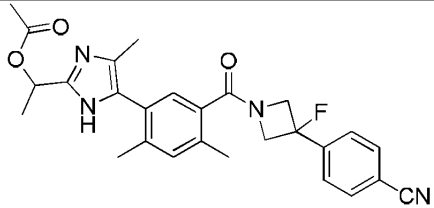
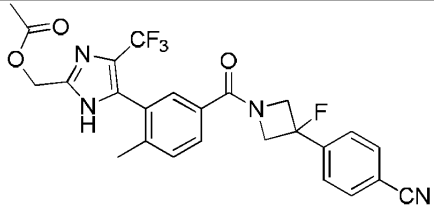
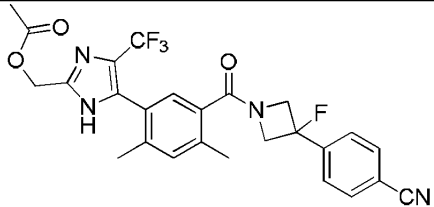
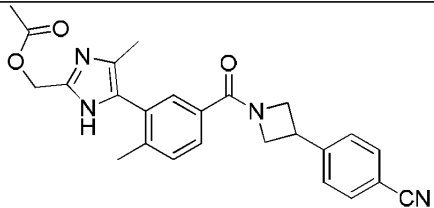
[2214]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	328		
	329	0.089	
	330	0.1	0.028
	331	0.11	0.021
	332	0.01	

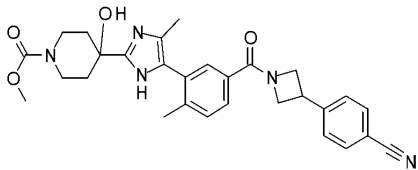
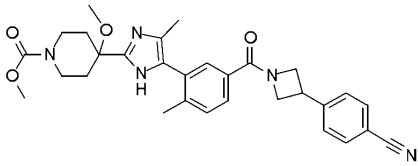
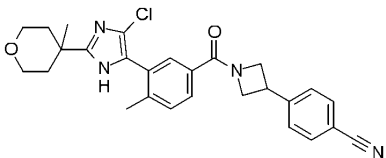
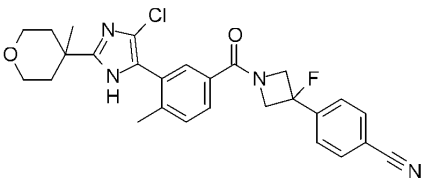
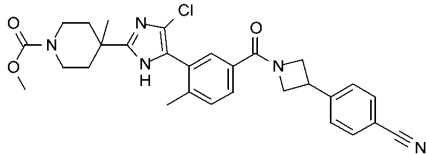
[2215]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	333		
	334		
	335		
	336		
	337		
	338		

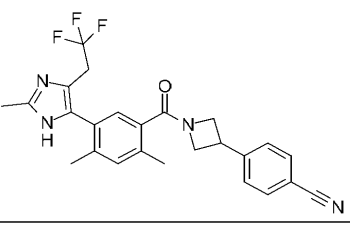
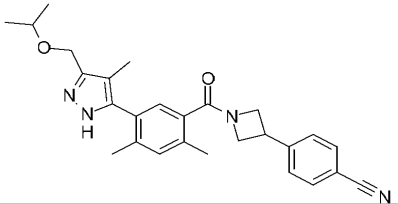
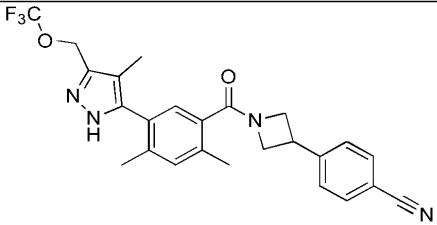
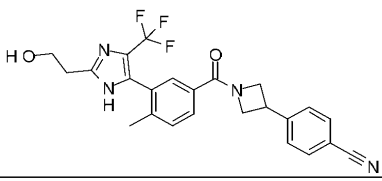
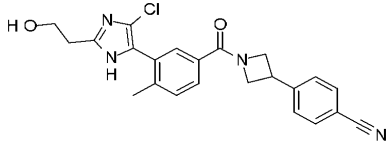
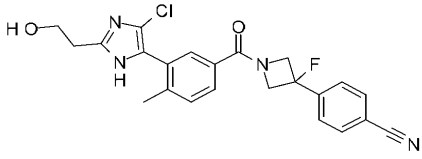
[2216]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	339		
	340		
	341		
	342		
	343		

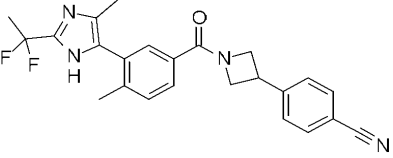
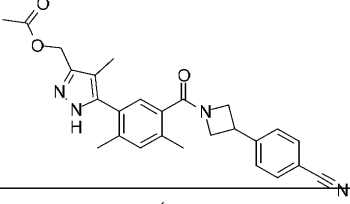
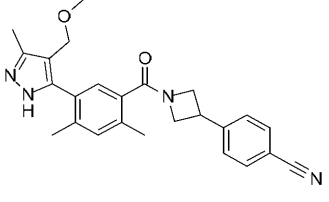
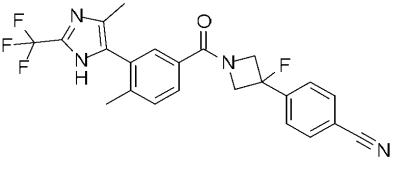
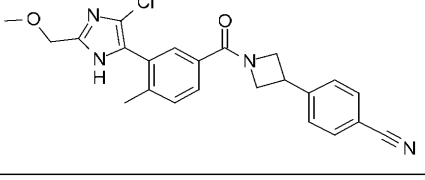
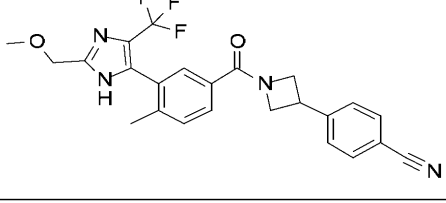
[2217]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	344	0.024	0.013
	345	0.035	0.006
	346	0.018	0.0001
	347	0.016	0.005
	348	0.014	0.002

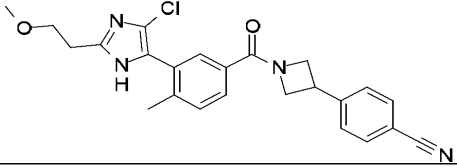
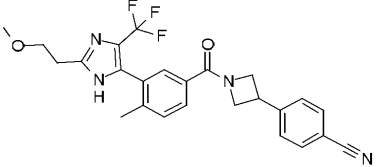
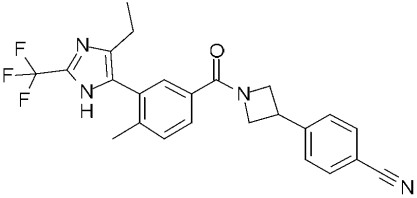
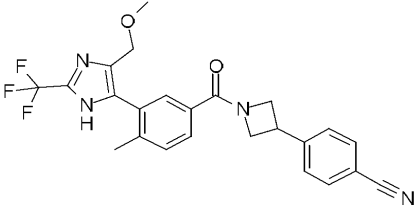
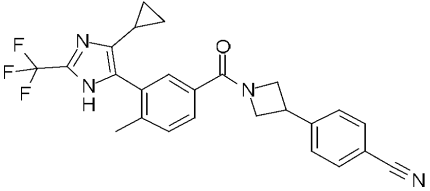
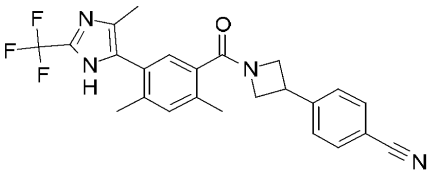
[2218]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	349	0.019	
	350	0.055	
	351		
	352	0.011	
	353	0.009	
	354	0.018	

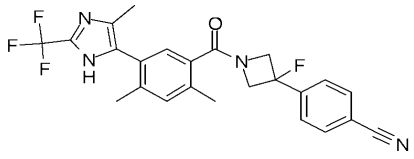
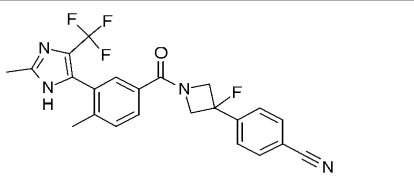
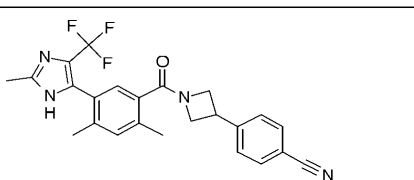
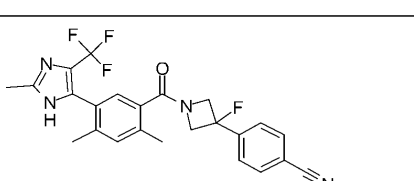
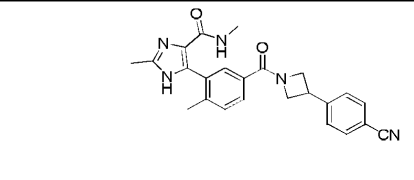
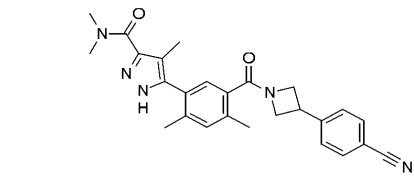
[2219]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	355	0.082	
	356	0.851	
	357	0.087	
	358	0.110	
	359	0.014	
	360	0.012	

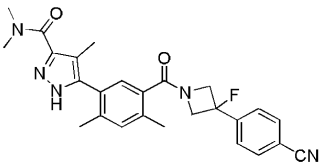
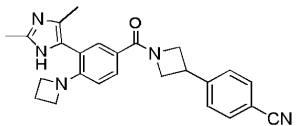
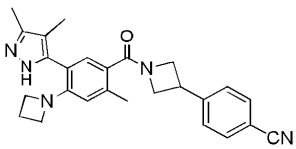
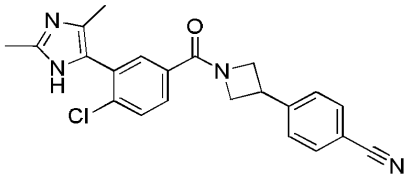
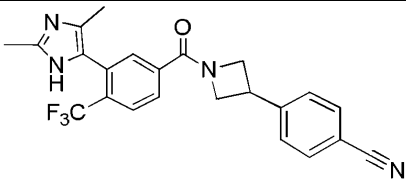
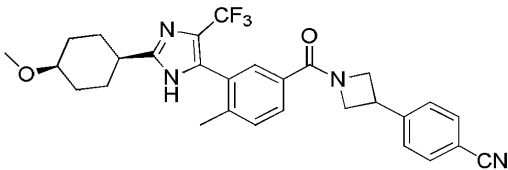
[2220]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	361	0.013	
	362	0.011	
	363	0.021	
	364	0.040	
	365	0.023	
	366	0.022	

[2221]

구조	Cpd	Hu FASN IC50 (μM)	HCV GT1b EC50 (μM)
	367	0.040	
	368	0.012	
	369	0.014	
	370	0.012	
	371	0.82	
	374	0.024	

[2222]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	375		
	376	0.029	
	377	0.029	
	378	0.072	
	379	0.059	
	380	0.013	

[2223]

구조	Cpd	Hu FASN IC ₅₀ (μM)	HCV GT1b EC ₅₀ (μM)
	381	0.009	
	382	0.018	
	383	0.024	
	384	0.012	
	385	0.04	

[2224]

[2225]

본 발명의 바람직한 측면이 본원에 나타나고 기재되더라도, 그와 같은 측면은 단지 예로써 제공됨이 당해분야의 숙련가에게 명백할 것이다. 이하 수많은 변화, 변경 및 치환이 본 발명으로부터 벗어나지 않으면서 당해분야의 숙련가에게 발견될 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 측면에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 이용될 수 있음이 이해되어야 한다. 하기 청구항은 본 발명의 범위를 한정하며 이들 청구항의 범위 내의 방법 및 구조 및 그것의 등가물은 이에 의해 포괄되는 것으로 의도된다.

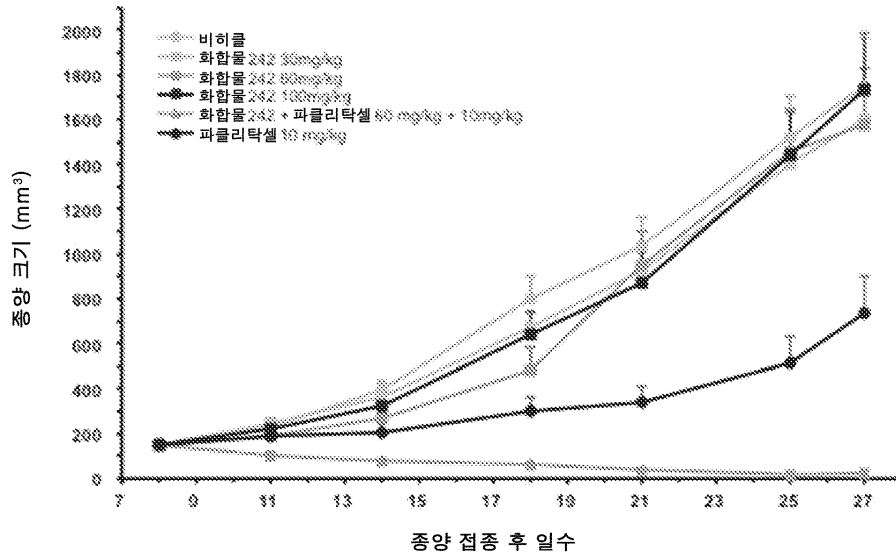
[2226]

본 명세서에 인용된 모든 공보 및 특허 출원은 마치 각각의 개별적인 공보 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참고로 편입되는 것으로 지시되는 것처럼 본원에 참고로 편입된다.

도면

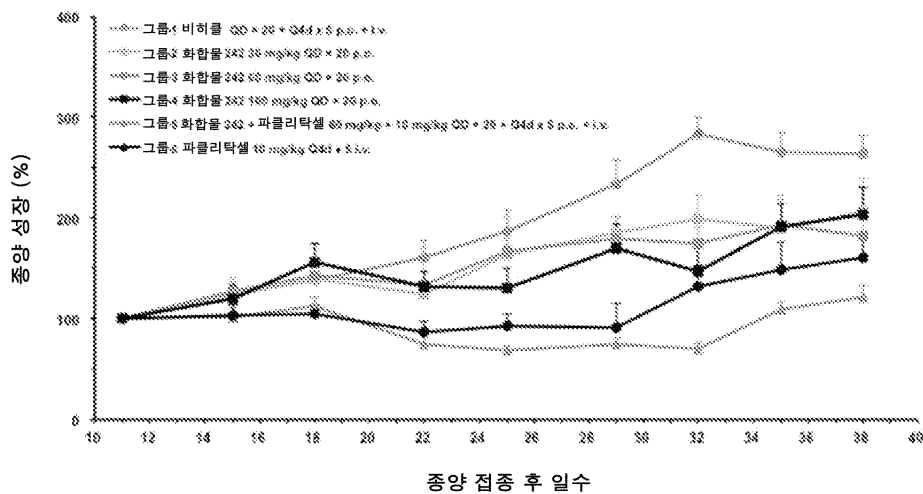
도면1

CALU-6 종양 성장 억제



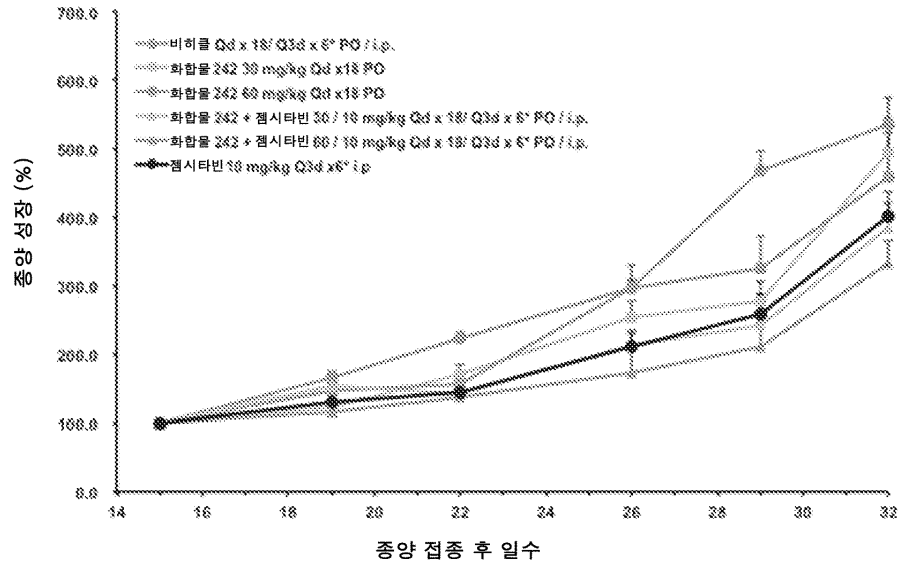
도면2

OVCAR-8 종양 성장 억제



도면3

PANC-1 종양 성장 억제



도면4

COLO-205 종양 성장 억제

