(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0063881
(43) 공개일자 2024년05월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 277/62 (2006.01) *A61K 31/496* (2024.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) *C07D 235/14* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 277/62 (2013.01)
A61K 31/496 (2024.01)
(21) 출원번호 10-2024-7006999
(22) 출원일자(국제) 2022년07월28일
심사청구일자 2024년02월29일
(85) 번역문제출일자 2024년02월29일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/071231
(87) 국제공개번호 WO 2023/006893
국제공개일자 2023년02월02일
(30) 우선권주장
63/227,552 2021년07월30일 미국(US)
63/227,555 2021년07월30일 미국(US)

(71) 출원인
콘포 테라퓨틱스 엔.브이.
벨기에 9052 겐트-츠바이나르데 테크놀로지파크 30
(72) 발명자
드 블릭, 앤
벨기에 9112 시나이 블리샤우워스스트라트 74
메넷, 크리스틸 잔 마리
벨기에 1060 브뤼셀 뤼 드 로잔 7
(74) 대리인
장덕순, 김영

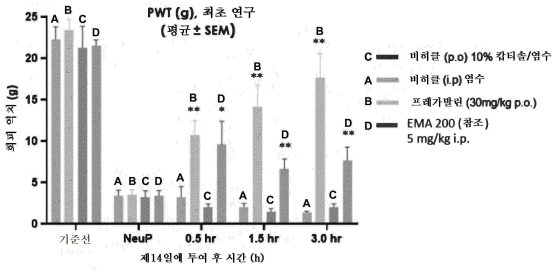
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 **통증, 특히 신경병증성 통증, 및/또는 AT2R 및/또는 AT2R 매개 신호전달과 연관된 다른 질환 또는 장애의 치료를 위한 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 통증, 특히 만성 통증, 예컨대 신경병증성 통증, 및/또는 AT2R 및/또는 AT2R-매개 신호전달과 연관된 다른 질환 또는 장애의 예방, 치료 및/또는 관리에 사용될 수 있는 화합물에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61P 25/04 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
C07D 235/14 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)
C07D 417/12 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)
C07D 487/04 (2022.08)

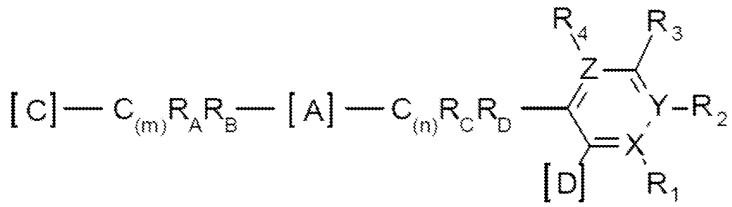
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물:

화학식 I:



여기서:

- [C]는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (바람직하게는 모노시클릭 또는 비시클릭) 방향족 고리계이고, 단: (i) 방향족 고리계는 적어도 1개의 방향족 고리를 함유하고; (ii) 방향족 고리계는 상기 적어도 1개의 방향족 고리에 존재하는 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물의 나머지에 (즉, 직접 공유 결합을 통해 또는 알킬렌 연결기 $-C_{(m)}R_AR_B-$가 존재하는 경우 상기 알킬렌 연결기를 통해) 연결되고; (iii) 상기 적어도 1개의 방향족 고리 (즉, 화학식 I의 화합물의 나머지가 연결된 탄소 원자를 함유하는 방향족 고리)는 바람직하게는 적어도 1개 (예컨대, 1 또는 2개)의 헤테로-원자(들)를 함유하고, 헤테로-원자 (존재하는 경우)는 바람직하게는 각각 독립적으로 및 적합하게는 N, S 및 O로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 헤테로-원자 (존재하는 경우) 중 적어도 1개는 질소 원자이고; [C]로 나타내어진 방향족 고리계는 바람직하게는 화학식 VII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 바람직하게는 화학식 LIX 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 더 바람직하게는 화학식 LXXIII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터 선택된 방향족 고리 또는 고리계이고;

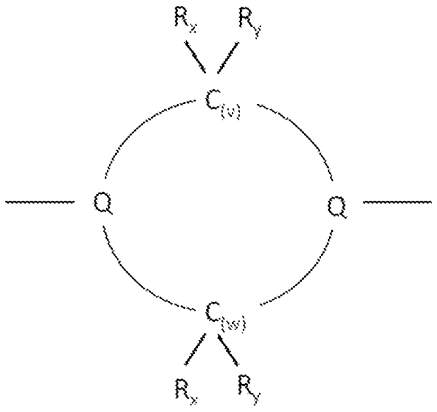
- m은 1 또는 0이고, n은 1 또는 0이고, 단 m 및 n의 합은 2, 1 또는 0이고, 바람직하게는 1 또는 0이고 (m = 0인 경우, R_A 및 R_B는 존재하지 않을 것이고, n = 0인 경우, R_C 및 R_D는 존재하지 않을 것으로 이해됨), m은 바람직하게는 1이고, n은 바람직하게는 0이고;

- 각각의 R_A, R_B, R_C 및 R_D는 존재하는 경우 독립적으로 수소, 메틸 및/또는 트리플루오로메틸로부터 선택되거나, 또는 여기서 R_A + R_B는 존재하는 경우 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 (C=O) 기를 형성하거나; 또는 R_C + R_D는 존재하는 경우 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 (C=O) 기를 형성하고 (다시 말해서, 여기서 R_A+R_B는 함께 단일 산소 원자에 의해 대체되어 상기 산소 원자가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 기를 형성하거나, 또는 여기서 R_C+R_D는 존재하는 경우 함께 단일 산소 원자에 의해 대체되어 상기 산소 원자가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 기를 형성함), 바람직하게는 각각 수소 원자이고;

- [A]는

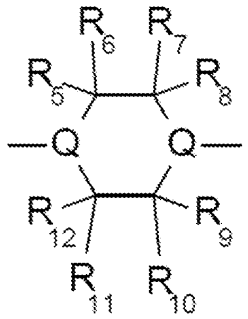
하기 도식 C에 의해 개략적으로 나타내어진 바와 같은 고리계; 특히 하기 도식 D에 의해 개략적으로 나타내어진 바와 같은 고리계이거나:

도식 C:



(여기서 각각의 원자 Q는 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고 (바람직하게는 적어도 1개의 원자 Q가 질소 원자이고, 보다 바람직하게는 원자 Q 둘 다가 질소 원자임), v는 1 내지 4 (즉, 1, 2, 3 또는 4)의 정수이고, w는 1 내지 4 (즉, 1, 2, 3 또는 4)의 정수이고, 단 (v+w)의 합은 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 (바람직하게는 3, 4 또는 5이고, 보다 바람직하게는 v 및 w 둘 다 2임)이고, 차이값 (v-w)는 1, 0 또는 -1이고, 존재하는 각각의 R_x 및 존재하는 각각의 R_y는 바람직하게는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 선택됨)

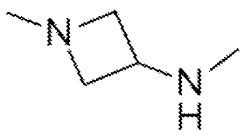
도식 D:



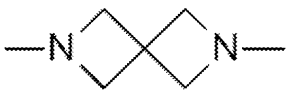
(여기서 각각의 원자 Q는 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고 (바람직하게는 적어도 1개의 원자 Q가 질소 원자이고, 보다 바람직하게는 원자 Q 둘 다가 질소 원자임), 각각의 R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} 및 R_{12}는 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨);

또는 다르게는 하기 화학식 XCIX 또는 C의 고리계이고:

화학식 XCIX:



화학식 C:



(여기서 상기 화학식 XCIX 또는 화학식 C의 고리계는 존재하는 경우 각각 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 적합한 치환기로 임의로 적

합하게 치환될 수 있음);

- [D]에 의해 나타내어진 산성 치환기는 카르복실산 (-COOH) 기, 아실술폰아미드 기 (예컨대, 화학식 $CONHSO_2R$ 또는 SO_2NHCOR의 아실술폰아미드 기, 여기서 R은 $-C_1-C_8$ 알킬, $CH_2(C_1-C_8$ 시클로알킬), CH_2(1-6개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴), C_1-C_8 알콕시 또는 C_1-C_8 아민임), 테트라졸 기 또는 테트라졸 기의 생동배체 (본원에 정의된 바와 같음)인 기 (예컨대, 예를 들어 및 비제한적으로, 4H-1,2,4-옥사디아졸-5-온 기)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 테트라졸 또는 그의 생동배체, 가장 바람직하게는 테트라졸이고;

- X 및 Y는 각각 질소 원자 또는 탄소 원자이고, 단 X 및 Y는 둘 다 탄소 원자이거나 또는 X 또는 Y 중 1개만이 질소 원자이고 (X 및 Y 중 다른 것은 탄소 원자임);

- Z는 질소 원자 또는 탄소 원자이고;

- R_1은 존재하는 경우 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_3 또는 C_4 시클로알킬, CF_3, C_1-C_8 알콕시, 아민 ($-NH_2$) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- R_2는 존재하는 경우 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 시클로알킬, 아민 ($-NH_2$) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- R_3은 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_{1-8} 알킬 (예를 들어, sec-부틸 및 특히 이소-부틸), 예컨대 플루오르-치환된 메틸 기 (예를 들어, 트리플루오로메틸 및 CHF_2), C_1-C_8 알콕시, $-O-CF_3$, 메톡시에틸옥시 ($-O-(CH_2)_2-O-CH_3$) 또는 디플루오로에톡시 ($-O-CH_2-CHF_2$), 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로폭시, 시클로부톡시 또는 시클로펜톡시), $-CH_2$-시클로알킬, $-O-CH_2$-시클로알킬, -O-시클로알킬, -NH-시클로알킬, $-N(C_1-C_3)$-시클로알킬, -NH-헤테로알킬, $-N(C_1-C_3)$-헤테로알킬, 헤테로시클릴 (예를 들어, 옥시란), $-CH_2$-헤테로시클릴, $-O-CH_2$-헤테로시클릴 (예를 들어, $-O-CH_2$-옥시란), -O-헤테로시클릴, -NH-헤테로시클릴, $-N(C_1-C_3)$-헤테로시클릴, 비닐 또는 메틸-치환된 비닐 (예를 들어, $-CH=CHCH_3$, $-CH=C(CH_3)_2$ 또는 $-CH=CH_2$), 또는 알릴 또는 메틸-치환된 알릴 (예를 들어, $-CH_2CH=CH_2$), 이소부테닐 또는 메틸 치환된 이소부테닐 (예를 들어, $=C(CH_3)_2$) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고; 가장 바람직하게는 이소부틸이고;

- R_4는 존재하는 경우 H 또는 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

단:

- X, Y 및 Z는 생성된 고리 구조가 방향족 고리 (즉, 평면 공액 고리)를 형성하도록 (즉, 각각 탄소 원자 또는 질소 원자로부터) 선택되고;

추가로 단:

- X가 질소 원자인 경우, R_1은 존재하지 않고;

추가로 단:

- Y가 질소 원자인 경우, R_2는 존재하지 않고;

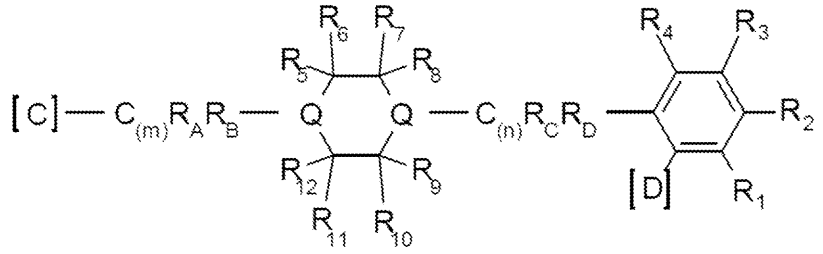
추가로 단:

- Z가 질소 원자인 경우, R_4는 존재하지 않는다.

청구항 2

하기 화학식 V의 화합물:

화학식 V:



여기서:

- [C]는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (바람직하게는 모노시클릭 또는 비시클릭) 방향족 고리계이고, 단: (i) 방향족 고리계는 적어도 1개의 방향족 고리를 함유하고; (ii) 방향족 고리계는 상기 적어도 1개의 방향족 고리에 존재하는 탄소 원자를 통해 화학식 V의 화합물의 나머지에 (즉, 직접 공유 결합을 통해 또는 알킬렌 연결기 $-C_{(m)}R_AR_B-$가 존재하는 경우 상기 알킬렌 연결기를 통해) 연결되고; (iii) 상기 적어도 1개의 방향족 고리 (즉, 화학식 V의 화합물의 나머지가 연결되는 탄소 원자를 함유하는 방향족 고리)는 바람직하게는 적어도 1개 (예컨대, 1 또는 2개)의 헤테로-원자(들)를 함유하고, 헤테로-원자 (존재하는 경우)는 바람직하게는 각각 독립적으로 및 적합하게는 N, S 및 O로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 헤테로-원자 (존재하는 경우) 중 적어도 1개가 질소 원자이고; [C]로 나타내어진 방향족 고리계는 바람직하게는 화학식 VII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 바람직하게는 화학식 LIX 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 더 바람직하게는 화학식 LXXIII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터 선택된 방향족 고리 또는 고리계이고;

- m은 1 또는 0이고, n은 1 또는 0이고, 단 m 및 n의 합은 2, 1 또는 0이고, 바람직하게는 1 또는 0이고 (m = 0인 경우, R_A 및 R_B는 존재하지 않을 것이고, n = 0인 경우, R_C 및 R_D는 존재하지 않을 것으로 이해됨), m은 바람직하게는 1이고, n은 바람직하게는 0이고;

- 각각의 R_A, R_B, R_C 및 R_D는 존재하는 경우 독립적으로 수소, 메틸 및/또는 트리플루오로메틸로부터 선택되거나, 또는 여기서 R_A + R_B는 존재하는 경우 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 (C=O) 기를 형성하거나; 또는 R_C + R_D는 존재하는 경우 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 (C=O) 기를 형성하고 (다시 말해서, 여기서 R_A+R_B는 함께 단일 산소 원자에 의해 대체되어 상기 산소 원자가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 기를 형성하거나, 또는 여기서 R_C+R_D는 존재하는 경우 함께 단일 산소 원자에 의해 대체되어 상기 산소 원자가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 기를 형성함), 바람직하게는 각각 수소 원자이고;

- 각각의 Q는 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고, 바람직하게는 적어도 1개의 원자 Q가 질소 원자이고, 보다 바람직하게는 원자 Q 둘 다가 질소 원자이고;

- 각각의 R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} 및 R_{12}는 독립적으로 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 적합한 치환기일 수 있고;

- [D]에 의해 나타내어진 산성 치환기는 카르복실산 (-COOH) 기, 아실술폰아미드 기 (예컨대, 화학식 $CONHSO_2R$ 또는 SO_2NHCOR의 아실술폰아미드 기, 여기서 R은 $-C_1$-C_8 알킬, CH_2(C_1-C_8 시클로알킬), CH_2(1-6개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴), C_1-C_8 알콕시 또는 C_1-C_8 아민임), 테트라졸 기 또는 테트라졸 기의 생동배체 (본원에 정의된 바와 같음)인 기 (예컨대, 예를 들어 및 비제한적으로, 4H-1,2,4-옥사디아졸-5-온 기)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 테트라졸 또는 그의 생동배체, 가장 바람직하게는 테트라졸이고;

- R_1은 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_3 또는 C_4 시클로알킬, CF_3, C_1-C_8 알콕시, 아민 ($-NH_2$) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- R_2는 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 시클로알킬, 아민 (-NH_2) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

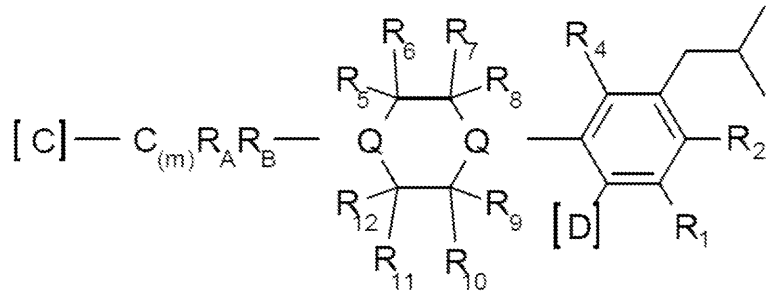
- R_3은 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-$_8$ 알킬 (예를 들어, sec-부틸 및 특히 이소-부틸), 예컨대 플루오르-치환된 메틸 기 (예를 들어, 트리플루오로메틸 및 CHF_2), C_1-C_8 알콕시, -O-CF_3, 메톡시에틸옥시 (-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3) 또는 디플루오로에톡시 (-O-CH_2-CHF_2), 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로폭시, 시클로부톡시 또는 시클로펜톡시), -CH_2-시클로알킬, -O-CH_2-시클로알킬, -O-시클로알킬, -NH-시클로알킬, -N(C_1-C_3)-시클로알킬, -NH-헤테로알킬, -N(C_1-C_3)-헤테로알킬, 헤테로시클릴 (예를 들어, 옥시란), -CH_2-헤테로시클릴, -O-CH_2-헤테로시클릴 (예를 들어, -O-CH_2-옥시란), -O-헤테로시클릴, -NH-헤테로시클릴, -N(C_1-C_3)-헤테로시클릴, 비닐 또는 메틸-치환된 비닐 (예를 들어, -CH=$CHCH_3$, -CH=$C(CH_3)_2$ 또는 -CH=CH_2), 또는 알릴 또는 메틸-치환된 알릴 (예를 들어, -CH_2CH=CH_2), 이소부테닐 또는 메틸 치환된 이소부테닐 (예를 들어, =$C(CH_3)_2$) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고; 가장 바람직하게는 이소부틸이고;

- R_4는 H 또는 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 3

하기 화학식 VI의 화합물:

화학식 VI:



여기서:

- [C]는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (바람직하게는 모노시클릭 또는 비시클릭) 방향족 고리계이고, 단: (i) 방향족 고리계는 적어도 1개의 방향족 고리를 함유하고; (ii) 방향족 고리계는 상기 적어도 1개의 방향족 고리에 존재하는 탄소 원자를 통해 화학식 VI의 화합물의 나머지에 (즉, 직접 공유 결합을 통해 또는 알킬렌 연결기 -$C_{(m)}R_AR_B$-가 존재하는 경우 상기 알킬렌 연결기를 통해) 연결되고; (iii) 상기 적어도 1개의 방향족 고리 (즉, 화학식 VI의 화합물의 나머지 부분이 연결된 탄소 원자를 함유하는 방향족 고리)는 바람직하게는 적어도 1개 (예컨대, 1 또는 2개)의 헤테로-원자(들)를 함유하고, 헤테로-원자 (존재하는 경우)는 바람직하게는 각각 독립적으로 및 적합하게는 N, S 및 O로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 헤테로-원자 (존재하는 경우) 중 적어도 1개가 질소 원자이고; [C]로 나타내어진 방향족 고리계는 바람직하게는 화학식 VII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 바람직하게는 화학식 LIX 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 더 바람직하게는 화학식 LXXIII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터 선택된 방향족 고리 또는 고리계이고;

- m은 1 또는 0이고;

- 각각의 R_A 및 R_B는 독립적으로 수소, 메틸 및/또는 트리플루오로메틸로부터 선택되거나, 또는 여기서 R_A + R_B는 존재하는 경우 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 (C=O) 기를 형성하고 (다시 말해서, 여기서 R_A+R_B는 함께 단일 산소 원자에 의해 대체되어 상기 산소 원자가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 기를 형성함); 바람직하게는 각각 수소 원자이고;

- 각각의 Q는 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고, 바람직하게는 적어도 1개의 원자 Q가 질소 원자이고,

보다 바람직하게는 원자 Q 둘 다가 질소 원자이고;

- 각각의 R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} 및 R_{12}는 독립적으로 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 적합한 치환기일 수 있고;

- [D]에 의해 나타내어진 산성 치환기는 카르복실산 (-COOH) 기, 아실술폰아미드 기 (예컨대, 화학식 $CONHSO_2R$ 또는 SO_2NHCOR의 아실술폰아미드 기, 여기서 R은 $-C_1$-C_8 알킬, CH_2(C_1-C_8 시클로알킬), CH_2(1-6개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴), C_1-C_8 알콕시 또는 C_1-C_8 아민임), 테트라졸 기 또는 테트라졸 기의 생동배체 (본원에 정의된 바와 같음)인 기 (예컨대, 예를 들어 및 비제한적으로, 4H-1,2,4-옥사디아졸-5-온 기)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 테트라졸 또는 그의 생동배체, 가장 바람직하게는 테트라졸이고;

- R_1은 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_3 또는 C_4 시클로알킬, CF_3, C_1-C_8 알콕시, 아민 ($-NH_2$) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- R_2는 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 시클로알킬, 아민 ($-NH_2$) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- R_4는 H 또는 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 4

화학식 I, V 또는 VI의 화합물, 및 임의로 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 5

통증, 특히 만성 통증, 예컨대 신경병증성 통증의 예방, 치료 및/또는 관리에서의 화학식 I, V 또는 VI의 화합물, 또는 화학식 I, V 또는 VI의 화합물을 포함하는 제약 조성물의 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 통증, 특히 만성 통증, 예컨대 신경병증성 통증, 및/또는 AT2R 및/또는 AT2R-매개 신호전달과 연관된 다른 질환 또는 장애 (본원에 추가로 기재된 바와 같음)의 예방, 치료 및/또는 관리에 사용될 수 있는 화합물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 통증은 많은 형태로 발생할 수 있고, 다양한 원인 및 근본적인 병리생리학적 메카니즘을 가질 수 있다. 통증은 자발적, 만성 또는 급성일 수 있고, 예를 들어 신체에 대한 물리적 손상 또는 잠재적 손상에 의해 유발되거나 (소위 "침해수용성 통증"), 또는 말초 신경 (즉, 뇌 및 척수를 넘어선 신경)에 대한 손상 또는 그의 질환 (이는 또한 간단히 "말초 신경병증" 또는 "신경병증"으로 지칭됨)으로 인한 통증과 같이 체성감각 신경계에 대한 손상 및/또는 그의 질환에 의해 유발될 수 있다 (소위 "신경병증성 통증").

[0003] 통증 상태는 또한, 예를 들어 소위 "염증성 통증"의 경우에 통증에 대한 과민증의 형태를 취할 수 있으며, 이 용어는 일반적으로 조직 손상 및 염증에 반응하여 발생하는 통증 (예를 들어, 수술후 통증, 외상, 관절염)에 대한 자발적 과민증을 기재하는 데 사용된다. 지속성 통증 상태는 종종 통각과민 (유해 자극에 의해 유발된 통증의 증가 및 또한 통증에 대한 저하된 역치) 및/또는 이질통 (이전의 비-유해 수준의 자극에 대한 감수성의 증가)의 발생과 연관되지만, 통각과민이라는 용어는 또한 통각과민 및 이질통 둘 다를 집합적으로 지칭하기 위해 문헌에서 사용되었다 (예를 들어, 문헌 [Guindon and Hohmann, British Journal of Pharmacology (2008) 153, 319-334] 참조).

[0004] 환자에서 만성 및 중증 통증의 예방, 치료 및/또는 관리는 문헌 [Guindon and Hohmann] (상기 문헌)의 용어로 "임상의의 부담"으로서 기재되었다.

[0005] 조직 손상, 염증, 신경 외상, 화학요법제 및 대사 챌린지에 의해 유도된 별개의 임상 통증 상태의 기저를 이루

는 병리생리학적 메카니즘을 실험적으로 평가하기 위한 다양한 동물 모델이 개발되었으며, 이 모델은 또한 추정 진통제의 치료 효능의 전임상 평가 및 검증을 허용한다. 예를 들어, 문헌 [Dubner and Ren, "Assessing transient and persistent pain in animals", In: Textbook of Pain, 4th edition (Wall and Melzack, Eds.), pp. 359-369, Churchill Livingstone, 1999, 53, 319-334] (또한 상기 문헌 [Guindon and Hohmann]에 인용됨)을 참조한다.

[0006] 또한, 통증의 예방, 치료 및/또는 관리를 위한 다양한 분자 표적이 관련 기술분야에서 제안되었다. 이들은 칸나비노이드 CB2 수용체 (예를 들어, 상기 문헌 [Guindon and Hohmann] 참조), NMDA 수용체 (예를 들어, 문헌 [Parsons, European Journal of Pharmacology, 429 Z2001, 71-78] 참조), 다양한 이온 채널 (예를 들어, 문헌 [Dib-Hajj et al., Brain Research Reviews, Volume 60, Issue 1, April 2009, Pages 65-83 and Markman and Dworkin, The Journal of Pain, Volume 7, Issue 1, Supplement, January 2006, Pages S38-S47] 참조), 스핑고신-1-포스페이트 수용체 (예를 들어, 문헌 [Welch et al., Biochemical Pharmacology, Volume 84, Issue 12, 15 December 2012, Pages 1551-1562] 참조) 및 모노아실글리세롤 리파제 (MAGL) (예를 들어, WO 2020/112905 참조)를 포함한다.

[0007] 신경병증성 통증은 일반적으로 통각과민 및/또는 이질통을 특징으로 하는 체성감각 신경계에 대한 손상 및/또는 그의 질환에 의해 유발되는 만성 속발성 통증 상태이다. 신경병증성 통증은 일반 인구의 약 7 내지 10%에 영향을 미치고, 삶의 질에 주요 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어 문헌 [Szok et al., Behav. Neurol., 2019: 8685954; Colloca et al., Nat. Rev. Dis. Primers, 2017 Feb 16, 3: 17002; Alles and Smith, Pharmacol. Rev. 70: 315-347, April 2018; and Cavalli et al., Int. J. Immunopathol. Pharmacol., 2019 Jan-Dec, 33]; 뿐만 아니라 그에 인용된 추가의 참고문헌을 참조한다.

[0008] 이들 참고문헌에 언급된 바와 같이, 신경병증성 통증 ("NP"로도 약칭됨)은 말초 섬유 (Aβ, Aδ 및 C 섬유) 및 중추 뉴런을 포함한 체성감각계의 병변 또는 질환에 의해 유발된다. 대사 질환, 예컨대 당뇨병; 암 및 암 치료, 예컨대 화학요법; 신경계 상태, 예컨대 자가면역 질환으로 인한 것 (예를 들어, 다발성 경화증); 신경변성 상태, 예컨대 파킨슨병; 졸중; 바이러스 감염으로 인한 신경병증, 예컨대 포진 바이러스 (예를 들어, 대상포진)로 인한 것; 나병; 길랑-바레 증후군; HIV 감염; 혈관 질환 및 혈관 기형; 자가면역 상태; 및 신경 또는 신경계에 대한 손상을 비롯한 신경병증성 통증의 다수의 원인이 기재되어 있다.

[0009] 따라서, 만성 신경병증성 통증은 신경계의 말초 부분으로부터 기원할 수 있거나 (예를 들어, 삼차 또는 포진후 신경통, 말초 신경 손상, 통증성 다발신경병증 또는 신경근병증의 경우), 또는 중추 신경계로부터 기원하거나 이를 수반할 수 있다 (예를 들어, 척수 또는 뇌 손상, 졸중 또는 다발성 경화증의 결과로서 발생하는 만성 신경병증성 통증의 경우). 언급된 바와 같이, 뇌 및 중추 신경계를 넘어선 신경으로부터 기원하는 경우, 이는 또한 "말초 신경병증" 또는 간단히 "신경병증"으로 지칭된다.

[0010] 상기 문헌 [Szok et al.]에 언급된 바와 같이, 2019년에 국제 통증 연구 협회 (IASP)는 이들 이종성 통증 증후군의 분류를 공개하였으며, 하기 하위유형이 인식된다:

[0011] - 만성 말초 NP의 하위유형: 삼차 신경통 (TN), 말초 신경 손상 후 만성 NP, 통증성 다발신경병증, 포진후 신경통 및 통증성 신경근병증.

[0012] - 만성 중추성 NP의 하위유형: 척수 손상 (SCI)과 연관된 만성 중추성 NP, 뇌 손상과 연관된 만성 중추성 NP, 만성 중추성 졸중후 통증, 및 다발성 경화증과 연관된 만성 중추성 NP.

[0013] 또한 문헌 [Szok et al.: "In general, NP conditions are underrecognized, underdiagnosed, and undertreated"]에 의해 언급된 바와 같다.

[0014] 안지오텐신 II 수용체 유형 2 (본원에서 "AT2R"로도 지칭됨)는 신경병증성 통증의 치료를 위한 표적으로서 제안되었다. 예를 들어 문헌 [Shepherd et al., PNAS, vol. 115, no. 34, E8057-E8066 and Keppel Hesselink and Schatman, Journal of Pain Research, 2017, 10: 439-443; and Matavelli and Siragy, J. Cardiovasc. Pharmacol., 2015; 65(3): 226-232] 및 WO 2015/003223을 참조한다. 신경병증성 통증의 치료를 위해 제안되거나 연구된 AT2R의 공지된 조정제 중 일부는 화합물 EMA200 (PD-123319로도 공지됨), EMA300, EMA400 (PD-126055로도 공지됨) 및 EMA401/올로단리간 (예를 들어, 문헌 [Smith et al., Pain Medicine 2013, 14: 692-705; Anand et al., Mol. Pain 2015, 11: 38], 뿐만 아니라 WO 2006/066361 참조); 화합물 PD-123177 (예를 들어, 문헌 [Singh and Karnik, J. Cell. Signal., 2016 June, 1(111)] 참조); 및 C-38로 공지된 화합물 (예를 들어, 문헌 [Wallinder et al., ACS Med. Chem. Lett., 2015, 6, 2, 178-182; and Isaksson et al.,

Chemistry Open 2019, 8(1), 114-125] 참조)을 포함한다.

[0015] AT2R 길항제 (예컨대, 하기 언급된 EMA-401)의 진통 특성을 뒷받침하는 메카니즘은 추가로 규명되어야 한다. 일부 저자들은 AT2R 길항제의 진통 특성이 대식세포-매개 신경-면역 상호작용의 조정을 수반하는 메카니즘을 통해 설명될 수 있다는 전-임상 연구로부터의 지시가 있는 것으로 보고한 반면 (문헌 [Shepherd et al., J. Neurosci., 2018, 38(32): 7032-7057 and Shepherd et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2018 Aug 21; 115(34): E8057-E8066]); 다른 저자들은 AT2R이 인간 후근 신경절 (DRG)에서 TRPV1과 공동-위치한다는 발견에 기초하여, AT2R이 캡사이신 감수성 감각 뉴런에 의한 침해수용에서 역할을 하고 AT2R 길항제가 이러한 세포에서 통증 반응 뿐만 아니라 신경돌기 생장을 억제할 수 있다는 것을 시사하였다 (문헌 [Anand et al., Eur. J. Pain, 17, (2013), 1012-1026]).

[0016] AT2R 및 그의 리간드 안지오텐신 II는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어 문헌 [Matavelli and Siragy, J. Cardiovasc. Pharmacol., 2015; 65(3): 226-232; Kaschina et al., Pharmacological Research 125 (2017), 39-47 (review); Berk, Science's STKE, 2003, Vol. 2003, Issue 181, pp. pe16; Juillerat-Jeanneret, J. Med. Chem., 2020, 63, 5, 1978-1995; Zhang et al., Nature, 2017; 544(7650): 327-332; Kemp et al., Circ. Res., 2014; 115(3): 388-399; Namsolleck et al., Curr. Hypertens. Rep., (2014) 16: 416; Steckelings et al., Curr. Opin. Pharmacol., 2011 Apr; 11(2): 187-92; Mehta and Griendling, Am. J. Physiol. Cell Physiol., 292: C82-C97, 2007; Carey and Padia, Endocrine Hypertension, Volume 19, ISSUE 3, P84-87, April 01, 2008]; 및 상기 문헌 [Singh and Karnik]; 뿐만 아니라 본원에 인용된 추가의 참고문헌 중 일부를 참조한다.

[0017] 이들 참고문헌에 기재된 바와 같이, AT2R은, 다중 효소, 펩티드 호르몬 및 수용체를 포함하는 시스템인 레닌-안지오텐신 시스템 (RAS)의 일부를 형성하고, 그의 다양한 생물학적 기능 중 심혈관 및 신장 기능의 제어에서 주요 조절 요소인 것으로 공지된 G-단백질 커플링된 수용체이다.

[0018] RAS에 수반되는 주요 수용체 중 일부는 안지오텐신 II 수용체 유형 1 (AT1R), 안지오텐신 II 수용체 유형 2 (AT2R), Ang IV 수용체 (AT4R로도 공지됨), 프로 (레닌) 수용체 및 MAS 수용체이다. RAS에 수반되는 것으로 공지된 천연 펩티드 리간드 중 일부는 안지오텐신, 프로(레닌) 수용체의 리간드 (예컨대, 레닌 및 프로레닌) 및 MAS 수용체의 리간드이다.

[0019] 안지오텐신은 옥타펩티드 Ang II 및 그의 천연 분해 산물 Ang III (둘 다 AT1R 및 AT2R에 대한 리간드인 것으로 공지됨), 헥사펩티드 Ang (1-7) (MAS 수용체에 대한 내인성 리간드인 것으로 공지됨), Ang IV (AT4R의 주요 리간드인 Ang II의 천연 분해 산물) 및 Ang I (Ang II의 데카펩티드 전구체) (그 자체는 주요 공지된 직접적인 생물학적 활성을 갖지 않는 것으로 보임)을 포함한다.

[0020] RAS의 중추적 펩티드 호르몬으로 기재된 Ang II는 신장에 의한 나트륨 저류를 촉진하기 위한 강력한 승압 호르몬 및 부신 피질에 의한 알도스테론 분비의 주요 조절제인 것으로 공지되어 있다. 따라서, 이는 심혈관계에서 혈압 및 혈액량을 제어하는 중요한 이펙터이다. Ang II는 또한 혈관확장 쇼크의 치료를 위한 의약 (상표명 글라프레자(GIAPREZA)™ 하에 시판됨)으로서 사용된다.

[0021] Ang II 및 그의 천연 분해 산물 Ang III은 (주로) AT1R 및 AT2R을 통해 작용하는 것으로 알려져 있으며, 이들은 둘 다 서로 약 34% 서열 동일성을 갖는 G 단백질-커플링된 수용체이다. AT1R 및 AT2R의 작용은 일반적으로 서로 반대되는 것으로 가정된다. AT1R의 활성화는 생물학적 작용, 예컨대 비제한적으로 세포 탈분화 및 성장, 혈관수축, 항나트륨이뇨, 알도스테론 분비, 및 궁극적으로 고혈압으로 이어지는 교감신경 활성화를 유도하는 것으로 기재되었다. AT2R의 활성화는 다른 생물학적 효과 중에서도 세포 분화 및 성장 억제/아폽토시스, 잠재적으로 혈압을 낮추어 신질환에서 항고혈압 효과로 이어지는 혈관확장 및 나트륨이뇨를 유도하는 것으로서, 및 다양한 조직 및 기관과 관련하여 보호 역할을 갖는 것으로서 기재되었다.

[0022] AT2R은 태아 대동맥, 위장 중간엽, 결합 조직, 골격계, 뇌, 부신 수질 및 태아 신장 조직을 포함한 태아 조직에서 고도로 발현되는 것으로 공지되어 있다. AT2R 발현은 일반적으로 출생 후에 감소하고, 성인에서는 주로 자궁근층에서 유의한 수준이며 부신 및 난관에서 보다 낮은 수준이다. 달리, 건강한 성인의 조직에서, AT2R의 발현 수준은 일반적으로 낮지만, AT2R은 병리학적 상태, 예컨대 조직 손상 및 부상 (혈관 손상, 뉴런 손상, 심근경색 및 뇌 허혈 포함) 하에 강하게 상향조절되는 것으로 공지되어 있으며, 여기서 AT2R은 다시 주로 AT1R을 길항함으로써 염증성, 산화성 및 아폽토시스성 과정에 대한 내인성 보호를 제공하는 것으로 생각된다.

[0023] 특히, 문헌 [Anand] (상기 문헌)에 기재된 바와 같이, "AngII 및 AT2R"은 침해수용성 인간 감각 뉴런에서 공동-

발현되고, 인간 말초 신경에서 주요 내인성 리간드인 AngII의 수준은 손상 후에 보존된다. […] 따라서, 말초 신경 손상에 속발성인 DRG 뉴런에서의 증가된 AngII/AT2R 신호전달은 신경병증성 통증을 비롯한 만성 통증 메카니즘에서 핵심적인 역할을 할 수 있다." 및 또한 공지된 AT2R 길항제 EMA401의 작용 방식은 "증대된 AngII/AT2R 유도된 p38 및 p42/p44 MAPK 활성화의 억제, 및 이에 따른 DRG 뉴런 과다흥분성 및 DRG 뉴런의 발아의 억제를 수반하는 것으로 보인다"고 가설을 세운다. 유사하게, 상기 문헌 [Smith et al. (2013)]은 AT2R 길항제 EMA300의 진통 용량이 후근 신경절에서의 증대된 안지오텐신 II/AT2R 신호전달을 차단하고, 이는 차례로 신경-손상 래트의 동측 요추 DRG에서 p38 MAPK 및 p44/p42 MAPK 활성화를 억제한다는 것을 기재한다.

[0024] 인간 대상체에서의 포진후 신경통의 치료 (예를 들어, 문헌 [Rice et al., The Lancet, Volume 383, P1637-1647, May 10, 2014] 참조) 및 대상포진, 당뇨병, 골관절염, HIV 및 화학요법의 전-임상 통증 모델 (예를 들어, WO 2006/066361 및 상기 문헌 [Anand et al.] 참조)에서 유망성을 나타내는 AT2R의 길항제, 예컨대 EMA401에도 불구하고, 공지된 AT2R 길항제는 지금까지 그의 (추가의) 임상 개발에서 제한된 성공을 발견한 것으로 보일 것이다.

[0025] 문헌 [Rice et al., Pain, 2021, March, 1]은 포진후 신경통 및 통증성 당뇨병성 신경병증을 갖는 환자에서 EMA401의 진통 효능 및 안전성에 대한 2개의 다기관, 무작위화, 이중-맹검 치료 단계 2b 연구의 결과를 기재한다. 문헌 [Rice et al.]에 언급된 바와 같이: "두 연구에 대한 1차 결과는 기준선에서 제12주까지 수치 등급화 척도 (NRS)를 사용하여 24-시간 평균 통증 점수의 매주 평균의 변화였다. 비록 이들 연구에서는 관찰되지 않았지만, 두 연구는 장기 투여 시 전임상 간독성으로 인해 조기에 종결되었다". 문헌 [Rice et al.]은 "[…] 연구가 조기에 종결됨에 따라, 확고한 결론을 도출할 수는 없지만, 2개의 상이한 집단에서 이들 2개의 연구에 걸친 통증 강도 감소의 일관된 임상 개선은 주목할만하다"고 추가로 언급한다.

[0026] 상기로부터 명백한 바와 같이, 통증, 특히 만성 통증, 예컨대 신경병증성 통증의 예방 및/또는 치료에 사용될 수 있는 화합물에 대한 지속적인 필요가 관련 기술분야에 남아있다. 문헌 [Rice et al.]의 용어에서: "말초 신경병증성 통증 (PNP)에 대한 기존 치료는 보통의 효능을 갖고 종종 잘 허용되지 않으며, 이들 흔한 만성 통증 상태에 대한 개선된 치료의 발생은 유의한 미충족 필요로 인식된다".

[0027] 특히, AT2R을 표적화하고/거나 AT2R과 그의 리간드 (예컨대, Ang II) 중 1종 이상의 상호작용(들)을 조정하는 데 사용될 수 있고, 다양한 형태의 만성 통증, 예컨대 체성감각 신경계에 대한 손상 및/또는 그의 질환 (특히 말초 신경에 대한 손상 및/또는 그의 질환)에 의해 유발되고/거나 그와 연관된 만성 통증 상태, 조직 손상 및/또는 염증에 반응한 통증에 대한 과민증에 의해 유발되고/거나 그와 연관된 만성 통증 상태, 및 보다 일반적으로 AT2R-매개 신호전달, AT2R의 Ang II-매개 활성화 및/또는 p38 MAPK 및/또는 p44/p42 MAPK를 수반하는 Ang II-매개 활성화 신호전달 경로와 연관된 만성 통증 상태의 예방 및/또는 치료에 사용될 수 있는 신규 부류의 분자에 대한 필요가 존재한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 본 발명은 일반적으로 AT2R과 상호작용할 수 있는 화합물을 제공함으로써 이러한 필요를 충족시키는 것을 목표로 한다. 특히, 본 발명은 일반적으로 AT2R 및 AT2R-매개 신호전달, 예컨대 AT2R 리간드 (예컨대, AT2R의 천연 리간드, 예컨대 Ang II)의 AT2R에의 결합과 연관된 AT2R-매개 신호전달을 조정할 수 있는 (본원에 정의된 바와 같은) 화합물을 제공하는 것을 목표로 한다.

[0029] 본 발명에 의해 제공된 화합물 (본원에서 "본 발명의 화합물"로도 지칭됨)은 본원에 추가로 기재된 바와 같다.

[0030] 임의의 특정한 설명, 가설 또는 작용 메카니즘에 제한되지는 않지만, 일반적으로 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물이 AT2R에의 결합에 대해 AT2R의 1종 이상의 리간드 (및 특히 AT2R의 1종 이상의 천연 리간드, 예컨대 Ang II)와 경쟁하도록 하는 방식으로 AT2R에 결합할 수 있는 것으로 가정된다.

[0031] 또한, 일반적으로, 본 발명의 화합물은 (예를 들어, AT1R과 비교하여) AT2R에 대해 유리한 선택성을 갖는다.

[0032] 게다가, 일반적으로, 본 발명의 화합물은 그의 전체 화학 구조에 기초하여 인간 및 다른 포유동물에서의 임상 적용 및 치료 용도에 유리한 약물작용발생단을 포함하는 것으로 추정된다. 또한, 본 발명의 화합물은 관련 기술분야에 기재된 공지된 AT2R 조정제 중 일부와 비교하여 안전성 및 내약성의 관점에서 특정 이점을 가질 수 있을 것으로 예상된다.

[0033] 또한, 임의의 구체적 설명, 가설 또는 작용 메카니즘에 제한되지는 않지만, 본 발명의 화합물이 일반적으로 안지오텐신-유형 수용체, 특히 안지오텐신 II 수용체 유형 2와 상호작용할 수 있는 것으로 가정된다는 것이 본 설

명으로부터 명백할 것이다.

[0034] 특히, 본 발명의 화합물은 안지오텐신 II 수용체 유형 2, AT2R-매개 신호전달 및/또는 AT2R 및/또는 AT2R-매개 신호전달이 수반되는 경로 및/또는 생물학적 과정을 조정 (본원에 정의된 바와 같음), 특히 특이적으로 조정 (본원에 정의된 바와 같음), 예컨대 억제할 수 있는 것으로 가정된다. 보다 특히, 본원에 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 AT2R에의 결합에 대해 AT2R의 1종 이상의 천연 리간드와 경쟁할 수 있는 것으로 가정된다.

[0035] 따라서, 화합물 및 그의 조성물은 또한 그를 필요로 하는 대상체에서 안지오텐신 II 수용체 유형 2, AT2R-매개 신호전달 및/또는 AT2R 및/또는 AT2R-매개 신호전달이 수반되는 경로 및/또는 생물학적 과정을 조정함으로써, 특히 상기 대상체에게 1종 이상의 제약 활성량 (예를 들어, 용량)의 본 발명의 화합물을 적합한 치료 또는 투여 요법 (이는 환자의 상태, 수반되는 질환의 성질, 질환 및/또는 그의 증상의 중증도, 및 치료 의사에 의해 결정되고 적합하게 고려될 수 있는 다른 인자에 기초하여 치료 의사에 의해 결정될 수 있음)에 따라 투여함으로써 예방 또는 치료될 수 있는 질환 및 장애의 예방 및 치료에 사용될 수 있는 것으로 예상된다.

[0036] 따라서, 화합물 및 조성물은 그를 필요로 하는 대상체에게 안지오텐신 II 수용체 유형 2에 대한 1종 이상의 천연 리간드의 결합과 경쟁할 수 있는 화합물을 투여함으로써, 특히 상기 대상체에게 1종 이상의 제약 활성량 (예를 들어, 용량)의 본 발명의 화합물을 적합한 치료 또는 투여 요법 (이는 환자의 상태, 수반되는 질환의 성질, 질환 및/또는 그의 증상의 중증도, 및 치료 의사에 의해 결정되고 적합하게 고려될 수 있는 다른 인자에 기초하여 치료 의사에 의해 결정될 수 있음)에 따라 투여함으로써 예방 또는 치료될 수 있는 질환 및 장애의 예방 및 치료에 사용될 수 있는 것으로 추가로 예상된다. 임의의 구체적 설명, 가설 또는 작용 메카니즘에 제한되지는 않지만, 통상적으로, 안지오텐신 II 수용체 유형 2에 대한 1종 이상의 천연 리간드의 결합과 경쟁할 수 있는 화합물의 대상체로의 투여는, AT2R에 대한 상기 리간드(들)의 결합과 연관된 AT2R-매개 신호전달을 감소시키고/거나 AT2R에 대한 상기 리간드(들)의 결합에 의해 촉발 및/또는 활성화되는 경로 및/또는 생물학적 과정을 억제 및/또는 길항할 것임이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0037] AT2R, AT2R-매개 신호전달, AT2R 및/또는 AT2R-매개 신호전달이 수반되는 경로 및/또는 생물학적 과정, 및/또는 AT2R에 대한 1종 이상의 천연 리간드의 결합과 연관된 이러한 질환 및 장애의 예는 (예를 들어, 본원에 인용된 선행 기술로부터) 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이고, 공지된 조정제 (및 특히 AT2R에 대한 리간드 결합에 대해 경쟁하는 조정제)의 사용 및/또는 AT2R 및/또는 AT2R-매개 신호전달의 공지된 억제제 및/또는 길항제의 사용이 관련 기술분야에 기재되어 있는 다른 질환 및 장애를 포함한다. 또한, 예를 들어 WO 2019/179515에 주어진 AT2R-매개 질환 및 장애의 목록을 참조한다. 또한 문헌 [Bonas-Guarch et al., Nat. Commun., 2018 Jan 22; 9(1): 321 and Dominguez-Cruz et al., Gene, 2018 Nov 30; 677: 324-331]을 참조하며, 이들은 당뇨병, 특히 제II형 당뇨병에서의 AT2R의 관여에 대해 하기를 언급한다: "Xq23 염색체에서 확인된 이 희귀 변이체는 AGTR2 유전자 근처에 위치하였고, 남성에서 T2D에 대한 거의 2배 증가된 위험을 나타냈고, 이는 우리가 아는 한, 유럽에서 지금까지 확인된 최대 효과 크기, 및 다른 집단에서 확인된 큰 효과를 갖는 다른 변이체와 유사한 규모를 나타낸다. 결합 및 유전자-리포터 분석을 사용하여, 우리는 이 변이체의 기능적 역할을 입증하였고, T 위험 대립유전자 보인자에서 T2D의 병리생리상태의 배후에 가능한 메카니즘을 제안하였으며, 여기서 이 희귀 변이체는 이전에 인슐린 저항성과 연관된 AGTR2의 기능 획득을 선호할 수 있다. 따라서, AGTR2는 이 질환에 대한 잠재적 치료 표적으로서 나타나며, 이는 마우스 및 인간에의서 레닌-안지오텐신 시스템의 차단이 T2D의 발병을 예방하고, 정상혈당을 회복시킨다는 것을 보여주는 이전 연구와 일치할 것이다"; 및 "이 유전자는 안지오텐신 II (Ang II)가 그의 작용을 매개하는 것을 돕는 G 단백질에 커플링된 수용체를 코딩한다 (문헌 [Harrison-Bernard, 2009]). 게다가, AGTR2 유전자는 인슐린 감수성의 조정제이고, 이전의 연구는 마우스에서 레닌-안지오텐신 시스템의 차단을 보여주었고 (문헌 [Frantz et al., 2013; Leung, 2007]; 인간에서 이는 T2D의 발병을 예방하고 정상혈당증을 회복시킨다 (문헌 [Geng et al., 2013])." 따라서, 본 발명의 화합물은 당뇨병, 특히 제II형 당뇨병의 예방 및 치료에 사용될 수 있는 것으로 예상된다.

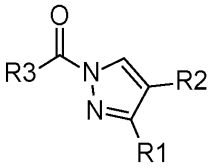
[0038] 본 발명은 추가로 본 발명의 적어도 하나의 화합물을 포함하는 조성물, 특히 제약 조성물에 관한 것이다. 본원에 추가로 기재된 바와 같은 이들 조성물은 또한 "본 발명의 조성물"로 지칭된다.

[0039] 본 발명은 특히 통증, 특히 만성 통증, 예컨대 본원에 추가로 기재된 바와 같은 다양한 형태의 신경병증성 통증 및/또는 염증성 통증, 뿐만 아니라 AT2R 및/또는 AT2R-매개 신호전달과 연관된 다른 질환 또는 장애 (본원에 추가로 기재된 바와 같음)의 예방, 치료 및/또는 관리에서의 본 발명의 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0040] 본 발명의 이들 및 다른 특색, 측면, 실시양태, 용도 및 이점은 본원의 추가의 설명으로부터 명백해질 것이다.

[0041] WO 2020/112905는 모노-아실글리세롤 리파제 (MAGL)의 억제제를 사용하여 질환을 치료하기 위한 화합물 및 방법을 기재하며, 여기서 화합물은 하기 화학식을 갖고, 여기서 R1은 $-C(O)OR^{15}$ 기 (R^{15}는 수소 또는 C_1-C_6 알킬임) 또는 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 기 (R^{10} 및 R^{11}은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬임)이다:

[0042] 화학식 A:

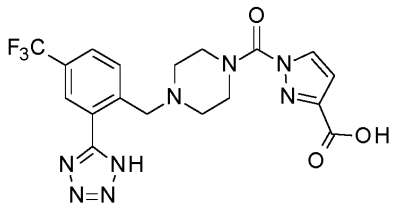


[0043]

[0044] 언급된 질환 중에는 아토피성 피부염, 다발성 경화증과 연관된 방광 기능장애, 심혈관 질환, 접촉성 피부염, 낭성 섬유증, 피부근염, 습진, 자궁내막증, 장염, 섬유근육통, 투렛 증후군, 염증성 장 질환, 간질성 방광염, 과민성 장 증후군, 허혈, 분만, 복통, 과민성 장 증후군과 연관된 복통, 급성 통증, 요통, 암 통증, 흉통, 기능성 흉통, 관절통, 월경통, 대사 장애, 근골격 질환, 신경병증, 골관절염, 췌장염, 인두염, 유방절제술후 통증 증후군, 삼차 신경통후, 수술후 통증, 신허혈, 류마티스 관절염, 골격근 좌상, 피부 질환, 일광화상, 전신 홍반성 루푸스, 치통, 겸상 적혈구 질환에서의 혈관-폐쇄성 통증 위기, 및 내장통이 있다.

[0045] 상세한 화학 구조가 열거된 다양한 MAGL 억제제 중에서, WO 2020/112905는 제53면의 단락 [00118]에서 하기 화학식을 갖는 화합물을 기재한다:

[0046] 화학식 B:



[0047]

[0048] AT2R에 대한 활성은 기재되거나 또는 제안되지 않았다. 또한, 화학식 B로부터 알 수 있는 바와 같이, 상기 MAGL 억제제는 테트라졸 기에 대해 메타 위치에 치환기 (즉, CF_3 기)를 보유하고, 피페라진 고리와 테트라졸-치환된 페닐 고리 둘 사이에 연결기 (즉, 메틸렌 연결기) 뿐만 아니라 피페라진 고리와 화학식 A의 카르복실-치환된 피라졸 기 사이에 연결기가 존재한다. 또한, 화학식 A 및 B의 화합물에서, 치환된 피라졸 기는 탄소 원자가 아닌 피라졸 고리 내의 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 연결된다.

[0049] 본 설명 및 청구범위에서:

[0050] - 용어가 본원에 구체적으로 정의되지 않은 경우, 이는 관련 기술분야의 통상의 의미를 가지며, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 예를 들어, 유기 및/또는 의약 화학 분야의 표준 안내서, 예컨대 문헌 [Karrer, Organic Chemistry, 3rd Ed, 1947; Vogel, Practical Organic Chemistry, 3rd Ed, 1964; Roberts and Caserio, Basic Principles of Organic Chemistry, 1st Ed, 1965; Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry, 2nd Ed, 1985; Michael B. Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 1st Ed, 2020; Jonathan Clayden, Nick Greeves, Stuart Warren, Organic Chemistry, 2nd Ed, 2012; D. Sriram, Medicinal Chemistry, 2nd Ed, 2010; and Camille Georges Wermuth, David Aldous, Pierre Raboisson, The Practice of Medicinal Chemistry, 4th Ed, 2015; as well as to the "Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998)" by Wermuth et al., Pure and Applied Chemistry, 70 (5): 1129-1143 (1998)]을 참조한다.

[0051] - 특정 측면이 바람직한 것으로서 (예를 들어, 본 발명의 화합물의 특정 부분 또는 구조적 요소에 대해 바람직한 것으로서 및/또는 특정의 바람직한 치환기 또는 치환기의 조합의 존재로서) 나타내어지고, 이러한 측면이 바람직한 것으로서 (예를 들어, 본 발명의 화합물의 또 다른 부분 또는 구조적 요소에 대해 바람직한 것으로서 및

/또는 또 다른 바람직한 치환기 또는 치환기의 조합의 존재로서) 기재된 또 다른 측면과 적합하게 조합될 수 있는 경우, 이러한 바람직한 측면의 조합은 본 발명의 또 다른 바람직한 측면을 형성한다. 또한, "보다 바람직한", "특히 바람직한", "보다 더 바람직한", "가장 바람직한" 또는 유사한/동등한 단어에 의해 본원에 기재된 측면에 필요한 변경을 가하여 동일하게 적용됨이 이해되어야 한다;

[0052] - 구조식이 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 측면 또는 실시양태를 개략적으로 예시하거나 또는 정의하는 데 사용되고, 상기 구조식이 모든 (요구되거나 또는 가능한) 결합/기/치환기가 제시되지 않은 원자를 나타내는 경우, 명백하게 제시되지 않은 결합/기/치환기는 상기 화합물/측면/실시양태의 본원의 추가 설명에 따를 수 있고, 이러한 추가 설명의 부재 하에 수소일 수 있거나, 또는 각각 임의로 적합하게 및 독립적으로 적합한 치환기 (본원에 정의된 바와 같음)로부터 선택될 수 있지만, 통상적으로 수소 원자일 것임이 이해되어야 한다.

[0053] - "적합한 치환기"가 언급되는 경우, 또는 본 발명의 화합물 내의 원자 또는 위치가 "적합하게 치환될" 수 있는 것으로 언급되는 경우, 각각의 이들 치환기 (및 그의 조합)는 임의로 제한된 정도의 시행 착오 후에 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 적합하게 선택될 수 있다. 적합한 치환기는 (임의로 제한된 양의 시행착오 후) 본원의 개시내용에 기초하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이고, 예를 들어 본원에 언급되고/거나 하기 실험 파트에 예시된 본 발명의 화합물에 존재하는 치환기 또는 치환기의 조합을 포함한다 (표 1의 화합물 A-01 내지 A-251 참조). 다른 적합한 치환기는 본원의 개시내용에 기초하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이고, 예를 들어 할로겐 (즉, F, Cl, Br 및 I), C_1-C_8 알킬 (특히, C_1-C_4 알킬), C_1-C_8 알콕시 (특히, C_1-C_4 알콕시), C_1-C_8 아민 (특히, C_1-C_4 아민), 시클로프로필, 시클로부틸, 트리플루오로메틸 (CF_3) 및 시아노, 및 예를 들어 산소 (즉, 카르보닐 기를 형성하도록)를 포함하고 (이에 제한되지는 않음); 예를 들어 또한 하기 실험 파트에 예시된 본 발명의 화합물에 존재하는 1개 이상의 치환기를 포함할 수 있다 (표 1의 화합물 A-01 내지 A-251에 존재하는 관련 치환기 또는 치환기의 조합 참조);

[0054] - 본 발명의 화합물에서의 특정한 위치 (및 특히 상기 위치에 존재하는 탄소 원자 또는 질소 원자)가 "임의로 치환된" 것으로 언급되는 경우, 그 위치에서의 원자는 비치환되거나, 또는 1, 2 내지 3개 이하 (탄소 원자의 경우에) 또는 1 또는 2개 (질소 원자의 경우에)의 치환기로 적합하게 치환될 수 있고, 이는 적합하게는 및 각각 독립적으로 1개 이상의 적합한 치환기 (본원에 정의된 바와 같음)로부터 선택된다. 본 발명의 화합물 내의 특정한 위치에 존재할 수 있는 이러한 적합한 치환기의 최대 수는, 상기 위치에서 원자가 결합되어 있는 본 발명의 화합물 내의 다른 원자와 같은 인자를 또한 고려하여, 상기 위치에 존재하고 적합한 치환기 (본원에 정의된 바와 같음)에 의해 적합하게 대체될 수 있는 원자에 의해 얼마나 많은 수소 원자가 보유되는지에 좌우될 것이다. 또한, 명백할 바와 같이, 본 발명의 화합물 (또는 그의 임의의 구조적 부분) 내에 또는 상에 존재할 수 있는 치환기의 총 수는 일반적으로 이러한 치환에 (적합하게) 이용가능한 (예를 들어, 이러한 치환기에 의해 적합하게 대체될 수 있는 수소 원자를 보유하는) 이러한 화합물 내의 원자의 수에 좌우될 것이다.

[0055] - 본 발명의 각각의 화합물은 임의로 적합한 염 또는 에스테르 (본원에 추가로 기재된 바와 같음)의 형태, 특히 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 (또한 본원에 추가로 기재된 바와 같음)의 형태일 수 있다. 적합한 염의 예는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이고, 본원의 추가의 설명에 언급된 것들을 포함하나 이에 제한되지는 않는다;

[0056] - 본 발명의 화합물 (그의 임의의 염 또는 에스테르 포함)은 일반적으로 임의의 적합한 또는 목적하는 물리적 형태, 예를 들어 적합한 결정질 형태 (공-결정 형태 또는 공-결정 염 형태 포함), 적합한 무정형 형태, 및/또는 무수물 또는 적합한 수화물 또는 용매화물 (수화물 또는 반-수화물을 포함하나 이에 제한되지는 않음)의 형태일 수 있다;

[0057] - 본 발명의 화합물 (또는 그의 염 또는 에스테르 포함)은 일반적으로 또한 용액 중에, 예를 들어 적합한 용매 또는 용매의 혼합물, 예컨대 적합한 수성 용매 또는 완충제 중에 존재할 수 있다. 제약 용도를 위해, 본 발명의 화합물은 특히 제약상 허용되는 용액 중에 존재할 수 있으며, 이는 통상적으로 (멸균) 물 또는 제약상 허용되는 수성 완충제 또는 용액일 것이다. 이러한 제약상 허용되는 수성 완충제 또는 용액의 적합한 예는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이고, 본원의 추가 설명에 언급된 것들을 포함하나 이에 제한되지는 않는다;

[0058] - 본 발명의 화합물 (또는 그의 염 또는 에스테르)은 일반적으로 순수한 또는 본질적으로 순수한 형태, 단리된 또는 본질적으로 단리된 형태, 또는 1종 이상의 다른 화합물과의 적합한 혼합물일 수 있고;

[0059] - 본 발명의 화합물이 1개 이상의 키랄 원자 또는 중심을 함유하는 경우, 이는 1종 이상의 상이한 광학 형태의

형태, 예컨대 상이한 거울상이성질체 또는 상이한 입체이성질체의 형태 (예를 들어, 2종 이상의 거울상이성질체의 형태 또는 2종 이상의 부분입체이성질체의 형태, 용어 "부분입체이성질체" 또는 "부분입체이성질체"는 일반적으로 거울상이성질체가 아닌 임의의 입체이성질체를 지칭하기 위해 본원에 사용됨)일 수 있다. 일반적으로, 및 달리 명백하게 나타내지 않는 한 또는 구체적 문맥이 달리 요구하는 경우, 본 발명의 화합물이 1종 이상의 이러한 광학 형태로서 존재할 수 있는 경우, 본원에 사용된 용어 "본 발명의 화합물"은 모든 이러한 가능한 광학 형태 (예를 들어, 각각 모든 가능한 거울상이성질체 또는 입체이성질체)를 지칭하고 포괄한다. 또한, 본 발명의 화합물이 1종 이상의 이러한 광학 형태로 존재할 수 있는 경우, 용어 "본 발명의 화합물"은 본질적으로 순수한 형태 (및/또는 본질적으로 단리된 형태)의 각각의 이러한 광학 형태, 뿐만 아니라 라세미 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는 2종 이상의 이러한 가능한 광학 형태 (임의의 비)의 혼합물을 포괄한다.

[0060] - 본 발명의 화합물은 또한 적합한 전구약물, 예를 들어 대상체에게 투여 시 및/또는 생리학적 조건 하에 본 발명의 화합물로 전환되는 화합물의 형태일 (투여 또는 사용될) 수 있다. 예를 들어, 문헌 [IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol.7, Design of Molecules, p.163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990)]을 참조한다.

[0061] - 본 발명의 화합물은 적합한 표지 (예를 들어, 적합한 조건 하에 검출가능한 신호를 생성할 (하는 데 사용될) 수 있는 원자, 기, 모이어티 또는 물질)로 적합하게 표지될 수 있다. 적합한 표지의 일부 구체적이지만 비제한적인 측면은 방사성-동위원소 (예를 들어, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{35}S, ^{125}I) 및 형광 또는 인광 표지를 포함한다. 이러한 표지된 화합물은 그 자체로 공지된 목적을 위해, 예컨대 조직 분포/침투 연구를 위해, 및 PK 및 다른 약리학적 연구를 위해, 및 의학 진단 분야에서, 표지를 검출하기 위한 적합한 기술을 사용하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방사성표지된 화합물은 양전자 방출 단층촬영 (PET) 기술에서 추적자로서 사용될 수 있다;

[0062] - 본원의 추가의 설명으로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 바와 같이, 일부 경우에 본원에 추가로 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물의 상이한 부분 또는 구조적 요소가 직접 연결되거나 (즉, 공유 결합을 통해) 또는 다르게는 적합한 연결기 또는 가교기를 통해 연결되는 것이 가능하다. 이러한 연결기 (본원에서 "알킬렌 연결기"로도 지칭됨)가 존재하는 경우, 이는 일반적으로 C_1 또는 C_2 알킬렌 기 (바람직하게는 메틸렌 기, 본원에서 "메틸렌 연결기"로도 지칭됨)일 것이며, 여기서 상기 알킬렌 연결기 내의 각각의 탄소 원자는 독립적으로 임의로 (예컨대, 탄소 원자당 1 또는 2개의 메틸 기로) 치환될 수 있지만, 바람직하게는 비치환된다 (즉 $-CH_2-$ 연결기). 대안적으로, 이러한 알킬렌 연결기는 본원에 추가로 기재된 바와 같은 카르보닐 (즉, -(C=O)-) 기일 수 있다.

[0063] - 원자가 플루오르 원자로 치환된 경우, 상기 치환기는 또한 "플루오린" 또는 "플루오로" 치환기로 지칭될 것이다 (탄소 원자가 또 다른 할로겐, 예컨대 염소 또는 브로민으로 치환된 경우에도 유사한 용어가 적용됨);

[0064] - 용어 "생동배체"는, 각각 화합물, 기 또는 모이어티와 관련하여 사용되는 경우, 관련 기술분야에서의 그의 통상의 의미를 갖고, 그 자체로 유사한 물리적 또는 화학적 특성을 갖고 그 결과 상기 화합물, 기 또는 모이어티와 광범위하게 유사한 생물학적 활성을 갖는 화합물, 기 또는 모이어티를 지칭한다 (문헌 [Friedman HL (1951), NASNRS 206: 295-358]). 통상적으로 원자 또는 원자단을 또 다른, 광범위하게 유사한 원자 또는 원자단으로 대체함으로써 수득되는 생동배체는 원래 화합물, 기 또는 모이어티와 비교하여 하나 이상의 증진된 특성 (예컨대, 감소된 독성, 개선된 생체이용률, 변형된 또는 개선된 활성, 또는 개선된 대사 프로파일)을 가질 수 있다. 예를 들어 문헌 [Meanwell, Tactics in Contemporary Drug Design pp. 283-380, Topics in Medicinal Chemistry, Volume 9, 2014]을 참조한다;

[0065] - 용어 "약물작용발생단"은 일반적으로 통상적으로 사용되는 IUPAC 정의, 즉 "특이적 생물학적 표적과의 최적의 초분자 상호작용을 보장하고 그의 생물학적 반응을 촉발 (또는 차단)하는 데 필요한 입체적 및 전자적 특색의 앙상블"을 지칭한다. 예를 들어 문헌 ["Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998)" by Wermuth et al., Pure and Applied Chemistry, 70 (5): 1129-1143 (1998)]을 참조한다;

[0066] - 용어 "알킬"은 선형 또는 분지형 포화 지방족 탄화수소로서 정의된다. 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 12개의 탄소 원자, 특히 1 내지 8개 ("C_{1-8} 알킬" 또는 "C_1-C_8 알킬"), 예를 들어 1 내지 6개의 탄소 원자 ("C_{1-6} 알킬" 또는 "C_1-C_6 알킬"), 예컨대 1 내지 4개의 탄소 원자 ("C_{1-4} 알킬" 또는 "C_1-C_4 알킬"), 보다 특히 1, 2,

3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 갖는다. 예를 들어, 본원에 사용된 용어 "C_{1-8} 알킬" 및 또는 "C_1-C_8 알킬"은 1 내지 8개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 기 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-디메틸-2-부틸, 3,3-디메틸-2-부틸, 1-헵틸, 1-옥틸 등)를 지칭하며, 이는 1개 이상 (예컨대, 1 내지 3개)의 적합한 치환기, 예컨대 할로겐 ("할로알킬"로도 지칭됨, 예를 들어 CH_2F, CHF_2, CF_3, CCl_3, C_2F_5, C_2Cl_5, CH_2CF_3, CH_2Cl 또는 $CH_2CH_2CF_3$ 등)에 의해 임의로 치환된다. 용어 "C_{1-4} 알킬" 및 "C_1-C_4 알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 지방족 탄화수소 쇄 (즉, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸)를 지칭한다.

[0067] - 용어 "C_1-C_8 알콕시"는 본원에 정의된 바와 같은 C_1-C_8 알킬 기를 포함하는 알콕시 기를 지칭한다. 유사하게, 용어 "C_1-C_6 알콕시"는 본원에 정의된 바와 같은 C_1-C_6 알킬 기를 포함하는 알콕시 기를 지칭하고, 용어 "C_1-C_4 알콕시"는 C_1-C_4 알킬 기를 포함하는 알콕시 기를 지칭한다.

[0068] - 용어 "C_1-C_8 아민"은 아민 기 NR_FR_G를 지칭하며, 여기서 각각의 R_F 및 R_G는 독립적으로 수소 또는 본원에 정의된 바와 같은 C_1-C_8 알킬 기이다 (단, R_F 및 R_G가 둘 다 수소는 아님). 유사하게, 용어 "C_1-C_6 아민"은 아민 기 NR_FR_G를 지칭하를 지칭하며, 여기서 각각의 R_F 및 R_G는 독립적으로 수소 또는 본원에 정의된 바와 같은 C_1-C_6 알킬 기이고 (단, R_F 및 R_G가 둘 다 수소는 아님), 용어 "C_1-C_4 아민"은 아민 기 NR_FR_G를 지칭하고, 여기서 각각의 R_F 및 R_G는 독립적으로 수소 또는 본원에 정의된 바와 같은 C_1-C_4 알킬 기이다 (단, R_F 및 R_G가 둘 다 수소는 아님);

[0069] - 용어 "시클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 포화 시클로알킬 기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실)를 지칭하며, 이는 적합하게는 비치환 또는 치환될 수 있지만 (본원에 기재된 바와 같음), 치환되는 경우 가장 바람직하게는 C_1 또는 C_2 알킬 기 (바람직하게는 1 또는 2개의 메틸 기)로만 적합하게 치환된다;

[0070] - 용어 "헤테로시클릴"은 "3 내지 10개의 고리 원자, 바람직하게는 3, 4, 5 또는 6개의 고리 원자를 가지며, 적합하게는 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로-원자 (각각 적합하게는 N, O 또는 S로부터 선택됨)를 함유하여 각각의 이러한 헤테로-원자가 가장 바람직하게는 고리 내의 2개의 탄소 원자에 연결되게 하는 (가장 바람직하게는 고리 내의 또 다른 헤테로-원자가 아님) 비-방향족 고리를 지칭하며, 상기 비-방향족 고리는 적합하게는 비치환되거나 또는 치환될 수 있지만 (본원에 기재된 바와 같음), 치환되는 경우 가장 바람직하게는 C_1 또는 C_2 알킬 기 (바람직하게는 1 또는 2개의 메틸 기)로만 적합하게 치환된다. 일부 대표적이지만 비제한적인 예는 피롤린, 피롤리딘, 피라졸리딘, 이미다졸린, 테트라히드로푸란, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린을 포함한다. 각각의 이러한 헤테로시클릴 기는 존재하는 경우 적합하게는 비치환 또는 치환될 수 있지만 (본원에 기재된 바와 같음), 치환되는 경우 가장 바람직하게는 C_1 또는 C_2 알킬 기 (바람직하게는 1 또는 2개의 메틸 기)로만 적합하게 치환된다. 또한, 이러한 헤테로시클릴 기가 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 경우, 각각의 이러한 질소 원자는 비치환되거나 또는 적합하게는 C_1-C_3 알킬 기 (바람직하게는 메틸 기)로 치환될 수 있다.

[0071] - 용어 "조정하다", "조정", "조정제" 및 "표적"은 관련 기술분야에서의 그의 통상의 의미를 가질 것이며, 이에 대해서는 특히 WO 98/06737에 주어진 정의를 참조한다. 일반적으로, 본 발명의 문맥에서, "조정하는" 또는 "조정하기 위해"는 일반적으로 적합한 시험관내, 세포 또는 생체내 검정 (예컨대, 본원에 언급된 것)을 사용하여 측정 시 GPCR의 활성을 감소 또는 억제하거나, 또는 다르게는 그의 활성을 증가시키는 것을 의미한다. 특히, "조정하는" 또는 "조정하기 위한"은 동일한 조건 하에, 그러나 본 발명의 화합물, 아미노산 서열 또는 폴리펩티드 (적용가능한 경우)의 부재 하의 동일한 검정에서의 GPCR의 활성에 비해, 적합한 시험관내, 세포 또는 생체내 검정 (예컨대, 본원에 언급된 것)을 사용하여 측정 시 GPCR의 활성을 적어도 1%, 바람직하게는 적어도 5%, 예컨대 적어도 10% 또는 적어도 25%, 예를 들어 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 90% 또는 그 초과만큼 감소 또는 억제하거나, 또는 다르게는 그의 활성을 증가시키는 것을 의미할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 바와 같이, "조정하는"은 또한 동일한 조건, 그러나 본 발명의 화합물, 아미노산 서열 또는 폴리펩티드 (적용가능한 경우)의 부재 하에 비해, 그의 표적, 리간드 또는 기질 중 하나 이상에 대한 GPCR의 친화도, 결합력, 특이성 및/또는 선택성의 변화 (증가 또는 감소일 수 있음); 및/또는 GPCR이 존재하는 배지 또는 환경 내의 하나 이상의 조건 (예컨대, pH, 이온 강도, 보조-인자의 존재 등)에 대한 GPCR의

감수성의 변화 (증가 또는 감소일 수 있음)를 일으키는 것을 수반할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 바와 같이, 이는 다시 임의의 적합한 방식으로 및/또는 그 자체로 공지된 임의의 적합한 검정, 예컨대 본원에 또는 본원에 인용된 선행 기술에 기재된 검정을 사용하여 결정될 수 있다. "조정하는"은 또한 GPCR이 수반되는 1종 이상의 생물학적 또는 생리학적 메카니즘, 효과, 반응, 기능, 경로 또는 활성 (또는 그의 기질(들), 리간드(들) 또는 경로(들)가 수반됨, 예컨대 그의 신호전달 경로 또는 대사 경로 및 그의 연관된 생물학적 또는 생리학적 효과)과 관련하여 변화 (즉, GPCR 및 목적하는 생물학적 또는 생리학적 효과에 따른 각각 효능제, 길항제, 역 효능제 및/또는 알로스테릭 조정제로서의 활성)를 일으키는 것을 의미할 수 있다. 다시, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 바와 같이, 효능제 또는 길항제로서의 이러한 작용은 임의의 적합한 방식으로 및/또는 그 자체로 공지된 임의의 적합한 (시험관내 및 통상적으로 세포 또는 생체내) 검정, 예컨대 본원에 또는 본원에 인용된 선행 기술에 기재된 검정을 사용하여 결정될 수 있다. 특히, 효능제 또는 길항제로서의 작용은 의도된 생물학적 또는 생리학적 활성 (예컨대, 예를 들어 및 비제한적으로, 수용체 매개 신호전달)이 동일한 조건 하에, 그러나 본 발명의 관련 화합물, 아미노산 서열 또는 폴리펩티드의 부재 하의 동일한 검정에서의 생물학적 또는 생리학적 활성에 비해, 각각 적어도 1%, 바람직하게는 적어도 5%, 예컨대 적어도 10% 또는 적어도 25%, 예를 들어 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 90% 또는 그 초과만큼 증가 또는 감소되도록 하는 것일 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 설명 및 청구범위의 문맥에서, 본 발명 및 개시내용은 본 발명의 화합물, 아미노산 서열 또는 폴리펩티드가 그의 표적을 조정하는 (표적이 본원에 기재된 바와 같이 조정되는 한) 임의의 특정 메카니즘에 제한되지 않고, 따라서 조정은, 예를 들어 및 비제한적으로, 오르토스테릭 부위에서의 결합 또는 알로스테릭 조정 (즉, 알로스테릭 부위에서의 결합, 예를 들어 문헌 [George et al., Nat. Rev. Drug Discov. 1: 808-820 (2002); Kenakin, Trends Pharmacol. Sci. 25: 186-192 (2002) and Rios et al., Pharmacol. Ther. 92: 71-87 (2001)] 참조), GPCR의 그의 기질 또는 리간드 중 하나에 대한 결합의 감소 또는 억제 및/또는 GPCR에의 결합에 대한 천연 리간드 또는 기질과의 경쟁을 수반할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 조정은 또한 GPCR 또는 GPCR이 수반되는 메카니즘 또는 경로의 활성화를 수반할 수 있다. 조정은 가역적 또는 비가역족일 수 있지만, 제약 및 약리학적 목적을 위해 통상적으로 가역적 방식일 것이다. 또한, 일반적으로, "조정제"는 GPCR을 조정할 수 있는 화합물 또는 인자이며, 이는 본원에 제시된 바와 같이, 생리학적 조건 및/또는 관련 검정 또는 모델에 사용된 조건 하에, 생물학적 활성 또는 과정 (예를 들어, 표적 및/또는 상기 표적이 수반되는 신호전달 및/또는 생물학적 경로의 생물학적 활성, 또는 상기 표적 또는 신호전달과 연관된 생물학적 판독)의 기능적 특성을 증진시키거나, 억제하거나/감소시키거나 또는 달리 변경시키거나, 영향을 미치거나 또는 영향을 미칠 수 있음을 의미한다. 이와 관련하여, 조정제는 표적을 시험관내 (예를 들어, 검정 또는 스크린의 일부로서) 및/또는 생체내 (예를 들어, 조정제가 동물 (예를 들어, 수의학적 목적을 위해 또는 생체내 모델의 일부로서), 대상체 (즉, 치료 목적, 즉 상기 조정제의 사용을 통해 예방 또는 치료될 수 있는 상기 대상체에서의 하나 이상의 질환의 예방 또는 치료를 위해)에게 투여되는 경우) 조정하는 데 사용될 수 있다. 조정제 또는 후보 조정제는, 예를 들어 관련 표적을 수반하는 시험관내 스크린 또는 검정, 예컨대 1차 스크린 (예를 들어, 표적에 대해 미지의 활성을 갖는 시험 화학물질의 세트 또는 라이브러리로부터 표적의 조정제를 확인하는 데 사용되는 스크린) 및/또는 2차 검정 (예를 들어, 1차 스크린으로부터의 히트를 검증하는 데 사용되고/거나, 예를 들어 히트-투-리드 화학의 일부로서 히트 분자를 최적화하는 데 사용되는 검정), 및/또는 시험/결정될 하나 이상의 관련 파라미터 (즉, 조정될 파라미터)를 허용하는 세포 모델 또는 동물 모델에 의해 확인, 시험 및/또는 추가로 특징화될 수 있다. 예를 들어, 이러한 검정 또는 스크린은 시험관내 검정 또는 스크린으로서 구성될 수 있으며, 이는 일반적으로 (후보) 조정제의 표적에 대한 결합을 수반할 것이고, 이때 상기 결합에 의해 생성된 신호가 측정된다. 이러한 시험관내 스크리닝에 적합한 기술은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이고, 예를 들어 문헌 [Eldefrawi et al., (1987). FASEB J., Vol.1, pages 262-271 and Rauh et al., (1990), Trends in Pharmacol. Sci., vol. 11, pages 325-329]에 기재되어 있다. 예를 들어, 이러한 검정 또는 스크린은 결합 검정 또는 스크린으로서 구성될 수 있으며, 여기서 (후보) 조정제는 표적으로부터 검출가능한 리간드 (예를 들어, 방사성 또는 형광 리간드)를 대체하는 데 사용되고, 이때 조정제에 의해 표적으로부터 대체된 리간드의 양이 결정된다. 일반적으로, 화합물은 동일한 검정 또는 모델이 (후보) 조정제의 존재 없이 수행될 때 얻은 값(들)에 비해 생물학적 활성 또는 과정의 상기 기능적 특성 (즉, 관련 검정 또는 모델에서의 신호 또는 판독값)을 적어도 1 퍼센트, 예컨대 적어도 5 퍼센트 또는 그 초과로 변경 또는 변화시킬 때 조정제로 간주될 것이다:

[0072] - 용어 "친화도"는 분자 상호작용의 강도 또는 안정성을 나타낸다. 친화도는 통상적으로 몰/리터 (또는 M)의 단위를 갖는 K_D 또는 해리 상수에 의해 주어진다. 친화도는 또한 회합 상수, K_A로서 표현될 수 있으며, 이는 $1/K_D$와 동일하고, $(\text{mol/리터})^{-1}$ (또는 M^{-1})의 단위를 갖는다. 친화도는 그 자체로 공지된 방식으로 결정될 수 있

다;

[0073] - 본 설명 및 청구범위에서, 용어 "모노시클릭"은, 이 용어가 고리계 (예컨대, 지방족 고리계 또는 방향족 고리계)를 지칭하는 경우, 단일 고리를 포함하거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 고리계를 지칭하며, 상기 고리는 적합하게는 탄소 원자 및 임의로 1개 이상 (예컨대, 1 또는 2개)의 헤테로-원자 (이러한 헤테로-원자는 바람직하게는 각각 독립적으로 및 적합하게 선택되고, 보다 바람직하게는 O, N 및/또는 S로부터 선택됨)를 포함하거나 또는 그로 본질적으로 이루어진다는 것이 또한 명백해야한다. 상기 고리에 존재하는 원자에 따라, 모노시클릭 고리는 적합하게는 3 내지 10개의 고리 원자, 예컨대 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 고리 원자, 특히 4, 5 또는 6개의 고리 원자를 포함하거나 또는 그로 본질적으로 이루어질 수 있다.

[0074] 유사하게, 본 설명 및 청구범위에서, 용어 "비시클릭"은, 이 용어가 고리계 (예컨대, 지방족 고리계 또는 방향족 고리계)를 지칭하는 경우, 서로 적합하게 융합된 2개의 고리를 포함하거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 고리계 (통상적으로 2개의 융합된 고리가 2개의 고리 원자를 공유하도록 함)를 지칭하며, 여기서 비시클릭 고리계를 형성하는 각각의 고리는 탄소 원자 및 임의로 1개 이상 (예컨대, 1 또는 2개)의 헤테로-원자 (이러한 헤테로-원자는 바람직하게는 각각 독립적으로 및 적합하게 선택되고, 보다 바람직하게는 O, N 및/또는 S로부터 선택됨)를 포함하거나 또는 그로 본질적으로 이루어진다. 일반적으로, 각각의 고리에 존재하는 원자의 수에 따라, 비시클릭 고리는 적합하게는 8 내지 12개의 원자, 예컨대 8, 9, 10, 11 또는 12개의 고리 원자를 포함하거나 또는 그로 본질적으로 이루어질 수 있다. 비시클릭 고리계 내의 융합된 고리는 통상적으로 2개의 탄소 원자를 공유할 것이지만, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 융합된 고리는 질소 원자가 적합하게 존재하는 경우 1개의 탄소 원자 및 1개의 질소 원자를 공유하는 것이 또한 가능하다.

[0075] 또한, 비시클릭 고리계는 적합하게는 2개의 지방족 고리 (다시, 통상적으로 2개의 융합된 고리가 2개의 원자를 공유하도록 적합하게 융합됨), 2개의 방향족 고리 (다시, 통상적으로 2개의 융합된 고리가 2개의 원자를 공유하고 비시클릭 고리계 내의 총 2개의 고리가 공액 평면 고리계를 형성하도록 적합하게 융합됨)를 포함하거나 또는 본질적으로 함유할 수 있거나; 또는 적합하게는 1개의 방향족 고리 및 1개의 지방족 고리 (다시, 통상적으로 2개의 융합된 고리가 2개의 원자를 공유하도록 적합하게 융합됨)를 포함하거나 또는 그로 본질적으로 이루어질 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본원에서, 단지 편의를 위해 및 본 개시내용 또는 청구범위의 범주를 제한하지 않으면서, 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 비시클릭 고리계는 일반적으로 고리계 내의 제2 고리가 방향족인지 또는 지방족인지에 상관없이, 본원에서 방향족 고리계로서 지칭될 것이다. 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 바와 같이, 비시클릭 고리계는 또한 적합하게는 본원에 언급된 모노시클릭 고리계 중 2개를 포함할 수 있고, 이는 서로 적합하게 융합된다 (즉, 비시클릭 고리계에서 2개의 융합된 고리가 2개 이상의 고리 원자를 공유하도록 함).

[0076] 유사하게, 본 설명 및 청구범위에서, 용어 "폴리시클릭"은, 이 용어가 고리계 (예컨대, 지방족 또는 방향족 고리계)를 지칭하는 경우, 2개 이상의 고리 (예컨대, 2, 3, 4 또는 5개의 고리)를 포함하거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 고리계를 지칭하며, 여기서 고리계 내의 각각의 고리는 고리계 내의 적어도 1개의 다른 고리에 적합하게 및 독립적으로 융합된다 (통상적으로 서로 융합된 상기 2개의 고리가 2개의 고리 원자를 공유하도록 함). 다시, 폴리시클릭 고리계에서, 고리계를 형성하는 각각의 고리는 적합하게는 탄소 원자를 포함하거나 또는 그로 본질적으로 이루어지고, 임의로 1개 이상 (예컨대, 1 또는 2개)의 헤테로-원자 (이 헤테로-원자는 바람직하게는 각각 독립적으로 및 보다 바람직하게는 O, N 및/또는 S로부터 적합하게 선택됨)를 포함할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 폴리시클릭 고리계 내의 고리 원자의 총수는 고리계 내의 고리의 총수, 각각의 고리 내의 고리 원자의 수, 및 상이한 고리 사이에 공유된 고리 원자의 수에 따라 달라질 것이다. 폴리시클릭 비시클릭 고리계 내의 융합된 고리는 통상적으로 2개의 탄소 원자를 공유할 것이지만, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 융합된 고리는 질소 원자가 적합하게 존재하는 경우 1개의 탄소 원자 및 1개의 질소 원자를 공유하는 것이 또한 가능하다.

[0077] 또한, 폴리시클릭 고리계는 지방족 고리만을 적합하게 포함하거나 또는 본질적으로 함유할 수 있거나, 방향족 고리만을 적합하게 포함하거나 또는 본질적으로 함유할 수 있거나, 또는 1개 이상의 지방족 고리 및 1개 이상의 방향족 고리로 적합하게 구성될 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다 (또한, 단지 편의상 및 본 개시내용 또는 청구범위의 범주를 제한하지 않으면서, 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 폴리시클릭 고리계는 일반적으로, 계 내의 다른 고리가 방향족 및/또는 지방족인지에 상관없이, 본원에서 방향족 고리계로 지칭될 것임). 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 바와 같이, 폴리시클릭 고리계는 또한 적합하게는 서로 적합하게 융합된 (즉, 폴리시클릭 고리계에서, 서로 융합된 2개의 고리가 2개 이상의 고리 원

자를 공유하도록) 본원에 언급된 모노시클릭 고리계 중 2개 이상을 포함할 수 있다.

[0078] 또한, 본 설명 및 청구범위의 문맥에서, 용어 "트리시클릭"은, 이 용어가 본원에 기재된 바와 같은 폴리시클릭 고리계를 지칭하는 경우, 3개의 고리로 본질적으로 이루어진 폴리시클릭 고리계를 지칭한다는 것이 명백할 것이다.

[0079] 또한, 본 설명 및 청구범위에서, 용어 "헤테로시클릭"은, 이 용어가 고리계 (예컨대, 지방족 또는 방향족 고리계)를 지칭하는 경우, 적합하게는 1개 이상의 헤테로-원자 (바람직하게는 각각 독립적으로 N, O 또는 S로부터 선택됨)를 함유하는 고리계를 지칭하고; 용어 "헤테로 -방향족"은, 이 용어가 방향족 고리계를 지칭하는 경우, 적합하게는 1개 이상의 헤테로-원자 (바람직하게는 각각 독립적으로 N, O 또는 S로부터 선택됨)를 함유하는 방향족 고리계를 지칭한다.

[0080] 본원에 기재된 바와 같은 고리계를 포함하는 본 발명의 화합물에서 하기를 주목해야 한다:

[0081] - 고리계는 또한 고리계 내에 또는 고리계 상에 존재하는 임의의 다른 구조적 요소에 대해, 예컨대 고리계 내에 존재하는 임의의 헤테로-원자에 대해 및/또는 고리계 상에 존재하는 임의의 치환기에 대해, 고리계의 임의의 적합한 위치 (또는 위치들)에서 본 발명의 화합물의 다른 부분 (또는 부분들)에 공유 결합 또는 연결될 수 있다. 또한, 고리계가 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 경우, 고리계는 상기 질소 원자를 통해 본 발명의 화합물의 1개 이상의 다른 부분 및/또는 구조적 요소에 공유 결합 또는 연결될 수 있고/거나;

[0082] - 상기 고리계를 구성하는 각각의 원자는 독립적으로 어떠한 치환기도 보유하지 않을 수 있거나, 또는 적합하게 치환될 수 있고 (본원에 정의된 바와 같음), 주어진 고리 원자 상의 가능한 치환기의 수는 주어진 고리 원자가 다른 고리 원자에 대해 갖는 결합 이외에 얼마나 많은 추가의 결합을 형성할 수 있는지 (예를 들어, 상기 고리 원자가 적합한 치환기에 의해 적합하게 대체될 수 있는 얼마나 많은 수소 원자를 보유하는지)에 좌우된다. 일반적으로, 1개 이상의 이러한 적합한 치환기가 존재하는 경우, 이들은 고리계의 임의의 적합한 위치 또는 위치들에, 또한 고리계의 임의의 다른 구조적 요소에 대해, 예컨대 고리계에 존재하는 임의의 헤테로-원자에 대해 및/또는 고리계가 본 발명의 화합물의 다른 부분 (또는 부분들)에 공유 연결된 위치 (또는 위치들)에 대해 존재할 수 있다. 또한, 고리계가 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 경우, 각각의 상기 질소 원자는 다시 상기 질소 고리 원자가 다른 고리 원자에 대해 갖는 결합 이외에 얼마나 많은 추가의 결합을 형성할 수 있는지 (예를 들어, 상기 질소 원자가 적합한 치환기에 의해 적합하게 대체될 수 있는 얼마나 많은 수소 원자를 보유하는지)에 따라 독립적으로 치환되지 않을 수 있거나 또는 (본원에 정의된 바와 같이) 적합하게 치환될 수 있고/거나;

[0083] - 상기 고리계가 1개 이상의 헤테로 -원자를 함유하는 경우, 각각의 상기 1개 이상의 헤테로-원자는 고리계 내의 임의의 적합한 위치(들)에 (즉, 고리계 내의 탄소 원자에 대해), 또한 상기 고리계 내에 또는 상에 존재하는 임의의 다른 구조적 요소에 대해, 예컨대 고리계 내에 존재할 수 있는 임의의 추가의 헤테로-원자에 대해, 고리계 상에 존재하는 임의의 치환기에 대해 및/또는 고리계가 본 발명의 화합물의 다른 부분 (또는 부분들)에 공유 연결되는 위치 (또는 위치들)에 대해 존재할 수 있다. 1개 이상의 헤테로-원자를 함유하는 고리계의 1개 이상의 고리가 방향족 고리이어야 하는 것이 바람직하거나 의도되는 경우, 상기 고리(들)에 존재하는 1개 이상의 헤테로-원자는 생성된 고리(들)가 공액 평면 고리계를 형성하도록 상기 고리(들) 내의 탄소 원자 및 상기 고리(들) 내의 임의의 다른 헤테로-원자에 대한 위치(들)에 있어야 한다. 또한, 고리계가 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 경우, 각각의 상기 질소 원자는 또한 다시 상기 질소 고리 원자가 다른 고리 원자에 대해 갖는 결합 이외에 얼마나 많은 추가의 결합을 형성할 수 있는지에 따라 독립적으로 적합하게 치환될 수 있다 (본원에 정의된 바와 같음).

[0084] 본 설명 및 청구범위에서, 용어 "지방족 고리", "지방족 고리계"는 관련 기술분야에서의 그의 통상의 의미를 가지며, 일반적으로 1개 이상의 고리 (예컨대, 단일 고리 또는 2개 이상의 융합된 고리)를 포함하거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 지방족 화합물을 지칭한다는 것이 추가로 명백해야 한다. 본원에 사용되고 관련 기술분야에서 통상적인 바와 같이, 용어 지방족 고리계는 또한 고리가 방향족 고리 (본원에 정의된 바와 같음)가 아닌 한, 1개 이상의 이중 또는 삼중 결합을 함유하는 고리 및 고리계를 포함한다.

[0085] 또한, 용어 "지환족"은 탄소 원자만을 포함하는 비-방향족 고리계를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.

[0086] 일반적으로, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 바와 같이, 이러한 지방족 고리계는 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 폴리시클릭 (모두 본원에 기재된 바와 같음)일 수 있고, 탄소 원자만을 함유할 수 있거나, 또는 적합하게는 탄소 원자 및 N, S 또는 O로부터 각각 독립적으로 선택된 적합한 수 (예컨대, 지방족 고리계 내의 고리의 총수에 따라 1, 2, 3개 이상)의 헤테로-원자를 함유할 수 있다. 또한, 이러한 지방족 고리계

내의 각각의 원자는 적합하게 치환될 수 있음 (본원에 정의된 바와 같음)을 주목해야 한다. 지방족 고리계는 또한 1개 이상의 이중 결합 (예컨대, 탄소-탄소 이중 결합)을 적합하게 함유할 수 있지만, 단지 편의상 및 본 개시내용 또는 청구범위의 범주를 제한하지 않으면서, 적어도 1개의 방향족 고리를 함유하는 고리계는 일반적으로 본원에서 방향족 고리계로 지칭될 것이다.

[0087] 본원에 기재된 바와 같은 지방족 고리계는 또한 가교된 고리계일 수 있으며, 여기서 용어 "가교된" 또는 "가교"는 관련 기술분야에서의 그의 통상의 의미를 갖는다 (즉, 이러한 가교된 지방족 고리계가 3개 이상의 원자를 공유하는 2개의 고리를 포함하는 것을 의미하며, 2개의 브리지헤드 원자는 적어도 1개의 원자를 함유하는 가교, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 알킬렌 가교에 의해 분리된다). 이러한 가교된 지방족 고리계는 또한 적합하게는 1개 이상의 헤테로-원자를 함유할 수 있다. 가교된 지방족 고리계의 일부 구체적이지만 비제한적인 예는 비시클로[2.2.1]헵탄 및 비시클로[2.2.2]옥탄, 뿐만 아니라 하기 실험 부분에 예시된 본 발명의 화합물에 존재하는 가교된 고리계를 포함한다 (예를 들어, 화합물 A-189, A-190, A-232 및 A-233 참조). 본 설명 및 청구범위의 목적을 위해, 고리 내의 2개의 탄소 원자 사이에 직접 공유 결합이 존재하여 생성된 고리계가 상기 2개의 연결된 고리 원자를 공유하는 2개의 융합된 고리를 본질적으로 포함하는 것인 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-원 고리 (예를 들어, 데칼린 또는 본원의 화학식 XCVIII의 비시클릭 디아자-구조에서와 같음)도 또한 "가교" 고리계로 간주될 것이지만, 이러한 구조에서 "가교"는 공유 결합으로 이루어진다.

[0088] 지방족 고리계의 일부 구체적이지만 비제한적인 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:

[0089] - 탄소 원자만을 함유하는 모노시클릭 지방족 고리계: 시클로알칸, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸, 및 시클로알켄, 예컨대 시클로펜텐 및 시클로헥센;

[0090] - 탄소 원자 및 질소 원자를 함유하는 모노시클릭 지방족 고리계: 아제티딘, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 2-피라졸린, 2-이미다졸린, 피페리딘, 피페라진;

[0091] - 탄소 원자 및 산소 원자를 함유하는 모노시클릭 지방족 고리계: 옥세탄, 테트라히드로푸란, 1,3-디옥솔란, 테트라히드로피란, 1,4-디옥산, 2H-피란, 4H-피란, 1,4-디옥신;

[0092] - 탄소 원자 및 황 원자를 함유하는 모노시클릭 지방족 고리계: 테트라히드로티오펜 (티올란), 1,2-옥소티올란, 1,3-옥소티올란;

[0093] - 탄소 원자 및 2개의 상이한 헤테로-원자를 함유하는 모노시클릭 지방족 고리계: 1,2-옥사티올란, 1,3-옥사티올란, 모르폴린, 티오모르폴린, 1,2-티아진, 1,4-티아진;

[0094] - 탄소 원자 및 질소 원자를 함유하는 비시클릭 지방족 고리계: 피롤리지딘, 데카히드로이소퀴놀린, 데카히드로퀴놀린,

[0095] - 탄소 원자 및 황 원자를 함유하는 비시클릭 지방족 고리계;

[0096] - 탄소 원자 및 2개 이상의 상이한 헤테로-원자를 함유하는 비시클릭 지방족 고리계.

[0097] 지방족 고리/고리계의 일부 다른 예는 본원의 추가의 개시내용에 기초하여 및 이러한 지방족 고리/고리계를 함유하는 하기 실험 파트에 예시된 본 발명의 화합물로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0098] 다시, 본 발명의 화합물에 존재하는 경우, 이러한 지방족 고리계는 적합하게는 (다시, 상기 위치에 존재하는 원자가 본 발명의 화합물의 다른 부분(들)과 공유 결합을 형성할 수 있는지에 따라) 고리계의 임의의 적합한 위치에서 본 발명의 화합물의 또 다른 부분 (또는 2개 이상의 다른 부분)에 공유 결합 또는 연결될 수 있다. 또한, 다시, 지방족 고리계를 구성하는 각각의 원자는 독립적으로 어떠한 치환기도 보유하지 않을 수 있거나 또는 임의로 치환될 수 있으며 (본원에 정의된 바와 같음), 주어진 고리 원자 상의 가능한 치환기의 수는 다른 고리 원자에 대한 상기 고리 원자가 형성할 수 있는 그의 결합에 추가로 상기 고리 원자가 형성할 수 있는 공유 결합의 수에 따라 달라진다.

[0099] 또한, 본 설명 및 청구범위에서, 용어 "방향족 고리" 또는 "방향족 고리계"는 관련 기술분야에서의 그의 통상의 의미를 가지며, 일반적으로 공액 평면 고리계를 형성하는 고리를 지칭한다는 것이 명백할 것이다.

[0100] 일반적으로, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 바와 같이, 이러한 방향족 고리계는 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 폴리시클릭 (모두 본원에 기재된 바와 같음)일 수 있고, 탄소 원자만을 함유할 수 있거나, 또는 적합하게는 적합한 수 (예컨대, 방향족 고리계 내의 고리의 총수에 따라 1, 2, 3개 또는 그 초과)의 헤테로-원자 (바람직하게는 각각 독립적으로 N, S 또는 O로부터 선택됨)를 함유할 수 있다. 또한, 이러한 방향

족 고리계 내의 각각의 원자는 적합하게 치환될 수 있음 (본원에 정의된 바와 같음)을 주목해야 한다. 또한 본원에 기재된 바와 같이, 단지 편의상, 1개 이상의 방향족 고리 (예를 들어, 크산텐)에 추가로 1개 이상의 지방족 고리를 함유하는 폴리시클릭 고리계는 방향족 고리계로 간주될 것이다.

[0101] 이러한 방향족 고리계의 일부 구체적이지만 비제한적인 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:

[0102] - 탄소 원자만을 함유하는 모노시클릭 방향족 고리계: 페닐;

[0103] - 탄소 원자 및 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 모노시클릭 방향족 고리계: 피롤, 피라졸, 이미다졸, 1,2,4-트리아졸, 1,2,3-트리아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 아제핀, 1,4-디아제핀;

[0104] - 탄소 원자 및 산소 원자를 함유하는 모노시클릭 방향족 고리계: 푸란;

[0105] - 탄소 원자 및 황 원자를 함유하는 모노시클릭 방향족 고리계: 티오펜;

[0106] - 탄소 원자 및 2개의 상이한 헤테로-원자를 함유하는 모노시클릭 방향족 고리계: 티아졸, 옥사졸, 이속사졸, 이소티아졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,2,5-옥사디아졸, 1,3,5-옥사디아졸;

[0107] - 탄소 원자만을 함유하는 비시클릭 방향족 고리계: 나프탈렌, 인덴, 2,3-디히드로-인덴;

[0108] - 탄소 원자 및 질소 원자를 함유하는 비시클릭 방향족 고리계: 인돌, 이소인돌, 인돌린, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 인돌리진, 인다졸, 벤즈이미다졸, 퀴녹살린, 프탈라진, 퀴나졸린, 신놀린, 1,8-나프테리딘, 피리도[3,2-d]-피리미딘, 피리도[4,3-d]-피리미딘, 피리도[3,4-b]피라진, 피리도[2,3-b]피라진, 프테리딘, 4-아자인돌, 5-아자인돌, 6-아자인돌, 7-아자인돌, 퓨린, 테트라히드로퀴놀린, 1,2-디히드로퀴놀린, 1,2-디히드로이소퀴놀린;

[0109] - 탄소 원자 및 산소 원자를 함유하는 비시클릭 방향족 고리계: 벤조푸란, 이소벤조푸란;

[0110] - 탄소 원자 및 황 원자를 함유하는 비시클릭 방향족 고리계: 벤조[c]티오펜, 벤조[b]티오펜;

[0111] - 탄소 원자 및 2개 이상의 상이한 헤테로-원자를 함유하는 비시클릭 방향족 고리계: 벤조[c]이속사졸, 벤조[d]이속사졸, 벤조[c]티아졸, 벤조[d]티아졸, 벤조[d]옥사졸, 벤조[e][1,2]옥사진, 벤조[e][1,3]옥사진, 벤조[b][1,4]옥사진;

[0112] - 트리시클릭 고리 및 폴리시클릭 고리계: 안트라센, 페난트렌, 피렌, 벤조 (a)피렌, 카르바졸, 알록사진, 아크리딘, 페나진, 페녹사진, 페노티아진.

[0113] 방향족 고리/고리계의 일부 다른 예는 본원의 추가의 개시내용에 기초하여 및 이러한 방향족 고리/고리계를 함유하는 하기 실험 파트에 예시된 본 발명의 화합물로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0114] 다시, 본 발명의 화합물에 존재하는 경우, 이러한 방향족 고리계는 적합하게는 (다시, 상기 고리 원자가 이를 다른 고리 원자에 연결하는 결합에 추가로 공유 결합을 형성할 수 있는지에 따라) 고리계의 임의의 적합한 위치에서 본 발명의 화합물의 또 다른 부분 (또는 2개 이상의 다른 부분)에 공유 결합 또는 연결될 수 있다. 또한, 다시, 방향족 고리계를 구성하는 각각의 원자는 독립적으로 임의의 치환기를 보유하지 않을 수 있거나, 또는 다시, 상기 고리 원자가 이를 다른 고리 원자에 연결하는 결합에 추가로 이러한 치환기와 공유 결합을 형성할 수 있는지에 따라 임의로 치환될 수 있다 (본원에 정의된 바와 같음).

[0115] 또한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 바와 같이, 본원에 기재된 바와 같은 고리계는 또한 1개 이상 (그러나 통상적으로 단지 1 또는 2개, 종종 단지 1개)의 산소 원자로 적합하게 치환될 수 있음을 주목해야 한다. 산소 원자로 치환된 고리계의 일부 구체적이지만 비제한적인 예는 퀴놀린-2-[1H]-온, 이소퀴놀린-1-[2H]-온을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

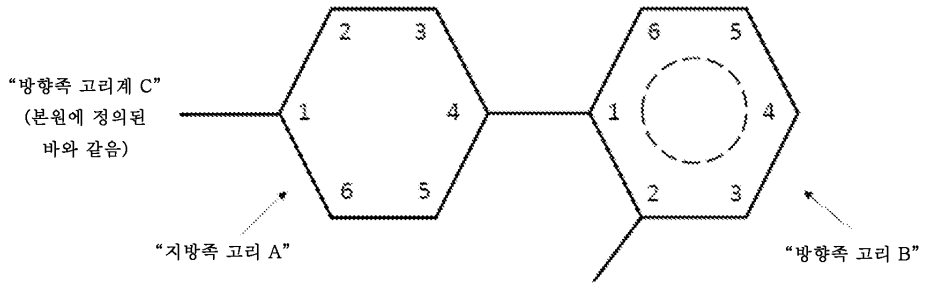
[0116] 본 발명의 화합물에 존재할 수 있는 고리계의 다른 예는 본원의 개시내용에 기초하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이며, 하기 실험 파트에 예시된 본 발명의 화합물에 존재하는 고리계를 포함한다.

[0117] 본원에 추가로 기재된 바와 같이 및 하기 실험 파트에 예시된 본 발명의 화합물 중 일부에 의해 예시된 바와 같이, 화합물이 2개 이상의 고리 또는 고리계 (이 고리는 단일 고리계로 융합되지 않음)를 포함하는 경우, 상기 고리는 적합하게는 공유 결합을 통해 직접 연결되거나 또는 적합한 (비치환 또는 적합하게 치환된) 알킬렌 연결기 (본원에 추가로 정의된 바와 같음), 예컨대 (비치환 또는 적합하게 치환된) 메틸렌 연결기 (이 경우, 본원에 언급된 바와 같이, 각각의 이러한 알킬렌 연결기는 대안적으로 카르보닐 기일 수 있음)를 통해 간접적으로 연결

될 수 있다.

[0118] 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 그의 전체 구조의 일부로서, 본 발명의 화합물은 일반적으로 방향족 고리 (상기 방향족 고리는 본원에 추가로 기재된 바와 같음)에 공유 연결된 (즉, 직접 또는 알킬렌 연결기 및 특히 메틸렌 연결기 (둘 다 본원에 정의된 바와 같음)를 통해) 지방족 고리 (상기 지방족 고리는 본원에 추가로 기재된 바와 같음)를 포함하고, 상기 방향족 고리는 지방족 고리가 결합된 고리의 탄소 원자에 인접한 (즉, 그에 대해 오르토-위치에 있는) 탄소 원자 상에 적어도 산성 치환기 (상기 산성 치환기는 본원에 추가로 기재된 바와 같고, 임의의 가설 또는 설명에 제한되지는 않지만, AT2R과의, 특히 본 발명의 화합물이 결합하는 것으로 가정되는 AT2R 상의/내의 추정 결합 포켓/결합 부위에 존재하는 것으로 생각되는 AT2R 서열 내의 아미노산 중 1개 이상과의 상호작용 또는 개선된 상호작용을 허용하는 것으로 생각됨)를 추가로 보유한다. 이는 하기 도식 (도식 A)에서 개략적으로 예시되며, 여기서 지방족 고리는 6-원 고리를 사용하여 개략적으로 예시되고, 방향족 고리는 6-원 고리를 사용하여 개략적으로 예시된다 (고리의 방향족 성질은 파선 원을 사용하여 개략적으로 나타냄).

[0119] 도식 A:



[0120]

[0121] 상기 도식 A는 또한 상기 지방족 고리 및 상기 방향족 고리의 원자에 대한 넘버링 시스템을 나타내며, 이는 단지 편의상 및 본 개시내용 또는 청구범위의 범주를 제한하지 않으면서 본 설명 및 청구범위에 사용될 것이다. 또한, 단지 편의상 및 본 개시내용 또는 청구범위의 범주를 제한하지 않으면서, 상기 지방족 고리는 또한 본원에서 "지방족 고리 A" 또는 "고리 A" 등으로 지칭될 것이고, 또한 "[A]"로/에 의해 나타내어질 것이고, 상기 방향족 고리는 또한 본원에서 "방향족 고리 B" 또는 "고리 B" 등으로 지칭될 것이고, 또한 "[B]"로/에 의해 나타내어질 것이고, 상기 산성 치환기는 또한 본원에서 "산성 치환기", "치환기 D" 등으로 지칭될 것이고, "[D]"로/에 의해 나타내어질 것이다.

[0122] 상기 도식 A와 관련하여, 추가의 설명 및 청구범위에서:

[0123] - 상기 도식 A에서 "3"으로 표시된 방향족 고리 B에서의 위치/원자는 또한 일반적으로 "산성 치환기에 대해 오르토-위치에 있는 위치/원자"로 지칭될 것이고;

[0124] - 상기 도식 A에서 "4"로 표시된 방향족 고리 B에서의 위치/원자는 또한 일반적으로 "산성 치환기에 대해 메타-위치에 있는 위치/원자"로 지칭될 것이고;

[0125] - 상기 도식 A에서 "5"로 표시된 방향족 고리 B에서의 위치/원자는 또한 일반적으로 "산성 치환기에 대해 파라-위치에 있는 위치/원자"로 지칭될 것이다.

[0126] 본 설명 및 청구범위에서, 어구 "산성 치환기에 대해 메타-위치에 있는 위치/원자"는 상기 도식 A에서 "4"로 표시된 방향족 고리 B 상의 위치/원자를 나타내기 위해 단독으로 사용된다 (상기 도식 A에서 "6"으로 표시된 방향족 고리 B 상의 위치/원자가 아니고, 이는 또한 본원에서 "방향족 고리 상의 다른 오르토-위치"로 지칭될 것임)는 것에 주목해야 한다.

[0127] 지방족 고리 A와 관련하여, 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 지방족 고리 A는 또한 비치환 또는 치환될 수 있는 (본원에 추가로 기재된 바와 같음) 가교된 고리계 (본원에 추가로 기재된 바와 같음); 또는 비치환 또는 치환될 수 있는 (본원에 추가로 기재된 바와 같음) 융합된 고리계 (본원에 추가로 기재된 바와 같음); 또는 비치환 또는 치환될 수 있는 (본원에 추가로 기재된 바와 같음) 스피로-유형 고리계로 본질적으로 이루어질 수 있음을 또한 주목해야 한다. 이러한 융합된 고리계 또는 스피로-유형 고리계의 일부 구체적이지만 비제한적인 예는

각각 화학식 LXXXV 및 XCII, 화학식 XCVIII 및 화학식 C로서 본원에 제공된다.

[0128] 보다 일반적으로, 지방족 고리 A는 본원의 도식 C의 고리 구조, 특히 본원의 도식 D의 고리 구조의 생동배체(본원에 정의된 바와 같음)일 수 있다. 적합한 생동배체는 본원의 개시내용에 기초하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0129] 방향족 고리 B와 관련하여, 상기 고리 B가 5-원 고리인 경우, 동일한 넘버링 시스템이 사용될 것이며, 여기서 방향족 고리 B가 지방족 고리 A에 연결되어 있는 위치/원자는 다시 위치 "1"로 나타냈지만, 상기 도식 A에서 "6"으로 나타내어진 위치/원자는 없음을 주목해야 한다.

[0130] 유사하게, 지방족 고리 A와 관련하여, 상기 고리 A가 5-원 고리인 경우, 도식 A에 나타낸 바와 동일한 넘버링 시스템이 사용될 것이며, 여기서 방향족 고리계 C가 지방족 고리 A에 연결되는 위치/원자는 다시 위치 "1"로 나타냈지만, 상기 도식 A에서 "6"으로 나타낸 위치/원자는 나타내지 않았음을 주목해야 한다. 또한, 지방족 고리 A와 관련하여, 상기 고리 A가 7-원 고리인 경우, 동일한 넘버링 시스템이 사용될 것이며, 여기서 방향족 고리계 C가 지방족 고리 A에 연결되는 위치/원자는 위치 "1"로 표시되고, 위치/원자 "1"과 위치/원자 "6" 사이에 존재하며 본원에서 위치/원자 "7"로 지칭될 지방족 고리 A에 추가의 위치/원자가 존재함을 주목해야 한다(유사하게, 고리 A가 8-원 고리인 경우, 도식 A에 제시된 바와 같이 위치 "1"과 "6" 사이에 추가의 위치/원자 "7" 및 "8"이 존재할 것임).

[0131] 또한, 상기 도식 A를 참조하여, 또한 단지 편의를 위해 그리고 본 개시내용 또는 청구범위의 범주를 제한하지 않으면서, 추가의 설명 및 청구범위에서, 도식 A에서 각각 "1" 및 "4"로 표시된 지방족 고리 A 상의 위치/원자는 또한 서로 "대향"인 고리 A 내의 위치/원자로 지칭될 것이다. 유사하게, 지방족 고리 A가 5-원 고리인 경우, 각각의 위치/원자 "3" 및 "4"는 고리 A의 위치 "1"의 위치/원자에 대향하는 것으로 간주될 것이고, 지방족 고리 A가 7-원 고리인 경우, 각각의 위치/원자 "4" 및 "5"는 고리 A의 위치 "1"의 위치/원자에 대향하는 것으로 간주될 것이다.

[0132] 지방족 고리 A가 8-원 고리인 경우, 위치 "4", "5" 및 "6" (특히 위치 "5")은 고리 내의 위치 "1"에 대향하는 것으로 간주되고; 지방족 고리 A가 9-원 고리인 경우, 위치 "5" 및 "6"은 고리 A 내의 위치 "1"에 대향하는 것으로 간주되고; 지방족 고리 A가 10-원 고리인 경우, 위치 "5", "6" 및 "7" (특히 위치 "6")은 고리 A 내의 위치 "1"에 대향하는 것으로 간주된다 (또한 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 방향족 고리 B는 위치 "1" 내의 원자, 즉 방향족 고리계 C가 연결되는 원자/위치에 대향하는 고리 A 내의 위치/원자 중 하나에서 이러한 8-, 9- 또는 10-원 지방족 고리 A에 연결될 것임). 본원의 개시내용에 기초하여, 본질적으로 동일한 고려사항이 적용될 것이기 때문에, 고리 A가 가교된 고리계 또는 스피로 고리계인 경우에 위치/원자가 고리 A 내의 위치 "1"에 "대향하는" 것으로 간주되어야 하는지는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 또한 명백할 것이다.

[0133] 본원의 추가의 기재로부터, 본 발명의 화합물은 또한 일반적으로 및 바람직하게는 제2 방향족 고리계 (방향족 고리 B와 상이함)를 포함할 것이며, 상기 제2 방향족 고리계는 상기 화학식에서 "1"로 나타낸 지방족 고리 A 상의 위치/원자 (즉, 방향족 고리 B가 연결된 위치/원자에 "대향하는" 위치/원자)에 직접적으로 또는 알킬렌 연결기 및 특히 메틸렌 연결기 (둘 다 본원에 정의된 바와 같고, 본원에 언급된 바와 같이 카르보닐 기일 수도 있음)를 통해 공유 연결된다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 일반적으로, 그러나 다시 단지 편의를 위해 그리고 본 개시내용 또는 청구범위의 범주를 제한하지 않으면서, 상기 제2 방향족 고리계 (본원에 추가로 기재된 바와 같음)는 또한 본원에서 "방향족 고리계 C" 또는 "고리계 C"로서 지칭될 것이고, "[C]"로서/에 의해 나타내어질 것이고, 상기 방향족 고리계 C가 연결된 지방족 고리 A 상의 위치/원자는 상기 도식 A에 개략적으로 제시되고 상기 단락에서 추가로 설명된 넘버링 시스템을 적용할 목적으로 지방족 고리 A의 위치 "1"로서 간주될 것이다.

[0134] 따라서, 일반적으로, 본 발명의 화합물은 하기 전체 구조를 갖는 것으로 개략적으로 나타내어질 수 있다:

[0135] 도식 B:

[0136] [방향족 고리계 C]-[지방족 고리 A]-[방향족 고리 B]

[0137] 여기서:

[0138] - 방향족 고리계 C, 지방족 고리 A 및 방향족 고리 B는 각각 본원에 추가로 기재된 바와 같고;

[0139] - 방향족 고리계 C는 지방족 고리 A에 직접 공유 결합되거나 또는 알킬렌 연결기 (본원에 정의된 바와 같고, 본원에 언급된 바와 같이 또한 카르보닐 기일 수 있음), 특히 메틸렌 연결기 (본원에 정의된 바와 같음)를 통해

지방족 고리 A에 연결되고;

[0140] - 지방족 고리 A는 방향족 고리 B에 직접 공유 결합되거나 또는 알킬렌 연결기 (본원에 정의된 바와 같고, 본원에 언급된 바와 같이 또한 카르보닐 기일 수 있음), 특히 메틸렌 연결기 (본원에 정의된 바와 같음)를 통해 방향족 고리 B에 연결되고;

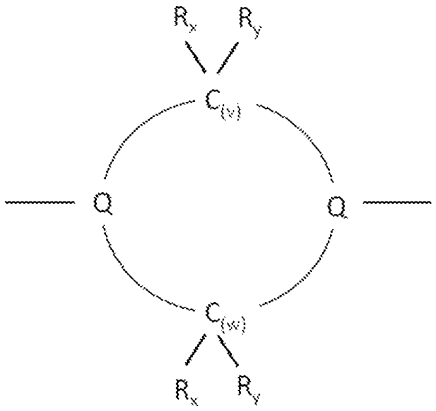
[0141] - 방향족 고리계 C 및 방향족 고리 B는 서로 대향하는 지방족 고리 A 내의 고리 원자에서 지방족 고리 A에 연결된다 (본원에 추가로 정의됨).

[0142] 특히, 본 발명의 화합물은 상기 도식 B에 제시된 하기 전체 구조를 갖는 것으로서 개략적으로 나타내어질 수 있고, 여기서:

[0143] - 방향족 고리계 C는 1개 이상의 고리를 포함하는 고리계이고, 여기서 고리 중 적어도 1개는 방향족 고리이고 (최대 모든 고리가 방향족 고리일 수 있음), 고리계는 본원에 추가로 기재된 바와 같고 (또한 본원에 추가로 기재된 바와 같이 임의로 적합하게 치환될 수 있음);

[0144] - 지방족 고리 A는 하기 도식 C에 의해 개략적으로 나타내어진 바와 같은 전체 구조; 보다 특히 하기 도식 D에 의해 개략적으로 나타내어진 바와 같은 전체 구조를 갖거나:

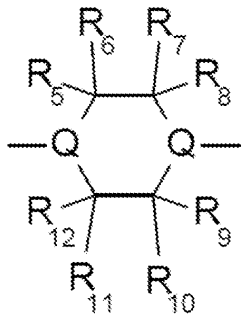
[0145] 도식 C:



[0146]

[0147] (여기서 각각의 C는 탄소 원자이고, 각각의 원자 Q는 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고 (여기서 바람직하게는 원자 Q 중 적어도 1개는 질소 원자이고, 보다 바람직하게는 원자 Q 둘 다는 질소 원자임), v 및 w는 본원에 추가로 정의된 바와 같고, 존재하는 각각의 R_x 기 및 존재하는 각각의 R_y 기는 독립적으로 본원에 추가로 정의된 바와 같음 (여기서 $C_{(v)}$ 탄소 쇄에 연결된 R_x 또는 R_y 중 1개 및 $C_{(w)}$ 탄소 쇄에 연결된 R_x 또는 R_y 중 1개는, 이들이 함께 알킬렌 가교 또는 공유 결합을 형성하여, 생성된 구조가 각각 가교된 고리계 또는 융합된 고리계 (둘 다 본원에 추가로 기재된 바와 같음)가 되도록 할 수 있음))

[0148] 도식 D:



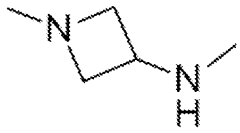
[0149]

[0150] (여기서 각각의 원자 Q는 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고 (바람직하게는 원자 Q 중 적어도 1개는 질소 원자이고, 보다 바람직하게는 원자 Q 둘 다는 질소 원자임), 각각의 R_5 내지 R_{12}는 독립적으로 본원에 추가로 정의된 바와 같다 (여기서 R_5 또는 R_8 중 1개 및 R_9 또는 R_{12} 중 1개는, 이들이 함께 알킬렌 가교 또는 공유 결합

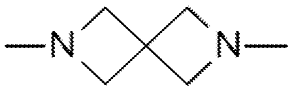
을 형성하여, 생성된 구조가 각각 가교된 고리계 또는 융합된 고리계 (둘 다 본원에 추가로 기재된 바와 같음)가 되도록 할 수 있음));

[0151] 또는 다르게는 지방족 고리 A는 하기 화학식 XCIX 또는 C 중 1개의 고리계이고:

[0152] 화학식 XCIX:

[0153] 

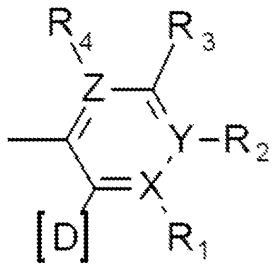
[0154] 화학식 C:

[0155] 

[0156] (여기서 상기 화학식 XCIX 또는 화학식 C의 고리계는 존재하는 경우 각각 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 할로겐 (특히 플루오르 (F)), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 적합한 치환기로 임의로 적합하게 치환될 수 있음);

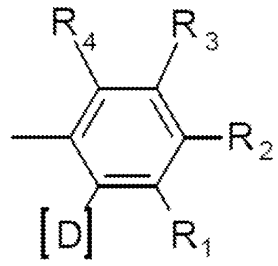
[0157] - 방향족 고리 B는 하기 도식 E에 의해 개략적으로 나타내어진 바와 같은 전체 구조; 특히 하기 도식 F에 의해 개략적으로 나타내어진 바와 같은 전체 구조; 보다 특히 하기 도식 G에 의해 개략적으로 나타내어진 바와 같은 전체 구조를 갖고:

[0158] 도식 E:

[0159] 

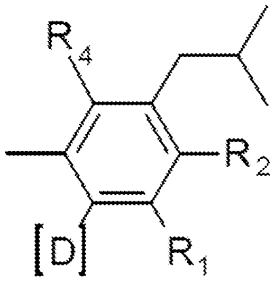
[0160] (여기서 [D]는 산성 치환기 [D] (이는 본원에 추가로 기재된 바와 같음)를 나타내고, 각각의 X, Y 및 Z 및 각각의 R_1, R_2, R_3 및 R_4 (존재하는 경우)는 본원에 추가로 기재된 바와 같음)

[0161] 도식 F:

[0162] 

[0163] (여기서 [D]는 산성 치환기 [D] (이는 본원에 추가로 기재된 바와 같음)를 나타내고, 각각의 R_1, R_2, R_3 및 R_4는 본원에 추가로 기재된 바와 같음)

[0164] 도식 G:



[0165]

[0166] (여기서 [D]는 산성 치환기 [D] (이는 본원에 추가로 기재된 바와 같음)를 나타내고, 각각의 R_1, R_2 및 R_4는 본원에 추가로 기재된 바와 같음);

[0167] - 방향족 고리계 C는 지방족 고리 A에 직접 공유 결합되거나 또는 알킬렌 연결기 (본원에 정의된 바와 같고, 본원에 언급된 바와 같이 또한 카르보닐 기일 수 있음), 특히 메틸렌 연결기 (본원에 정의된 바와 같음)를 통해 지방족 고리 A에 연결되고;

[0168] - 지방족 고리 A는 방향족 고리 B에 직접 공유 결합되거나 또는 알킬렌 연결기 (본원에 정의된 바와 같고, 본원에 언급된 바와 같이 또한 카르보닐 기일 수 있음), 특히 메틸렌 연결기 (본원에 정의된 바와 같음)를 통해 방향족 고리 B에 연결되고;

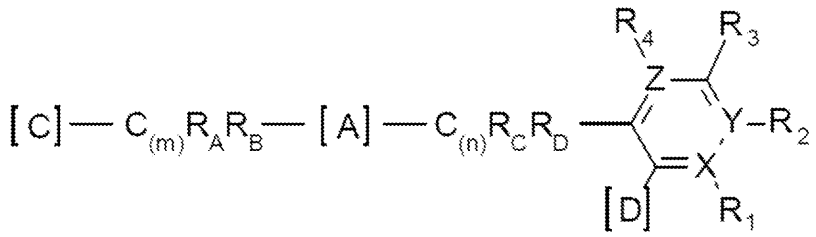
[0169] - 방향족 고리계 C 및 방향족 고리 B는 서로 대향하는 지방족 고리 A 내의 고리 원자에서 지방족 고리 A에 연결된다 (본원에 추가로 정의됨).

[0170] 또한, 본원의 추가 개시내용으로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 바와 같이, 방향족 고리계 C, 지방족 고리 A, 방향족 고리 B 및/또는 치환기 D 및/또는 임의의 치환기(들) 또는 치환기의 조합 중 하나에 대해 바람직한 측면이 본원에 인용되거나 기재된 경우, 상기 바람직한 측면은 바람직하게는 방향족 고리계 C, 지방족 고리 A, 방향족 고리 B, 치환기 D 및/또는 임의의 다른 치환기(들) 또는 치환기의 조합 중 다른 것에 대해 바람직한 것으로서 본원에 인용되거나 기재된 측면과 적합하게 조합된다는 것 (및 동일한 것이 방향족 고리계 C, 지방족 고리 A, 방향족 고리 B, 치환기 D 및/또는 상기 치환기(들) 또는 치환기의 조합 각각에 대해 "보다 바람직한", "특히 바람직한" 및 "가장 바람직한" 것으로서 본원에 인용되거나 기재된 측면에 필요한 변경을 가하여 적용된다는 것)이 이해되어야 한다.

[0171] 다시, 각각의 방향족 고리계 C, 지방족 고리 A, 방향족 고리 B 및 산성 치환기 D, 뿐만 아니라 각각의 알킬렌 연결기 $C_{(m)}R_AR_B$ 및 $C_{(n)}R_CR_D$ (존재하는 경우) 및 치환기 R_1 내지 R_{12} (존재하는 경우)는 일반적으로 본원에 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 바람직하게는 각각 본원의 이들 각각에 대해 기재된 바람직한 측면에 따른다.

[0172] 따라서, 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 제1 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물은 하기 구조 (화학식 I)를 가질 것이다:

[0173] 화학식 I:



[0174]

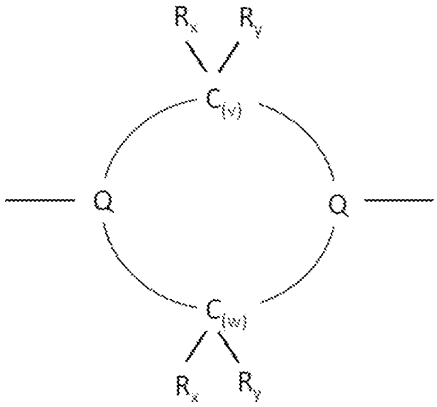
[0175] 여기서:

[0176] - [C]에 의해 나타내어진 방향족 고리계, [D]에 의해 나타내어진 산성 치환기, 각각의 X, Y 및 Z, 각각의 R_1, R_2, R_3 및 R_4 (존재하는 경우), 각각의 R_A, R_B, R_C 및 R_D, 및 m 및 n은 각각 본원에 추가로 정의된 바와 같고 (특히 이들 각각에 대해 본원에 기재된 바람직한 측면에 따름);

[0177] 여기서:

[0178] - [A]는 하기 도식 C에 의해 개략적으로 나타내어진 바와 같은 고리계; 특히 하기 도식 D에 의해 개략적으로 나타내어진 바와 같은 고리계를 나타내거나:

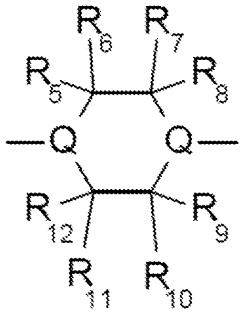
[0179] 도식 C:



[0180]

[0181] (여기서 각각의 원자 Q, 및 각각의 기 R_x 및 R_y 및 각각의 v 및 w는 본원에 추가로 기재된 바와 같음)

[0182] 도식 D:

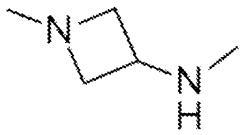


[0183]

[0184] (여기서 각각의 Q 및 R_5 내지 R_{12}는 본원에 추가로 기재된 바와 같음);

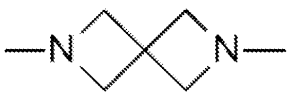
[0185] 또는 다르게는 [A]는 하기 화학식 XCIX 또는 C 중 하나의 고리계이다:

[0186] 화학식 XCIX:



[0187]

[0188] 화학식 C:

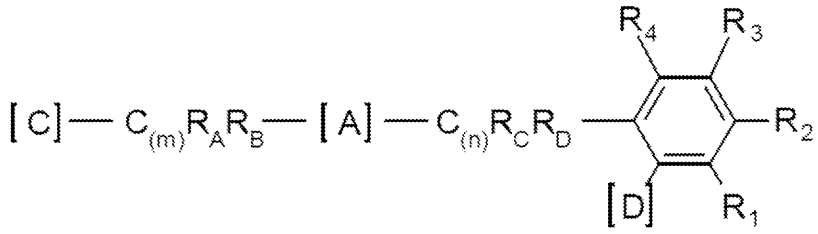


[0189]

[0190] (여기서 상기 화학식 XCIX 또는 화학식 C의 고리계는 존재하는 경우 각각 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 할로겐 (특히 플루오르 (F)), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 적합한 치환기로 임의로 적합하게 치환될 수 있음).

[0191] 보다 구체적이지만 비제한적인 측면에 따라, 본 발명의 화합물은 하기 구조 (화학식 II)를 가질 것이다:

[0192] 화학식 II:



[0193]

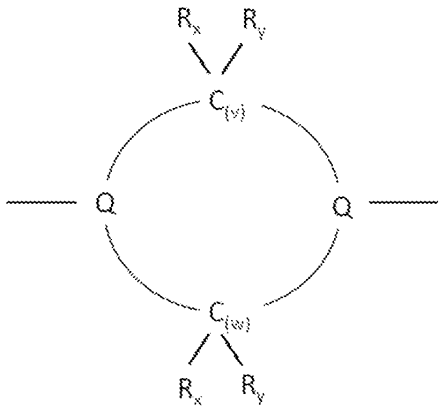
[0194] 여기서:

[0195] - [C]에 의해 나타내어진 방향족 고리계, [D]에 의해 나타내어진 산성 치환기, 각각의 R_1, R_2, R_3 및 R_4, 각각의 R_A, R_B, R_C 및 R_D, 및 m 및 n은 각각 본원에 추가로 정의된 바와 같고 (특히 이들 각각에 대해 본원에 기재된 바람직한 측면에 따름);

[0196] 여기서:

[0197] - [A]는 하기 도식 C에 의해 개략적으로 나타내어진 바와 같은 고리계; 특히 하기 도식 D에 의해 개략적으로 나타내어진 바와 같은 고리계를 나타내거나:

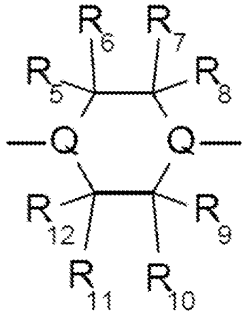
[0198] 도식 C:



[0199]

[0200] (여기서 각각의 원자 Q, 및 각각의 기 R_x 및 R_y 및 각각의 v 및 w는 본원에 추가로 기재된 바와 같음)

[0201] 도식 D:

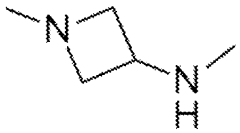


[0202]

[0203] (여기서 각각의 Q 및 R_5 내지 R_{12}는 본원에 추가로 기재된 바와 같음);

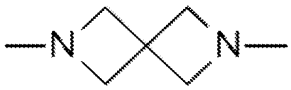
[0204] 또는 다르게는 [A]는 하기 화학식 XCIX 또는 C 중 하나의 고리계이다:

[0205] 화학식 XCIX:



[0206]

[0207] 화학식 C:

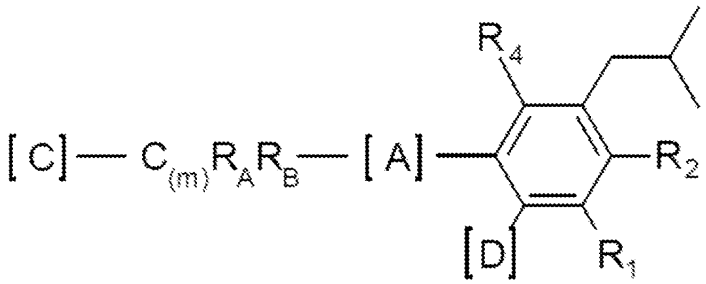


[0208]

[0209] (여기서 상기 화학식 XCIX 또는 화학식 C의 고리계는 존재하는 경우 각각 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 할로겐 (특히 플루오르 (F)), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 적합한 치환기로 임의로 적합하게 치환될 수 있음).

[0210] 보다 구체적이지만 비제한적인 측면에 따라, 본 발명의 화합물은 하기 구조 (화학식 III)를 가질 것이다:

[0211] 화학식 III:



[0212]

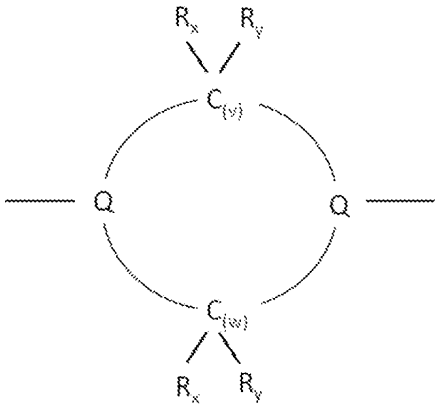
[0213] 여기서:

[0214] - [C]로 표시된 방향족 고리계, [D]로 표시된 산성 치환기, 각각의 R_1, R_2 및 R_4, 각각의 R_A 및 R_B, 및 m은 각각 본원에 추가로 정의된 바와 같고 (특히 이들 각각에 대해 본원에 기재된 바람직한 측면에 따름);

[0215] 여기서:

[0216] - [A]는 하기 도식 C에 의해 개략적으로 나타내어진 바와 같은 고리계; 특히 하기 도식 D에 의해 개략적으로 나타내어진 바와 같은 고리계를 나타내거나:

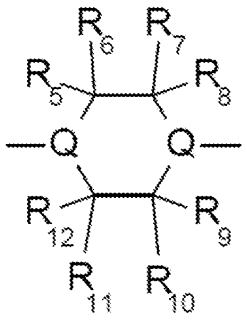
[0217] 도식 C:



[0218]

[0219] (여기서 각각의 원자 Q, 및 각각의 기 R_x 및 R_y 및 각각의 v 및 w는 본원에 추가로 기재된 바와 같음)

[0220] 도식 D:



[0221]

[0222] (여기서 각각의 Q 및 R_5 내지 R_{12}는 본원에 추가로 기재된 바와 같음);

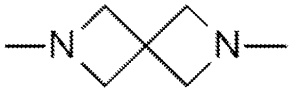
[0223] 또는 다르게는 [A]는 하기 화학식 XCIX 또는 C 중 하나의 고리계이다:

[0224] 화학식 XCIX:



[0225]

[0226] 화학식 C:

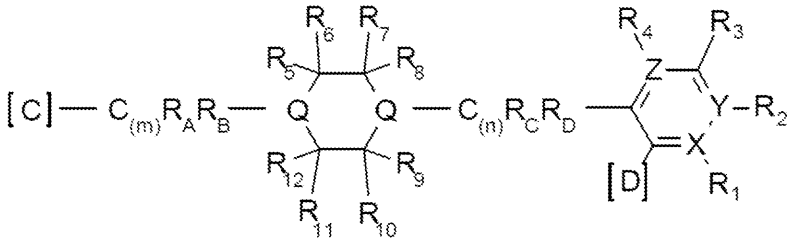


[0227]

[0228] (여기서 상기 화학식 XCIX 또는 화학식 C의 고리계는 존재하는 경우 각각 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 할로겐 (특히 플루오르 (F)), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 적합한 치환기로 임의로 적합하게 치환될 수 있음).

[0229] 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 본 발명의 바람직하지만 비제한적인 측면에 따라, 본 발명의 화합물은 하기 구조 (화학식 IV)를 가질 것이다:

[0230] 화학식 IV:

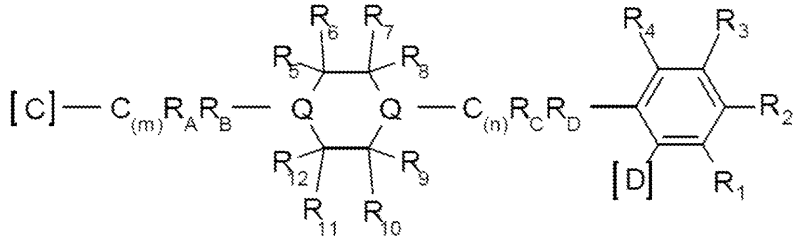


[0231]

[0232] 여기서 [C]에 의해 나타내어진 방향족 고리계, [D]에 의해 나타내어진 산성 치환기, 각각의 X, Y 및 Z, 각각의 R_1, R_2, R_3 및 R_4 (존재하는 경우), 각각의 R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} 및 R_{12}, 각각의 R_A, R_B, R_C 및 R_D, 각각의 Q, 및 m 및 n은 각각 본원에 추가로 정의된 바와 같다 (특히 이들 각각에 대해 본원에 기재된 바람직한 측면에 따름).

[0233] 또한 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 보다 바람직하지만 비제한적인 측면에 따라, 본 발명의 화합물은 하기 구조 (화학식 V)를 가질 것이다:

[0234] 화학식 V:

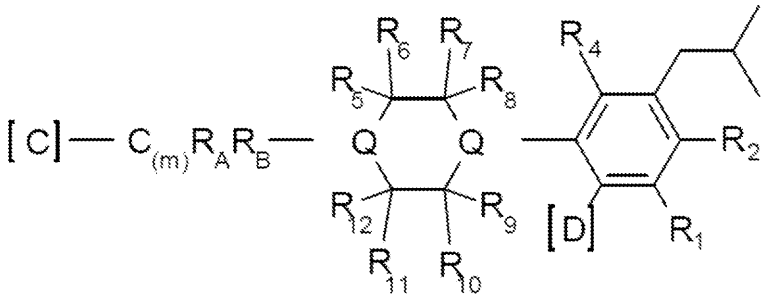


[0235]

[0236] 여기서 [C]에 의해 나타내어진 방향족 고리계, [D]에 의해 나타내어진 산성 치환기, 각각의 R_1, R_2, R_3 및 R_4, 각각의 R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} 및 R_{12}, 각각의 R_A, R_B, R_C 및 R_D, 각각의 Q, 및 m 및 n은 각각 본원에 추가로 정의된 바와 같다 (특히 이들 각각에 대해 본원에 기재된 바람직한 측면에 따름).

[0237] 또한 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 특히 바람직하지만 비제한적인 측면에 따라, 본 발명의 화합물은 하기 구조 (화학식 VI)를 가질 것이다:

[0238] 화학식 VI:



[0239]

[0240] 여기서 [C]에 의해 나타내어진 방향족 고리계, [D]에 의해 나타내어진 산성 치환기, 각각의 R_1, R_2 및 R_4, 각각의 R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} 및 R_{12}, 각각의 R_A 및 R_B, 각각의 Q 및 m은 각각 본원에 추가로 정의된 바와 같다 (특히 이들 각각에 대해 본원에 기재된 바람직한 측면에 따름).

[0241] 본 발명의 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물에서 (및 특히 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V 및/또는 화학식 VI의 본 발명의 화합물에서):

[0242] - 기 R_1은 바람직하게는 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_3 또는 C_4 시클로알킬, CF_3, C_1-C_8 알콕시, 아민 ($-NH_2$) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0243] 본 발명의 또 다른 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물 (및 특히 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V 및/또는 화학식 VI의 본 발명의 화합물)에서:

[0244] - 기 R_2는 바람직하게는 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 시클로알킬, 아민 ($-NH_2$) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0245] 본 발명의 또 다른 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물 (및 특히 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IV 및/또는 화학식 V의 본 발명의 화합물)에서:

[0246] - 기 R_3은 바람직하게는 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-$_8$ 알킬 (예를 들어, sec-부틸, 특히 이소-부틸), 예컨대 플루오로-치환된 메틸 기 (예를 들어, 트리플루오로메틸 및 CHF_2), C_1-C_8 알콕시, -O-CF_3, 메톡시에틸옥시 ($-O-(CH_2)_2-O-CH_3$) 또는 디플루오로에톡시 ($-O-CH_2-CHF_2$), 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로폭시, 시클로부톡시 또는 시클로펜톡시), $-CH_2$-시클로알킬, -O-CH_2-시클로알킬, -O-시클로알킬, -NH-시클

로알킬, -N(C_1-C_3)-시클로알킬, -NH-헤테로알킬, -N(C_1-C_3)-헤테로알킬, 헤테로시클릴 (예를 들어, 옥시란), -CH_2-헤테로시클릴, -O-CH_2-헤테로시클릴 (예를 들어, -O-CH_2-옥시란), -O-헤테로시클릴, -NH-헤테로시클릴, -N(C_1-C_3)-헤테로시클릴, 비닐 또는 메틸-치환된 비닐 (예를 들어, -CH=$CHCH_3$, -CH=$C(CH_3)_2$ 또는 -$CH=CH_2$), 또는 알릴 또는 메틸-치환된 알릴 (예를 들어, -$CH_2CH=CH_2$), 이소부테닐 또는 메틸 치환된 이소부테닐 (예를 들어, =$C(CH_3)_2$) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0247] 본 발명의 특히 바람직한 측면에서, 기 R_3은 이소부틸이다 (즉, 화학식 III 및/또는 화학식 VI의 본 발명의 화합물에서와 같음).

[0248] 본 발명의 보다 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물에서 (및 특히 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IV 및/또는 화학식 V의 본 발명의 화합물에서):

[0249] - 기 R_1은 바람직하게는 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_3 또는 C_4 시클로알킬, CF_3, C_1-C_8 알콕시, 아민 (-NH_2) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고/거나;

[0250] - 기 R_2는 바람직하게는 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 시클로알킬, 아민 (-NH_2) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민)으로 이루어진 군으로부터 선택되고/거나;

[0251] - 기 R_3은 바람직하게는 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-$_8$ 알킬 (예를 들어, sec-부틸, 특히 이소-부틸), 예컨대 플루오르-치환된 메틸 기 (예를 들어, 트리플루오로메틸 및 CHF_2), C_1-C_8 알콕시, -O-CF_3, 메톡시에틸옥시 (-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3) 또는 디플루오로에톡시 (-O-CH_2-CHF_2), 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로폭시, 시클로부톡시 또는 시클로펜톡시), -CH_2-시클로알킬, -O-CH_2-시클로알킬, -O-시클로알킬, -NH-시클로알킬, -N(C_1-C_3)-시클로알킬, -NH-헤테로알킬, -N(C_1-C_3)-헤테로알킬, 헤테로시클릴 (예를 들어, 옥시란), -CH_2-헤테로시클릴, -O-CH_2-헤테로시클릴 (예를 들어, -O-CH_2-옥시란), -O-헤테로시클릴, -NH-헤테로시클릴, -N(C_1-C_3)-헤테로시클릴, 비닐 또는 메틸-치환된 비닐 (예를 들어, -CH=$CHCH_3$, -CH=$C(CH_3)_2$ 또는 -$CH=CH_2$), 또는 알릴 또는 메틸-치환된 알릴 (예를 들어, -$CH_2CH=CH_2$), 이소부테닐 또는 메틸 치환된 이소부테닐 (예를 들어, =$C(CH_3)_2$) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고; 가장 바람직하게는 이소부틸이다 (즉, 화학식 III 및/또는 화학식 VI의 본 발명의 화합물에서와 같음).

[0252] 특히, 이러한 마지막 측면에 따라 본 발명의 화합물 (및 특히 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IV 및/또는 화학식 V의 본 발명의 화합물)에서:

[0253] - 기 R_1은 바람직하게는 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_3 또는 C_4 시클로알킬, CF_3, C_1-C_8 알콕시, 아민 (-NH_2) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0254] - 기 R_2는 바람직하게는 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 시클로알킬, 아민 (-NH_2) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0255] - 기 R_3은 바람직하게는 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-$_8$ 알킬 (예를 들어, sec-부틸 및 특히 이소-부틸), 예컨대 플루오르-치환된 메틸 기 (예를 들어, 트리플루오로메틸 및 CHF_2), C_1-C_8 알콕시, -O-CF_3, 메톡시에틸옥시 (-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3) 또는 디플루오로에톡시 (-O-CH_2-CHF_2), 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로폭시, 시클로부톡시 또는 시클로펜톡시), -CH_2-시클로알킬, -O-CH_2-시클로알킬, -O-시클로알킬, -NH-시클로알킬, -N(C_1-C_3)-시클로알킬, -NH-헤테로알킬, -N(C_1-C_3)-헤테로알킬, 헤테로시클릴 (예를 들어, 옥시란), -CH_2-헤테로시클릴, -O-CH_2-헤테로시클릴 (예를 들어, -O-CH_2-옥시란), -O-헤테로시클릴,

-NH-헤테로시클릴, -N(C_1-C_3)-헤테로시클릴, 비닐 또는 메틸-치환된 비닐 (예를 들어, -CH=$CHCH_3$, -CH=$C(CH_3)_2$ 또는 -CH=CH_2), 또는 알릴 또는 메틸-치환된 알릴 (예를 들어, -CH_2CH=CH_2), 이소부테닐 또는 메틸 치환된 이소부테닐 (예를 들어, =$C(CH_3)_2$) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고; 가장 바람직하게는 이소부틸이다 (즉, 화학식 III 및/또는 화학식 VI의 본 발명의 화합물에서와 같음).

[0256] 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물에서, (예를 들어, 화학식 IV, V 및 VI의 화합물에서와 같이) 문자 Q에 의해 표시된 원자가 언급되는 모든 경우, 각각의 이러한 원자 Q는 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자일 수 있고, 바람직하게는 2개의 이러한 원자 Q가 본원에 기재된 바와 같은 지방족 고리 A에 존재하는 경우, 적어도 1개의 이러한 원자 Q는 질소 원자이고, 보다 바람직하게는 상기 지방족 고리 A에서의 이러한 원자 Q 둘 다가 각각 질소 원자이다.

[0257] 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물에서, 기 R_4가 존재하는 경우 (예를 들어, 화학식 I, II, III, IV, V 및 VI에 의해 기재된 화합물에서와 같이), 상기 기 R_4는 존재하는 경우 바람직하게는 H 또는 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0258] 본원에 기재된 본 발명의 화합물에서, 기 R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} 및/또는 R_{12}가 존재하는 경우 (예를 들어, 화학식 IV, V 및 VI에 의해 기재된 화합물에서와 같이), 각각의 이러한 기 R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} 및/또는 R_{12}는 존재하는 경우 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 또는 이소프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0259] 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물에서, 기 R_A, R_B, R_C 및/또는 R_D가 존재하는 경우 (예를 들어, 화학식 I, II, III, IV, V 및 VI에 의해 기재된 화합물에서와 같이, 화학식 III 및 IV의 화합물은 기 R_C 또는 R_D를 함유하지 않을 것으로 이해됨), 각각의 이러한 기 R_A, R_B, R_C 및/또는 R_D는 존재하는 경우 독립적으로 수소, 메틸 및/또는 트리플루오로메틸로부터 선택되거나, 또는 여기서 R_A + R_B는 존재하는 경우 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 (C=O) 기를 형성하고/거나; R_C + R_D는 존재하는 경우 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 (C=O) 기를 형성하고 (다시 말해서, 여기서 R_A+R_B는 함께 단일 산소 원자에 의해 대체되어 상기 산소 원자가 결합되어 있는 탄소 원자와 카르보닐 기를 형성하고/거나, 여기서 R_C+R_D는 존재하는 경우 함께 단일 산소 원자에 의해 대체되어 상기 산소 원자가 결합되어 있는 탄소 원자와 카르보닐 기를 형성함), 바람직하게는 각각 수소 원자이다.

[0260] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 1.0 x 10^{-5} M보다 더 우수한 (즉 10 마이크로몰보다 더 우수한), 바람직하게는 1.0 x 10^{-6} M보다 더 우수한 (즉 1 마이크로몰 초과보다 더 우수한), 보다 바람직하게는 1.0 x 10^{-7} M보다 더 우수한 (즉 0.1 마이크로몰보다 더 우수한), 보다 더 바람직하게는 1.0 x 10^{-8} M보다 더 우수한 (즉 10 나노몰보다 더 우수한) AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 가질 것이다 [이와 관련하여, (i) 본 설명에서 및 일반적으로 허용되는 과학 실무에 따라, 10^{-5}는 또한 "E-05"로 기재될 것이고, 10^{-6}은 또한 "E-06" 등으로 기재될 것이며; (ii) 예시로서, 본 설명 및 청구범위의 목적상, - 예를 들어 - 1.0 x 10^{-8} M (10 나노몰)의 친화도는 - 예를 들어 - 1.0 x 10^{-6} M (1 마이크로몰)의 친화도보다 "더 우수한" 것으로 간주되고, 유사하게 - 예를 들어 - 5 나노몰의 친화도는 - 예를 들어 - 10 나노몰의 친화도보다 더 우수한 것으로 간주됨].

[0261] 따라서, 추가의 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명은 하기에 관한 것이다:

[0262] - 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖는 본 발명의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음);

[0263] 특히:

[0264] - 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된

프로토콜에 따라 측정됨)를 갖는 화학식 I의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음);

[0265] 보다 특히:

[0266] - 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖는 화학식 IV의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음);

[0267] 및 보다 더 특히:

[0268] - 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖는 화학식 II의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음);

[0269] 및 보다 더 특히:

[0270] - 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖는 화학식 V의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음);

[0271] 및 보다 더 특히:

[0272] - 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖는 화학식 III의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음);

[0273] 및 보다 더 특히:

[0274] - 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖는 화학식 VI의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음).

[0275] 추가의 구체적이지만 비-제한적 측면에서, 본 발명은 (i) 방향족 고리계 [C], 지방족 고리 [A], 방향족 고리 [B] 및 산성 치환기 [D]가 각각 본원에 추가로 기재된 바와 같고; (ii) 본 발명의 이러한 화합물에 존재하는 치환기(들) (여기서 각각의 이러한 치환기는 독립적으로 수반된 특정한 치환기에 대해 본원에 추가로 기재된 바와 같을 수 있음) 뿐만 아니라 본 발명의 상기 화합물에 존재하는 이러한 치환기의 특정한 조합; 및 (iii) m 및 n (본원에 기재된 바와 같이 각각 독립적으로 0 또는 1일 수 있음)이 각각, 상기 본 발명의 화합물이 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖도록 하는 (및 그러하도록 조합되는) 것인 본 발명의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음)에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 방향족 고리 [B] 상의 치환기 R_1, R_2, R_3 및 R_4 (이러한 치환기(들)가 방향족 고리 [B] 상에 존재하는 경우, 본원에 주어진 추가의 정의에 따름) 뿐만 아니라 방향족 고리 [B] 상에 존재하는 이러한 치환기 R_1, R_2, R_3 및 R_4의 특정한 조합이 각각, 상기 본 발명의 화합물이 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖도록 하는 (및 그러하도록 조합되는) 것인 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0276] 추가의 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명은 하기에 관한 것이다:

[0277] - (i) 방향족 고리계 [C], 지방족 고리 [A] 및 산성 치환기 [D]가 각각 본원에 추가로 기재된 바와 같고; (ii) 각각의 X, Y 및 Z, 뿐만 아니라 상기 화학식 I의 화합물에 존재하는 원자 X, Y 및 Z의 특정한 조합; 및 (iii) 각각의 치환기 R_1, R_2, R_3 및 R_4 (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 I의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_1, R_2, R_3 및 R_4의 특정한 조합; 및 (iv) m 및 n (본원에 기재된 바와 같이 각각 독립적으로 0 또는 1일 수 있음); 및 (v) 각각의 치환기 R_A, R_B, R_C 및 R_D (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 I의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_A, R_B, R_C 및 R_D의 특정한 조합; 및 (vi) 이러한 화학식 I의 화합물에 (예를 들어, 본원에 추가로 기재된 바와 같이 방향족 고리계 [C] 상에 및/또는 지방족 고리계 [A] 상에) 존재하는 임의의 추가의 치환기, 뿐만 아니라 상기 화학식 I의 화합물에 존재하는 이러한 치환기의 특정한 조합이, 각각, 상기 화학식 I의

화합물이 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖도록 하는 (및 그러하도록 조합되는) 것인 화학식 I의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음);

[0278] 보다 특히:

[0279] - (i) 방향족 고리계 [C] 및 산성 치환기 [D]가 각각 본원에 추가로 기재된 바와 같고; (ii) 각각의 원자 Q (본원에 언급된 바와 같이 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자일 수 있고, 바람직하게는 적어도 1개의 Q는 질소 원자임); 및 (iii) 각각의 X, Y 및 Z, 뿐만 아니라 상기 화학식 IV의 화합물에 존재하는 원자 X, Y 및 Z의 특정한 조합; 및 (iv) 각각의 치환기 R_1, R_2, R_3 및 R_4 (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 IV의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_1, R_2, R_3 및 R_4의 특정한 조합; 및 (v) 각각의 치환기 R_5 내지 R_{12} (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 IV의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_5 내지 R_{12}의 특정한 조합; 및 (vi) m 및 n (본원에 기재된 바와 같이 각각 독립적으로 0 또는 1일 수 있음); 및 (vii) 각각의 치환기 R_A, R_B, R_C 및 R_D (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 IV의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_A, R_B, R_C 및 R_D의 특정한 조합; 및 (viii) 이러한 화학식 IV의 화합물에 (예를 들어, 방향족 고리계 [C] 상에) 존재하는 임의의 추가의 치환기, 뿐만 아니라 상기 화학식 IV의 화합물에 존재하는 이러한 치환기의 특정한 조합이, 각각, 상기 화학식 IV의 화합물이 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖도록 하는 (및 그러하도록 조합되는) 것인 화학식 IV의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음);

[0280] 및 보다 더 특히:

[0281] - (i) 방향족 고리계 [C], 지방족 고리 [A] 및 산성 치환기 [D]가 각각 본원에 추가로 기재된 바와 같고; (ii) 각각의 치환기 R_1, R_2, R_3 및 R_4 (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 II의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_1, R_2, R_3 및 R_4의 특정한 조합; 및 (iii) m 및 n (본원에 기재된 바와 같이 각각 독립적으로 0 또는 1일 수 있음); 및 (iv) 각각의 치환기 R_A, R_B, R_C 및 R_D (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 II의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_A, R_B, R_C 및 R_D의 특정한 조합; 및 (v) 이러한 화학식 II의 화합물에 (예를 들어, 본원에 추가로 기재된 바와 같은 방향족 고리계 [C] 상에 및/또는 지방족 고리계 [A] 상에) 존재하는 임의의 추가의 치환기, 뿐만 아니라 상기 화학식 II의 화합물에 존재하는 이러한 치환기의 특정한 조합이, 각각, 상기 화학식 II의 화합물이 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖도록 하는 (및 그러하도록 조합되는) 것인 화학식 II의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음);

[0282] 및 보다 더 특히:

[0283] - (i) 방향족 고리계 [C] 및 산성 치환기 [D]가 각각 본원에 추가로 기재된 바와 같고; (ii) 각각의 원자 Q (본원에 언급된 바와 같이 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자일 수 있고, 바람직하게는 적어도 1개의 Q는 질소 원자임); 및 (iii) 각각의 치환기 R_1, R_2, R_3 및 R_4 (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 V의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_1, R_2, R_3 및 R_4의 특정한 조합; 및 (v) 상각각의 치환기 R_5 내지 R_{12} (존재하는 경우), 뿐만 아니라 기 화학식 V의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_5 내지 R_{12}의 특정한 조합; 및 (vi) m 및 n (본원에 기재된 바와 같이 각각 독립적으로 0 또는 1일 수 있음); 및 (vi) 각각의 치환기 R_A, R_B, R_C 및 R_D (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 V의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_A, R_B, R_C 및 R_D의 특정한 조합; 및 (viii) 이러한 화학식 V의 화합물에 (예를 들어, 방향족 고리계 [C] 상에) 존재하는 임의의 추가의 치환기, 뿐만 아니라 상기 화학식 IV의 화합물에 존재하는 이러한 치환기의 특정한 조합이, 각각, 상기 화학식 IV의 화합물이 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖도록 하는 (및 그러하도록 조합되는) 것인 화학식 V의 화합물 (본원에 추가

로 기재된 바와 같음);

[0284] 및 보다 더 특히:

[0285] - (i) 방향족 고리계 [C], 지방족 고리 [A] 및 산성 치환기 [D]가 각각 본원에 추가로 기재된 바와 같고; (ii) 각각의 치환기 R_1, R_2 및 R_4 (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 III의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_1, R_2 및 R_4의 특정한 조합; 및 (iii) m (본원에 기재된 바와 같이, 0 또는 1일 수 있음); 및 (iii) 각각의 치환기 R_A 및 R_B (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 III의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_A 및 R_B의 특정한 조합; 및 (iv) 이러한 화학식 III의 화합물에 (예를 들어, 본원에 추가로 기재된 바와 같은 방향족 고리계 [C] 상에 및/또는 지방족 고리계 [A] 상에) 존재하는 임의의 추가의 치환기, 뿐만 아니라 상기 화학식 III의 화합물에 존재하는 이러한 치환기의 특정한 조합이, 각각, 상기 화학식 III의 화합물이 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖도록 하는 (및 그러하도록 조합되는) 것인 화학식 III의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음);

[0286] 및 보다 더 특히:

[0287] - (i) 방향족 고리계 [C] 및 산성 치환기 [D]가 각각 본원에 추가로 기재된 바와 같고; (ii) 각각의 원자 Q (본원에 언급된 바와 같이 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자일 수 있고, 바람직하게는 적어도 1개의 Q는 질소 원자임); 및 (iii) 각각의 치환기 R_1, R_2 및 R_4 (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 VI의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_1, R_2 및 R_4의 특정한 조합; 및 (iv) 각각의 치환기 R_5 내지 R_{12} (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 VI의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_5 내지 R_{12}의 특정한 조합; 및 (v) m (본원에 기재된 바와 같이 0 또는 1일 수 있음); 및 (vi) 각각의 치환기 R_A 및 R_B (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 VI의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_A 및 R_B의 특정한 조합; 및 (vii) 이러한 화학식 VI의 화합물에 (예를 들어, 방향족 고리계 [C] 상에) 존재하는 임의의 추가의 치환기, 뿐만 아니라 상기 화학식 VI의 화합물에 존재하는 이러한 치환기의 특정한 조합이, 각각, 상기 화학식 VI의 화합물이 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖도록 하는 (및 그러하도록 조합되는) 것인 화학식 VI의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음).

[0288] 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 상기 측면 및 본 발명의 추가 측면 각각의 목적을 위해, 치환기는 또한 수소 원자일 수 있으며 (즉, 본 발명의 화합물에서의 관련 위치가 치환되지 않음을 의미함), 단 상기 치환기의 정의, 관련 화합물의 추가 기재 및/또는 문맥이 허용된다는 것을 주목해야 한다.

[0289] 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 방향족 고리계 C는 모노시클릭, 비시클릭 또는 폴리시클릭 고리계일 수 있으며, 단 고리계에 존재하는 고리 중 적어도 1개는 방향족 고리이다. 바람직한 측면에 따라, 방향족 고리계 C에 존재하는 본질적으로 모든 고리는 방향족 고리이다 (그러나 이는 중요하지는 않음).

[0290] 일반적으로, 방향족 고리계 C가 적어도 1개의 방향족 고리를 함유하는 한 방향족 고리계 C의 정확한 성질 또는 구조가 중요하지 않다는 것이 본원의 설명으로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이지만, 방향족 고리계 C가 모노시클릭 또는 비시클릭 고리계인 것이 바람직하다.

[0291] 방향족 고리계 C가 방향족 고리계 C 내에 존재하는 방향족 고리의 일부를 형성하는 고리 원자에서 지방족 고리 A에 (즉, 직접 또는 본원에 정의된 바와 같은 알킬렌 연결기 및 특히 메틸렌 연결기 (둘 다 본원에 정의된 바와 같음)를 통해) 적합하게 연결되는 것이 또한 바람직하다 (그러나 중요하지는 않음).

[0292] 방향족 고리계 C를 구성하는 고리 원자는 적합하게는 전적으로 탄소 원자로 이루어질 수 있거나, 또는 다르게는 방향족 고리계 C는 적합하게는 1개 이상의 헤테로-원자를 포함할 수 있다 (여기서 존재하는 임의의 헤테로-원자는 바람직하게는 각각 독립적으로, 그러나 적합하게는 N, S 또는 O로부터 선택됨). 방향족 고리계 C가 적어도 1개의 헤테로 -원자를 적합하게 함유하는 경우, 방향족 고리계 C를 구성하는 고리 각각은 헤테로 -원자를 함유하지 않거나 또는 1개 이상의 헤테로-원자를 적합하게 함유할 수 있으며, 단 전체 방향족 고리계 C에서의 헤테로-원자의 총수는 적어도 1개이다.

[0293] 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 방향족 고리계 C가 적어도 1개의 헤테로-원자를 함유하

는 경우, 방향족 고리계 C 내의 헤테로-원자의 수는 통상적으로 방향족 고리계 C 내의 고리의 총수 및 각각의 고리 내의 원자의 수에 좌우될 것이다. 일반적으로, 방향족 고리계 C가 적어도 1개의 헤테로-원자를 함유하는 경우, 방향족 고리계 C의 일부를 형성하는 5-원 고리는 적합하게는 최대 3개 (예컨대, 0, 1, 2 또는 3개)의 헤테로-원자를 포함할 수 있고, 방향족 고리계 C의 일부를 형성하는 6-원 고리는 적합하게는 최대 3개 (예컨대, 0, 1, 2 또는 3개)의 헤테로-원자를 포함할 수 있으며, 단 전체 방향족 고리계 C에서 헤테로-원자의 총수는 적어도 1개이다. 방향족 고리계 C가 비시클릭 또는 폴리시클릭 고리계인 경우, 고리계 내의 2개의 고리는 질소 원자를 공유하는 것이 가능하다. 또한, 방향족 고리계 C가 적어도 1개의 헤테로-원자를 함유하고 모노시클릭 고리인 경우, 방향족 고리계 C의 헤테로-원자의 총수는 적합하게는 1, 2 또는 3개일 수 있다. 또한, 일반적으로, 방향족 고리계 C가 2개 이상의 헤테로-원자를 함유하는 경우, 상기 헤테로-원자는 적합하게는 동일하거나 상이할 수 있다 (역시, 본원에 언급된 바와 같이, 바람직하게는 상기 헤테로-원자 중 적어도 1개는 질소 원자임).

[0294] 본원에 주어진 다양한 화학식으로부터 알 수 있는 바와 같이, 방향족 고리계 C는 지방족 고리 A 내의 원자 Q 중 하나에 연결된다. 방향족 고리계 C가 연결되는 상기 원자 Q가 질소 원자인 경우, 방향족 고리계 C는 바람직하게는 (즉, 직접 또는 본원에 정의된 바와 같은 알킬렌 연결기, 특히 메틸렌 연결기 (둘 다 본원에 정의된 바와 같음)를 통해) 방향족 고리계 C에 존재하는 탄소 원자 (탄소 원자는 바람직하게는 본원에 언급된 바와 같이 방향족 고리계 C 내의 방향족 고리의 일부를 형성하지만, 이는 또한 중요하지는 않음)에서 지방족 고리 A에 연결되고, 방향족 고리계 C 내의 질소 원자를 통해서는 연결되지 않는데 (방향족 고리계 C가 적어도 1개의 질소 원자를 함유하는 경우), 이는 (방향족 고리계 C가 방향족 고리계 C 내의 이러한 질소 원자에 연결되는 카르보닐 연결기를 통해 분자의 나머지에 연결되지 않는 한) 생성된 화합물이 일반적으로 제약 용도를 위해 충분히 안정하지 않을 것으로 가정되기 때문이다.

[0295] 하기 실험 파트에 주어진 본 발명의 화합물의 일부 비제한적 예에 의해 또한 예시되는 바람직하지만 비제한적인 측면에서, 방향족 고리계 C는 (i) 적어도 1개의 헤테로-원자 (바람직하게는 상기 헤테로-원자 중 적어도 1개는 질소 원자임)를 함유하고; (ii) 방향족 고리계 C 내의 방향족 고리의 일부를 형성하는 방향족 고리계 C 내의 탄소 원자 (방향족 고리계 C가 모노시클릭 고리인 경우, 상기 고리는 본질적으로 방향족 고리계 C를 형성함)에서 (즉, 직접 공유 결합을 통해 또는 본원에 추가로 기재된 바와 같은 알킬렌 연결기를 통해) 지방족 고리 A에 연결되도록 하고; (iii) 추가로, 지방족 고리 A가 연결되는 상기 방향족 고리가 (지방족 고리 A가 연결되는 탄소 원자에 추가로) N, S 및 O로부터 선택된 적어도 1개 (예컨대, 1 또는 2개)의 헤테로-원자 (바람직하게는 상기 헤테로-원자 중 적어도 1개는 질소 원자임)를 함유하도록 한다.

[0296] 본 발명의 화합물에서 방향족 고리계 C로서 존재할 수 있는 방향족 고리계의 예는 본원의 개시내용에 기초하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이고, 일반적으로 본원에 언급된 모노시클릭, 비시클릭 및 폴리시클릭 방향족 고리계를 포함한다.

[0297] 본 발명의 화합물에서 방향족 고리계 C로서 존재할 수 있는 방향족 고리계의 일부 바람직하지만 비제한적인 예는 본원의 추가의 개시내용에 기초하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이고, 하기를 포함한다:

[0298] 비치환 또는 적합하게 치환된 피라졸릴 기 (예컨대, 피라졸-3-일 기), 예를 들어:

[0299] - 2,5-디메틸피라졸-3-일;

[0300] - 1-메틸피라졸-3-일;

[0301] - 2-메틸피라졸-3-일;

[0302] 비치환 또는 치환된 이미다졸릴기 (예컨대, 이미다졸-2-일 기 또는 이미다졸-4-일 기), 예를 들어

[0303] - 1-메틸이미다졸-2-일;

[0304] - 1-메틸이미다졸-4-일;

[0305] - 3-메틸이미다졸-4-일;

[0306] - 2,3-디메틸이미다졸-4-일;

[0307] 비치환 또는 치환된 트리아졸릴 기 (예컨대, 1,2,4-트리아졸-3-일 기), 예를 들어:

[0308] - 4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일;

[0309] 피라진 기;

[0310] 비치환 또는 치환된 피리미딘 기 (예컨대, 2-피리미딘 또는 4-피리미딘 기), 예를 들어:

[0311] 2-피리미딘;

[0312] 4-[2-메틸]-피리미딘;

[0313] 비치환 또는 치환된 피리다진 기 (예컨대, 3-피리다진 기), 예를 들어:

[0314] - 6-메틸-3-피리다진;

[0315] - 5-메틸-3-피리다진;

[0316] - 6-메톡시-3-피리다진;

[0317] 비치환 또는 치환된 피리딜 기 (예컨대, 2-피리딜 기), 예를 들어:

[0318] - 4-클로로-2-피리딜;

[0319] - 5-클로로-2-피리딜;

[0320] - 3-클로로-2-피리딜;

[0321] - 4-메톡시-2-피리딜;

[0322] - 5-메톡시-2-피리딜;

[0323] - 4-플루오로-2-피리딜;

[0324] - 5-플루오로-2-피리딜;

[0325] - 4-메톡시-3,5-디메틸-2-피리딜;

[0326] - 3,5-디메틸-2-피리딜;

[0327] - 3-메톡시-2-피리딜;

[0328] - 5-메틸-2-피리딜;

[0329] 4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜;

[0330] - 3-메틸-2-피리딜;

[0331] - 4-메틸-2-피리딜;

[0332] - 5-클로로-3-플루오로-2-피리딜;

[0333] - 4-메톡시-3-메틸-2-피리딜;

[0334] - 3-클로로-5-플루오로-2-피리딜;

[0335] - 4,5-디메톡시-2-피리딜;

[0336] - 4-클로로-5-플루오로-2-피리딜;

[0337] - 3,5-디플루오로-2-피리딜;

[0338] 비치환 또는 치환된 인다졸 기, 예를 들어:

[0339] - 1-메틸-인다졸;

[0340] 비치환 또는 치환된 이미다조[1,2-a]피리딘 기, 예를 들어:

[0341] - 이미다조[1,2-a]피리딘;

[0342] 비치환 또는 치환된 퀴놀린 기, 예를 들어:

[0343] - 2-퀴놀린;

[0344] 비치환 또는 치환된 퀴나졸린 기, 예를 들어:

[0345] - 2-퀴나졸린;

[0346] 비치환 또는 치환된 퀴녹살린 기, 예를 들어:

[0347] - 2-메틸-3-퀴녹살린;

[0348] 비치환 또는 치환된 옥사졸 기 (예컨대, 1,4-옥사졸 기), 예를 들어:

[0349] - 1,4-옥사졸;

[0350] 비치환 또는 치환된 이속사졸 기 (예컨대, 이속사졸 기), 예를 들어:

[0351] - 5-메틸-이속사졸;

[0352] 비치환 또는 치환된 옥사디아졸 기 (예컨대, 1,2,4-옥사디아졸 기), 예를 들어:

[0353] 1,2,4-옥사디아졸;

[0354] - 3-메틸-1,2,4-옥사디아졸;

[0355] - 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸;

[0356] - 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸;

[0357] 비치환 또는 치환된 벤족사졸 기 (예컨대, 1,3-벤족사졸 기), 예를 들어:

[0358] - 2-[1,3-벤족사졸];

[0359] 비치환 또는 치환된 옥사졸로피리딘 기 (예컨대, 옥사졸로[4,5-b]피리딘 기), 예를 들어:

[0360] - 옥사졸로[4,5-b]피리딘;

[0361] 비치환 또는 치환된 티아졸 기 (예컨대, 2-티아졸 기 또는 4-티아졸 기), 예를 들어

[0362] - 5-메틸-4-티아졸;

[0363] - 5-메틸-2-티아졸;

[0364] - 2-메틸-티아졸;

[0365] 비치환 또는 치환된 벤조티아졸릴 기 (예컨대, 1,3-벤조티아졸-2-일 기), 예를 들어:

[0366] - 1,3-벤조티아졸-2-일;

[0367] 비치환 또는 치환된 피리미디논 기 (예컨대, 피리미딘-4-온 기), 예를 들어:

[0368] - 2-메틸-1H-피리미딘-4-온;

[0369] - 6-메틸-1H-피리미딘-4-온;

[0370] 비치환 또는 치환된 퀴나졸린-4-온 기 (예컨대, 퀴나졸린-4-온 기), 예를 들어:

[0371] 퀴나졸린-4-온;

[0372] 2-에틸-3-퀴나졸린-4-온;

[0373] 비치환 또는 치환된 퀴놀리논 기 (예컨대, 퀴놀린-2-온 기), 예를 들어:

[0374] 1-메틸-퀴놀린-2-온;

[0375] 비치환 또는 치환된 비시클릭 피리미디논 기, 예를 들어:

[0376] - 1-메틸-7H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온;

[0377] 8-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온;

[0378] - 1-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-온;

[0379] - 피리도[1,2-a]피리미딘-4-온;

[0380] 6-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온;

[0381] - 3-메틸-티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온.

[0382] 본원의 개시내용에 기초하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 바와 같이, 방향족 고리계 C는 또한 방향족 고리계 C의 1개 이상 (예컨대, 1, 2, 3 또는 4개)의 적합한 위치/고리 원자 상의 1개 이상 (예컨대, 1, 2, 3 또는 4개)의 적합한 치환기에 의해 적합하게 치환될 수 있다 (본원에 정의된 바와 같음). 적합한 치환기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이고, 예를 들어 하기 실험 파트에 예시된 본 발명의 화합물에서 방향족 고리계 C 상에 존재하는 치환기(들), 뿐만 아니라 본원에 언급된 다른 적합한 치환기를 포함할 것이다. 본 발명의 구체적이지만 비제한적인 실시양태에서, 방향족 고리계 C는 카르복실산 (COOH) 기를 보유하지 않는다.

[0383] 본원에 일반적으로 언급된 바와 같이, 방향족 고리계 C 상의 적합한 치환기의 총수는 일반적으로 중요하지 않고, 통상적으로 방향족 고리계 C의 크기 및 방향족 고리계 C 내의 고리 원자의 수에 좌우될 것이다. 통상적으로, 치환기의 총수는 하기와 같을 것이다:

[0384] - 방향족 고리계 C가 모노시클릭 5-원 고리인 경우에: 0, 1, 2 또는 3, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고;

[0385] - 방향족 고리계 C가 모노시클릭 6-원 고리인 경우에: 0, 1, 2 또는 3, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고;

[0386] - 방향족 고리계 C가 비시클릭 고리계인 경우에: 0, 1, 2, 3, 4 또는 5, 바람직하게는 0, 1, 2 또는 3이다.

[0387] 구체적이지만 비제한적인 측면에 따라, 방향족 고리계 C 상의 각각의 1개 이상의 치환기는 메틸, 에틸, 시클로프로필, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노/니트릴, 할로겐 원자 (특히 플루오린 또는 염소), C_1-C_4 아민 또는 산소 원자 (즉, 상기 산소가 연결되어 있는 탄소 원자와 함께, 카르보닐 기를 형성하도록 함, 여기서 상기 탄소 원자는 이러한 카르보닐 기를 형성할 수 있음) 중 1개 이상으로부터 각각 적합하고 독립적으로 선택된다.

[0388] 본 발명의 한 비제한적 측면에서, 방향족 고리계 C는 하기 중 어느 하나이다:

[0389] - 모노시클릭 5- 또는 6-원 방향족 고리계, 바람직하게는 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 모노시클릭 5- 또는 6-원 방향족 고리계;

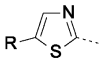
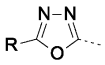
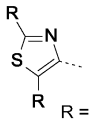
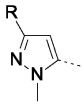
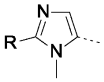
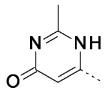
[0390] 또는

[0391] - 각각의 고리가 5-원 및/또는 6-원 방향족 고리인 비시클릭 방향족 고리계 (본원에 정의된 바와 같음) (즉 전체 비시클릭 고리계가 공액 평면 고리계를 형성하도록 함), 바람직하게는 각각의 고리가 5-원 또는 6-원 방향족 고리이고 지방족 고리 [A]가 연결된 방향족 고리가 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 비시클릭 방향족 고리계.

[0392] 방향족 고리계 C에 대해 본원에 이미 일반적으로 언급된 바와 같이, 방향족 고리계 C가 각각 1 또는 2개의 5- 및/또는 6-원 고리로 구성된 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 고리계인 경우, 이는 바람직하게는 이것이 적합하게는 적어도 1개의 헤테로-원자 (각각의 이러한 헤테로-원자는 바람직하게는 독립적으로 그러나 적합하게는 O, N 또는 S로부터 선택되고, 존재하는 헤테로 -원자 중 적어도 1개는 질소 원자임)를 포함하고, 방향족 고리계 C 내의 헤테로-원자의 총수는 바람직하게는 모노시클릭 고리계의 경우에 1 또는 2개이고, 바람직하게는 비시클릭 고리계의 경우에 1, 2, 3 또는 4개이다. 또한, 또한 하기 실험 파트에 주어진 본 발명의 화합물의 일부 비제한적 예에 의해 예시된 바와 같이, 각각 1 또는 2개의 5- 및/또는 6-원 고리로 구성된 이러한 방향족 고리계 C는 바람직하게는 추가로, 지방족 고리 A가 방향족 고리계 C 내의 탄소 원자에 (즉, 공유 결합을 통해 직접 또는 본원에 추가로 기재된 바와 같은 알킬렌 연결기를 통해) 연결되고, 상기 탄소 원자가 방향족 고리계 C 내의 방향족 고리의 일부를 형성하고 (상기 고리는, 방향족 고리계 C가 모노시클릭 고리인 경우, 본질적으로 방향족 고리계 C를 형성함), 여기서 상기 방향족 고리가, 지방족 고리 A가 연결되어 있는 상기 1개의 탄소 원자 이외에도, N, S 및 O로부터 선택된 적어도 1개 (예컨대, 1 또는 2개)의 헤테로-원자 (바람직하게는 존재하는 헤테로-원자 중 적어도 1개는 질소 원자임)를 함유하도록 한다.

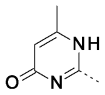
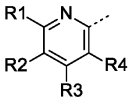
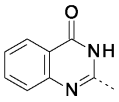
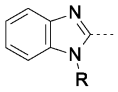
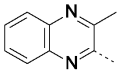
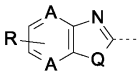
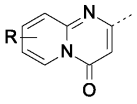
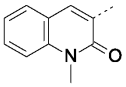
[0393] 방향족 고리계 C로서 본 발명의 화합물에 존재할 수 있는 방향족 고리계의 일부 비제한적 예는 하기를 포함한다 (여기서, (i) 하기 표 A, B, C 및 D에서 원자 "A" 또는 "Q" 및 기 R, R1, R2, R3 및 R4에 대해 언급되는 경우, 이러한 원자 A 및 Q 및 이러한 기 R, R1, R2, R3 및 R4는 상기 표 A 내지 D에 정의된 바와 같고; (ii) 하기 표 A 내지 D에 주어진 원자 A 및 Q 및 기 R, R1, R2, R3 및 R4의 정의는 단지 상기 표에 제시된 구조에만 적용되고 본 설명에 제시된 임의의 다른 원자, 기, 구조 또는 화학식에는 적용되지 않는 것으로 이해되어야 함):

[0394] 표 A

화학식	구조		화학식	구조
VII	 R = H 또는 Me		XVI	 R = H 또는 Me
VIII	 R = H 또는 Me		XVII	 R = H 또는 Me
IX			XVIII	 R = H 또는 Me
X			XIX	
XI			XX	 R = H 또는 Me
XII	 R = H 또는 Me		XXI	 R = H 또는 Me
XIII	 R = H 또는 Me		XXII	

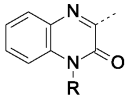
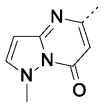
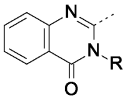
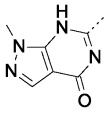
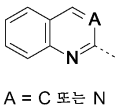
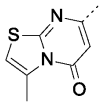
[0395]

[0396] 표 A (계속):

XIV			XXIII	
XV			XXIV	 A = N 또는 C 여기서 R = R1, R2, R3 또는 R4 또는 그의 조합
XXV	 R1 = H, Me, OMe 또는 CN R2 = H, F, Me, OMe, CF3, CN 또는 Cl R3 = H, Me, OMe, CF3 또는 Cl R4 = H, F, Me, OMe 또는 Cl			
XXVI			XXXIII	
XXVII	 R = H 또는 Me		XXXIV	
XXVIII	 Q = O 또는 S A = C 또는 N R = NO2		XXXV	 R = H 또는 Me
XXIX			XXXVI	

[0397]

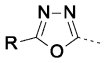
[0398] 표 A (계속):

XXX	 R = H 또는 Me		XXXVII	
XXXI	 R = H 또는 Me		XXXVIII	
XXXII	 A = C 또는 N		XXXIX	

[0399]

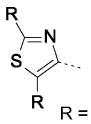
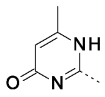
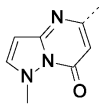
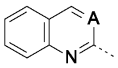
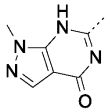
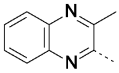
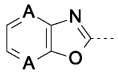
[0400] 일부 구체적 예는 하기 고리계를 포함한다:

[0401] 표 B:

화학식	구조		화학식	구조
XL			L	
XLI			LI	 R = H 또는 Me
XLII			LII	 R = H, Me, 시클로Pr

[0402]

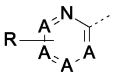
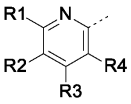
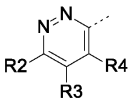
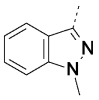
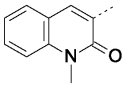
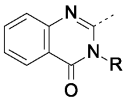
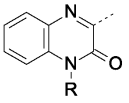
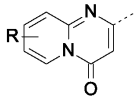
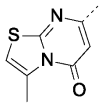
[0403] 표 B (계속):

XLIII			LIII	 R = H 또는 Me
XLIV			LIV	 A = C 또는 N R = H 또는 Me
XLV			LV	
XLVI	 R = H 또는 Me		LVI	
XLVII			LVII	 A = C 또는 N
XLVIII			LVIII	
XLIX	 **A = C 또는 N**		---	---

[0404]

[0405] 일부 바람직한 예는 하기 고리계를 포함한다:

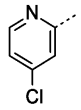
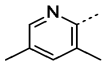
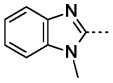
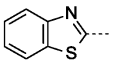
[0406] 표 C:

화학식	구조		화학식	구조
LIX			LXII	
LX	 A = N 또는 C 여기서 R = R1, R2, R3 또는 R4 또는 그의 조합		LXIII	
LXI			LXIV	
LXV	 R1 = H R2 = H, F, Me, OMe, CF3, CN 또는 Cl R3 = H, Me, OMe, CF3 또는 Cl R4 = H, F, Me, OMe 또는 Cl			
LXVI	 R1 = H R2 = H, Me, OMe R3 = H, Me, R4 = H			
LXVII			LXX	
LXVIII	 R = H 또는 Me		LXXI	 R = H 또는 Me
LXIX	 R = H 또는 Me		LXXII	

[0407]

[0408] 하기 고리계가 특히 바람직하다:

[0409] 표 D:

화학식	구조		화학식	구조
LXXIII			LXXIX	
LXXIV			LXXX	
LXXV			LXXXI	
LXXVI			LXXXII	
LXXVII			LXXXIII	
LXXVIII			---	---

[0410]

[0411] 따라서, 본 발명의 한 비제한적 측면에 따라, 방향족 고리계 C는 화학식 VII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0412] 본 발명의 바람직하지만 비제한적인 측면에 따라, 방향족 고리계 C는 화학식 LIX 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0413] 본 발명의 특히 바람직하지만 비제한적인 측면에 따라, 방향족 고리계 C는 화학식 LXXIII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0414] 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 하기에 관한 것이다:

[0415] - 방향족 고리계 C가 화학식 VII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 바람직하게는 화학식 LIX 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 바람직하게는 화학식 LXXIII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 본 발명의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음);

[0416] 특히:

[0417] - 방향족 고리계 C가 화학식 VII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 바람직하게는 화학식 LIX 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 바람직하게는 화학식 LXXIII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음);

[0418] 보다 특히:

[0419] - 방향족 고리계 C가 화학식 VII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 바람직하게는 화학식 LIX 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 바람직하게는 화학식 LXXIII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 IV의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음);

[0420] 및 보다 더 특히:

[0421] - 방향족 고리계 C가 화학식 VII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 바람직하게는 화학식 LIX 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 바람직하게는 화학식 LXXIII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 II의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음);

[0422] 및 보다 더 특히:

[0423] - 방향족 고리계 C가 화학식 VII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 바람직하게는 화학식 LIX 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 바람직하게는 화학식 LXXIII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 V의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음);

[0424] 및 보다 더 특히:

[0425] - 방향족 고리계 C가 화학식 VII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 바람직하게는 화학식 LIX 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 바람직하게는 화학식 LXXIII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 III의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음);

[0426] 및 보다 더 특히:

[0427] - 방향족 고리계 C가 화학식 VII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 바람직하게는 화학식 LIX 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 바람직하게는 화학식 LXXIII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 VI의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음);

[0428] 여기서 이러한 본 발명의 화합물 (즉, 상기 측면 중 어느 한 측면에 따른 본 발명의 화합물)은 바람직하게는 추가로 이러한 화합물이 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖도록 하는 것이다 (나머지는 본원에 추가로 기재된 바와 같음).

[0429] 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 각각 화학식 VII 내지 LXXXIII으로 나타낸 방향족 고리/고리계 각각에 대해, 이러한 고리 또는 고리계가 본 발명의 화합물에서 방향족 고리계 C로서 존재하는 경우, 이러한 방향족 고리 또는 고리계가 1개 이상 (예컨대, 1, 2 또는 3개)의 추가의 치환기 (여기서 적합한 치환기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이고, 예를 들어 하기 실험 파트에 예시된 본 발명의 화합물에서 방향족 고리계 C 상에 존재하는 치환기(들), 뿐만 아니라 본원에 언급된 다른 적합한 치환기를 포함함)로 적합하게 치환될 수 있는 것 (또는, 이미 1개 이상의 치환을 보유하는 화학식 VII 내지 LXXXIII의 방향족 고리의 경우, 적합하게 추가로 치환됨)은 배제되지 않는다. 그러나, 화학식 VII 내지 LXXXIII으로 나타낸 방향족 고리/고리계 각각에 대해, 이들은 임의의 이러한 (추가의) 치환기 없이 본 발명의 화합물에서 방향족 고리계 C로서 존재하는 것이 일반적으로 바람직하며, 특히 이러한 방향족 고리 또는 고리계가 제시된 경우, 화학식 VII 내지 LXXXIII 중 하나에서 이미 1개 이상의 치환기를 보유하는 것이 바람직하다. 또한, 본 발명의 구체적이지만 비제한적인 실시양태에서, 방향족 고리계 C는 카르복실산 (COOH) 기를 보유하지 않는다.

[0430] 따라서, 바람직하게는, 본 발명의 화합물에서 방향족 고리계 C로서 존재하는 방향족 고리 또는 고리계는 바람직하게는 화학식 VII 내지 LXXXIII에 제시된 구조를 갖는 방향족 고리/고리계 중 하나, 보다 바람직하게는 화학식 LIX 내지 LXXXIII에 제시된 구조를 갖는 방향족 고리/고리계 중 하나, 가장 바람직하게는 화학식 LXXIII 내지 LXXXIII에 제시된 구조를 갖는 방향족 고리/고리계 중 하나로 이루어진다.

[0431] 본원에 기재된 바와 같은 방향족 고리계 C를 함유하는 본 발명의 화합물 (특히 바람직한 본 발명의 이러한 화합물 포함)의 일부 구체적이지만 비제한적인 예는 본원의 개시내용에 기초하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이고/거나 하기 실험 파트에 예시된 바와 같다.

[0432] 본원에 언급된 바와 같이, 방향족 고리 C는 직접 공유 결합을 통해, 그러나 바람직하게는 알킬렌 연결기 (본원에 정의된 바와 같고, 또한 본원에 언급된 바와 같이 카르보닐 기일 수 있음) 및 특히 메틸렌 연결기 (본원에 정의된 바와 같음)를 통해 지방족 고리에 연결되고, 상기 지방족 고리는 본원에 추가로 기재된 바와 같고, 언급된 바와 같이, 또한 "지방족 고리 A" 또는 "고리 A"로 지칭되고, 또한 "[A]"로/에 의해 나타내어진다.

[0433] 지방족 고리 A는 일반적으로 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-원 고리이고, 바람직하게는 5-, 6- 또는 7-원 고리이고, 가장 바람직하게는 6-원 고리이고, 여기서 상기 고리는 본질적으로 탄소 원자 및 1개 이상 (예컨대, 1 또는 2개)의 헤테로-원자 (존재하는 경우, 상기 헤테로-원자는, 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 바람직하게는 각각 독립적으로 O, S 및 N으로부터 선택되지만, 가장 바람직하게는 질소 원자임)로 구성된다. 또한, 지방족 고리 A는 또한 1개 이상의 이중 결합을 적합하게 함유할 수 있지만 (단, 이들 결합의 존재는 지방족 고리 A를 방향족 고리계로 만들지 않음), 바람직하게는 불포화 고리 A를 함유하는 화합물이 통상적으로 제약 용도를 위해 충분히 안정하지 않을 것으로 예상되기 때문에 고리 A는 완전 포화된다 (즉, 고리 내에 임의의 이중 결합이 없음).

[0434] 지방족 고리 A는 바람직하게는 모노시클릭 고리이지만, 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 지방족 고리 A가 총 7 내지 12개의 원자 (알킬렌 가교 포함)를 포함하고, 바람직하게는 총 7, 8 또는 9개의 원자 (알킬렌 가교 포함)를 포함하는 "비시클로"-유형 구조의 부분을 형성하도록, 1 또는 2개의 탄소 원자를 포함하는 적합한 알킬렌 가교 (본원에 정의된 바와 같음)를 적합하게 포함하는 가교된 모노시클릭 고리일 수도 있다. 예를 들어 및 제한없이, 지방족 고리 A는 1 또는 2개의 탄소 원자를 포함하는 적합한 알킬렌 가교 (본원에 정의된 바와 같음) (예를 들어, 적합하게는 지방족 고리 A 내의 가교 위치 "2" 및 "6", 위치 "2" 및 "5", 위치 "3" 및 "6" 또는 위치 "3" 및 "5", 예컨대 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 및 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄 (또한 본원의 화학식 LXXXV 및 XCII 참조))를 포함하는 시클로헥산, 피페리딘 또는 피페라진 고리를 포함할 수 있다. 하기 실험 파트에서, 화합물 A-189 및 A-190은 가교된 지방족 고리 A를 포함하는 본 발명의 화합물의 일부 구체적이지만 비제한적인 예를 제공한다. 또한 본원에 일반적으로 언급된 바와 같이, 고리 원자 중 2개가 공유 결합에 의해 적합하게 "가교"되어 상기 2개의 "가교" 원자를 공유하는 2개의 융합된 고리를 포함하는 계를 형성하는 지방족 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 및 10-원 지방족 고리계 (예를 들어, 화학식 XCVIII의 지방족 고리계 및 화합물 A-232 및 A-233에 존재하는 지방족 고리계에서와 같음)는 또한 본 설명 및 청구범위의 목적을 위해 가교된 고리 구조인 것으로 간주된다. 이러한 가교된 고리 구조 또는 융합된 고리 구조는 또한 임의로, 존재하는 경우 각각 독립적으로 기 R_x 또는 R_y 또는 R_5 내지 R_{12}에 대해 본원에 언급된 치환기로부터 선택될 수 있는 1개 이상의 치환기로 적합하게 치환될 수 있다.

[0435] 지방족 고리 A는 또한, 예를 들어 하기 화학식 C로서 제시된 스피로-유형 구조에 의해 예시된 바와 같은 스피로-유형 구조 (임의의 이러한 스피로 구조를 가짐, 바람직하게는 총 7 내지 10개의 원자를 함유함)일 수 있다. 이러한 스피로-유형 구조는 또한 임의로, 존재하는 경우 기 R_x 또는 R_y 및/또는 R_5 내지 R_{12}에 대해 본원에 언급된 치환기로부터 각각 독립적으로 선택될 수 있는 1개 이상의 치환기로 적합하게 치환될 수 있다.

[0436] 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 지방족 고리 A는 (직접 또는 본원에 추가로 기재된 바와 같은 알킬렌 연결기를 통해) 방향족 고리계 C에 연결되고, 또한 (다시 직접적으로 또는 본원에 추가로 기재된 바와 같은 알킬렌 연결기를 통해) 방향족 고리 B에 연결되며, 바람직하게는 방향족 고리계 C는 알킬렌 연결기를 통해 지방족 고리 A에 연결되거나 (방향족 고리 B는 지방족 고리 A에 직접 연결됨) 또는 방향족 고리 B는 알킬렌 연결기를 통해 지방족 고리 A에 연결되고 (방향족 고리계 C는 지방족 고리 A에 직접 연결됨), 보다 바람직하게는 방향족 고리계 C는 알킬렌 연결기를 통해 지방족 고리 A에 연결된다 (방향족 고리 B는 지방족 고리 A에 직접 연결됨). 본원에 기재된 바와 같이, 존재하는 경우, 알킬렌 연결기는 바람직하게는 메틸렌 연결기 (즉, 각각 "$C_{(m)}R_AR_B$" 및 "$C_{(n)}R_CR_D$"로서 화학식 I 내지 VI에 나타낸 바와 같음)이다. 또한 본원에 언급된 바와 같이, 이러한 연결기가 존재하는 경우, 이는 또한 메틸렌 기 대신에 카르보닐 기일 수 있다 (즉, $C_{(m)}R_AR_B$ 또는 $C_{(n)}R_CR_D$는 C=O임).

[0437] 또한, 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 방향족 고리계 C 및 방향족 고리 B는 가장 바람직하게는 상기 지방족 고리 A에서 서로 대향하는 (본원에 정의된 바와 같음) 지방족 고리 A 내의 원자에서 지방족 고리 A에 연결된다.

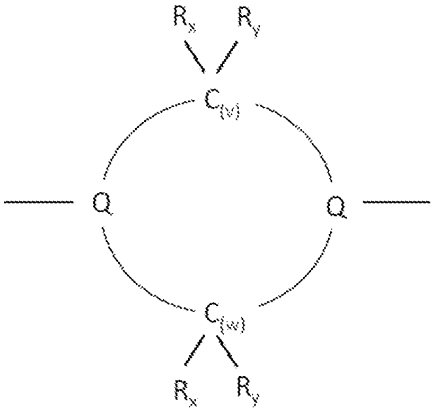
[0438] 또한 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 지방족 고리 A는 바람직하게는 이것이 적어도 1개의 질소 원자를 함유하도록 하며, 이 질소 원자는 방향족 고리계 C 또는 방향족 고리 B에 (직접 또는 본원에 추가로 기재된 바와 같은 메틸렌 연결기를 통해) 연결된다. 보다 바람직하게는, 지방족 고리 A는 2개의 질소 원자를 함유하며, 여기서 상기 질소 원자 중 1개는 방향족 고리계 C에 (직접 또는 본원에 추가로 기재된 바와 같은 메틸렌 연결기를 통해) 연결되고, 상기 질소 원자 중 다른 것은 방향족 고리 B에 (직접 또는 본원에 추가로 기재된 바와 같은 메틸렌 연결기를 통해) 연결된 것이다. 다시, 지방족 고리 A가 1개의 이러한 질소 원자 또는 2개의 이러한 질소 원자를 함유하는 경우, 방향족 고리계 C 및 방향족 고리 B가 각각 연결된 고리 A 내의 고리 원자는 가장 바람직하게는 지방족 고리 A에서 서로 대향하여 (본원에 정의된 바와 같이) 위치한다.

[0439] 구체적이지만 비제한적인 바람직한 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 지방족 고리 A는 탄소 원자 및 0, 1 또

는 2개 (바람직하게는 1 또는 2개, 보다 바람직하게는 2개)의 질소 원자로 이루어지며, 특히 지방족 고리 A는 총 5, 6 또는 7개 (바람직하게는 6개)의 고리 원자를 함유한다 (알킬렌 가교가 존재하는 경우 알킬렌 가교에 존재하는 임의의 탄소 원자는 제외함).

[0440] 따라서, 일반적으로, 지방족 고리 A는 하기와 같이 개략적으로 나타내어질 수 있는 전체 구조를 가질 수 있다 (도식 C):

[0441] 도식 C:

[0442] 

[0443] 여기서:

[0444] - 각각의 C는 존재하는 경우 탄소 원자를 나타내고;

[0445] - 각각의 Q는 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고, 바람직하게는 적어도 1개의 원자 Q가 질소 원자이고, 보다 바람직하게는 원자 Q 둘 다가 질소 원자이고;

[0446] - v는 1 내지 4의 정수이고, w는 1 내지 4의 정수이고, 단 (v+w)의 합은 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 (바람직하게는 3, 4 또는 5이고, 보다 바람직하게는 v 및 w 둘 다 2임)이고, 차이값 (v-w)는 1, 0 또는 -1이고;

[0447] - 각각의 탄소 원자 C는 기 R_x 및 기 R_y를 보유하고, 여기서 존재하는 각각의 기 R_x는 독립적으로 수소 또는 적합한 치환기 (여기서 상기 치환기는 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 할로겐 (특히 플루오르 (F)), CF_3 및 이소프로필로부터 선택됨)일 수 있고, 존재하는 각각의 기 R_y는 독립적으로 수소 또는 적합한 치환기 (여기서 상기 치환기는 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 할로겐 (특히 플루오르 (F)), CF_3 및 이소프로필로부터 선택됨)로부터 선택된 치환기일 수 있다.

[0448] 또한 본원에 기재되고 예시된 바와 같이, 고리 A는 또한 알킬렌 가교 (본원에 정의된 바와 같지만, 도식 C에 나타내지 않음) 또는 공유 결합 (또한 도식 C에 나타내지 않음)에 의해 적합하게 가교된 고리일 수 있으며, 여기서 상기 알킬렌 가교 또는 공유 결합의 한 말단은 $C_{(v)}$에 의해 나타내어진 탄소 쇄를 구성하는 탄소 원자 중 1개에 연결되고, 상기 알킬렌 가교 또는 공유 결합의 다른 말단은 $C_{(w)}$에 의해 나타내어진 탄소 쇄를 구성하는 탄소 원자 중 1개에 연결된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 바와 같이, 고리 A가 알킬렌 가교에 의해 가교되는 경우, $C_{(v)}$에 의해 나타내어진 탄소 쇄 상의 R_x 또는 R_y 중 하나 및 $C_{(w)}$에 의해 나타내어진 탄소 쇄 상의 R_x 또는 R_y 중 하나는 알킬렌 가교에 의해 대체될 것이고; 고리 A가 공유 결합에 의해 가교되는 경우, $C_{(v)}$에 의해 나타내어진 탄소 쇄 상의 R_x 또는 R_y 중 하나 및 $C_{(w)}$에 의해 나타내어진 탄소 쇄 상의 R_x 또는 R_y 중 하나는 상기 공유 결합에 의해 대체될 것이다.

[0449] 가장 바람직하게는, 고리 A는 산소 원자로 치환되지 않는다 (즉, 상기 산소가 결합되어 있는 고리 탄소 원자와 카르보닐 기를 형성하도록 함).

[0450] 언급된 바와 같이, 고리 A는 또한, 예를 들어 하기 화학식 C로서 나타낸 스피로-유형 구조에 의해 예시된 바와 같은 스피로-유형 구조 (임의의 이러한 스피로 구조를 가짐, 바람직하게는 총 7 내지 10개의 원자를 함유함)일 수 있다. 이러한 스피로 구조에 존재하는 각각의 탄소 원자 상에서 이용가능한 (나머지) 공유 결합의 수를 고려하여 가능한 경우, 이러한 스피로-유형 구조에서 각각의 탄소 원자는 또한 본원에 정의된 바와 같은 기 R_x 및/

또는 기 R_y를 적합하게 보유할 수 있다.

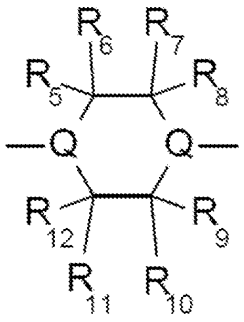
[0451] 도식 C 및 도식 D와 관련하여, 지방족 고리 A는 지방족 고리 A의 원자 Q 중 하나에서 방향족 고리계 C에 연결되고, 또한 지방족 고리 A의 원자 Q 중 다른 하나에서 방향족 고리 B에 연결된다. 이러한 목적을 위해, 2개의 원자 Q는 바람직하게는 (본원에 추가로 정의된 바와 같이) 서로 대향하는 지방족 고리 A 내의 위치에 있다. 예를 들어, 지방족 고리 A가 6-원 고리인 경우, 방향족 고리계 C는 바람직하게는 위치 "1"에 있는 지방족 고리 A의 고리 원자에 연결되고, 방향족 고리 B는 바람직하게는 위치 "4"에 있는 지방족 고리 A의 고리 원자에 연결된다 (지방족 고리 A에서의 위치/원자의 넘버링은 본원에 기재된 바와 같음). 유사하게, 지방족 고리 A가 7-원 고리인 경우, 방향족 고리계 C는 바람직하게는 위치 "1"에 있는 지방족 고리 A의 고리 원자에 연결되고, 방향족 고리 B는 바람직하게는 위치 "4" 또는 위치 "5"에 있는 지방족 고리 A의 고리 원자에 연결된다 (지방족 고리 A에서의 위치/원자의 넘버링은 본원에 기재된 바와 같음).

[0452] 또한 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 지방족 고리 A는 방향족 고리계 C에 (원자 Q 중 1개와 방향족 고리계 C 내의 고리 원자 사이의 공유 결합을 통해) 또는 알킬렌 연결기 (본원에 정의된 바와 같음) 및 특히 지방족 고리 A 내의 원자 Q를 방향족 고리계 C 내의 고리 원자에 연결하는 메틸렌 연결기 (본원에 정의된 바와 같음)를 통해 직접 연결될 수 있다 (여기서, 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 방향족 고리계 C 내의 상기 고리 원자는 바람직하게는 상기 방향족 고리계 C 내의 방향족 고리 내에 존재하는 탄소 원자이고, 방향족 고리는 바람직하게는 적어도 1개의 헤테로-원자 및 특히 적어도 1개의 질소 원자를 함유함). 또한 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 지방족 고리 A는 방향족 고리 B에 직접 (즉, 방향족 고리 B 내의 다른 원자 Q와 고리 원자 사이의 공유 결합을 통해) 또는 알킬렌 연결기 (본원에 정의된 바와 같음) 및 특히 지방족 고리 A 내의 다른 원자 Q를 방향족 고리 B 내의 고리 원자에 연결하는 메틸렌 연결기 (본원에 정의된 바와 같음)를 통해 연결될 수 있다 (여기서, 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 방향족 고리 B 내의 상기 고리 원자는 산성 치환기 D에 대해 오르토 위치에 있음). 상기 화학식 I 내지 VI에서, 이는 각각 "$-C_{(m)}R_AR_B-$"및 "$-C_{(n)}R_CR_D-$"에 의해 나타내어지고, 여기서 m은 0 또는 1일 수 있고, n은 0 또는 1일 수 있고 (m = 0 또는 n = 0, 각각 직접 공유 결합이 존재함을 의미함), 따라서 m + n의 합은 2, 1 또는 0일 수 있다. 가장 바람직하게는, 적어도 1개의 이러한 알킬렌 연결기 (본원에 정의된 바와 같음), 특히 적어도 1개의 이러한 메틸렌 연결기 (본원에 정의된 바와 같음)가 존재하며, 이는 m = 1이고 n = 0이거나 또는 m = 0이고 n = 1이고 m + n의 합이 1 또는 0임을 의미한다 (m 및 n은 둘 다 0이거나 또는 둘 다 1인 것은 m + n의 합이 각각 0 또는 2임을 의미하며, 훨씬 덜 바람직함). 특히 바람직한 측면에 따라, m = 1이고 n = 0이다 (화학식 III 및 VI의 구조의 경우에서와 같음).

[0453] v가 2이고 w가 2인 도식 C에 의해 나타내어진 고리의 바람직한 측면에 따라, 지방족 고리 A는 6-원 고리일 것임이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 이러한 6-원 고리에서, 각각의 탄소 원자는 바람직하게는 및 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 할로겐 (특히 플루오르 (F)), CF_3 및 이소프로필로부터 선택된 1 또는 2개의 적합한 치환기로 임의로 (및 독립적으로) 치환될 수 있다.

[0454] 이러한 6-원 고리는 또한 하기 구조 (도식 D)에 의해 개략적으로 나타내어질 수 있으며, 여기서 임의적인 치환기는 R_5 내지 R_{12}로서 나타내어진다:

[0455] 도식 D:

[0456] 

[0457] 여기서:

[0458] - 각각의 Q는 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고, 바람직하게는 적어도 1개의 Q가 질소 원자이고, 보다 바람직하게는 원자 Q 둘 다가 질소 원자이고;

[0459] - 각각의 R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} 및 R_{12}는 바람직하게는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 할로겐 (특히 플루오르 (F)), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0460] 일부 바람직하지만 비제한적인 예시적인 예에 의해, 지방족 고리 A는 예를 들어:

[0461] - 방향족 고리계 C가 시클로헥산 고리의 "1" 위치에서 (즉, 직접 또는 알킬렌 연결기 및 특히 메틸렌 연결기를 통해, 둘 다 본원에 정의된 바와 같음) 연결되고 방향족 고리 B가 시클로헥산 고리의 "4" 위치에서 (즉, 직접 또는 알킬렌 연결기 및 특히 메틸렌 연결기를 통해, 둘 다 본원에 정의된 바와 같음) 연결된 (임의로 적합하게 치환된) 시클로헥산 고리일 수 있고;

[0462] 특히:

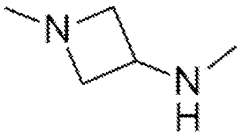
[0463] - 방향족 고리계 C가 피페리딘 고리의 질소 원자에 (즉, 직접 또는 본원에 정의된 바와 같은 알킬렌 연결기를 통해) 연결되고 방향족 고리 B가 피페리딘 고리의 "4" 위치에서 (즉, 직접 또는 알킬렌 연결기 및 특히 메틸렌 연결기를 통해, 둘 다 본원에 정의된 바와 같음) 연결된 (또는 그 반대의 경우, 방향족 고리 B가 질소 원자에 연결되고 방향족 고리계 C가 "4" 위치에서 연결된) (임의로 적합하게 치환된) 피페리딘 고리일 수 있고;

[0464] 보다 특히:

[0465] - 방향족 고리계 C가 (즉, 직접 또는 알킬렌 연결기 및 특히 메틸렌 연결기 (둘 다 본원에 정의된 바와 같음)를 통해) "1" 위치의 질소 원자에 연결되고 방향족 고리 B가 (즉, 직접 또는 알킬렌 연결기 및 특히 메틸렌 연결기 (둘 다 본원에 정의된 바와 같음)를 통해) 피페라진 고리의 "4" 위치의 질소 원자에 연결된 (임의로 적합하게 치환된) 피페라진 고리일 수 있다.

[0466] 본원에 기재된 바와 같이, 도식 C 또는 도식 D의 구조에 대한 대안으로서, 지방족 고리 A는 화학식 XCIX 또는 C 중 하나의 고리계일 수 있다:

[0467] 화학식 XCIX:

[0468] 

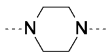
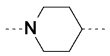
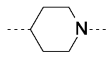
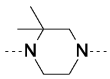
[0469] 화학식 C:

[0470] 

[0471] 여기서 상기 화학식 XCIX 또는 화학식 C의 고리계는 존재하는 경우 각각 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 할로겐 (특히 플루오르 (F)), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 적합한 치환기로 임의로 적합하게 치환될 수 있다.

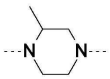
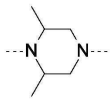
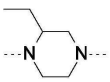
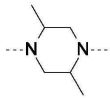
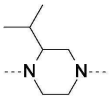
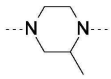
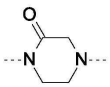
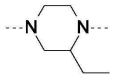
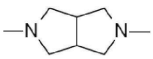
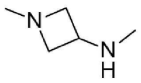
[0472] 지방족 고리 A로서 본 발명의 화합물에 존재할 수 있는 지방족 고리의 일부 비제한적 예는 하기를 포함한다:

[0473] 표 E:

화학식	구조		화학식	구조
LXXXIV			XCI	
LXXXV			XCII	
LXXXVI			XCIII	

[0474]

[0475] 표 E (계속):

LXXXVII			XCIV	
LXXXVIII			XCV	
LXXXIX			XCVI	
XC			XCVII	
XCVIII			C	
XCIX			---	---

[0476]

[0477] 본원의 개시내용 뿐만 아니라 하기 실험 파트에 예시된 본 발명의 화합물에 기초하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 바와 같이, 지방족 고리 A (본원에 개시된 바와 같은 그의 다양한 측면에서)는 비치환 또는 치환될 수 있다. 또한 지방족 고리 A가 비치환된 경우에 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 바와 같이, 도식 C에서의 각각의 R_x 및 R_y, 및 도식 D에서의 각각의 R_5 내지 R_{12}는 수소 원자일 것이다.

[0478] 또한 본원에 언급된 바와 같이, 지방족 고리 A가 치환되는 경우, 존재하는 각각의 치환기는 일반적으로 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다 (바람직하게는 메틸, 에틸 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨). 따라서, 일반적으로, 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 바와 같이, 지방족 고리 A가 치환되는 경우, 도식 C에서의 각각의 R_x 및 R_y, 및 도식 D에서의 각각의 R_5 내지 R_{12}는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고 (바람직하게는 독립적으로 메틸, 에틸 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 선택됨), 단 (i) 도식 C와 관련하여, 기 R_x 및 R_y 중 적어도 1개는 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 및 이소프로

필로 이루어진 군으로부터 선택되고 (바람직하게는 메틸, 에틸 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및/또는 (ii) 도식 D와 관련하여, 기 R_5 내지 R_{12} 중 적어도 1개는 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다 (바람직하게는 메틸, 에틸 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 선택됨).

[0479] 지방족 고리 A가 본원에 기재된 바와 같은 2개 이상의 치환기로 치환되는 경우, 상기 치환기는 적합하게는 동일하거나 상이할 수 있다. 또한, 각각의 상기 치환기는 적합하게는 지방족 고리 A 내의 상이한 탄소 원자 상에 존재할 수 있지만, 지방족 고리 A 내의 1개의 탄소 원자가 적합하게는 2개의 이러한 치환기를 보유하는 것이 또한 가능하다 (단, 이러한 탄소 원자는 적합하게는 2개의 치환기를 보유할 수 있음). 또한, 지방족 고리 A 내의 탄소 원자가 단일 치환기를 보유하는 경우, 이러한 탄소 원자가 추가로 수소 원자를 또한 적합하게 보유할 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0480] 또한, 지방족 고리 A 상에 존재할 수 있는 치환기의 최대 수는 지방족 고리 A에 존재하는 탄소 원자의 수 및 각각의 이러한 탄소 원자가 보유할 수 있는 치환기의 수에 따라 달라질 것임이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 따라서, 예로서 및 비제한적으로, 도식 D에 의해 개략적으로 나타내어진 6-원 지방족 고리 A에서, 고리 A 상에 존재할 수 있는 치환기의 최대 수는 8개이다 (즉, R_5 내지 R_{12}가 각각 본원에 기재된 바와 같은 치환기인 경우).

[0481] 그러나, 일반적으로 및 제한 없이, 고리 A 상의 치환기의 총 수는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6, 바람직하게는 0, 1, 2, 3 또는 4, 보다 바람직하게는 0, 1 또는 2일 것이다. 다시, 본원에 기재된 바와 같이, 이러한 치환기는 동일하거나 상이할 수 있고, 지방족 고리 A 내의 상이한 탄소 원자 상에 존재할 수 있지만, 지방족 고리 A 내의 1개의 탄소 원자가 적합하게는 2개의 이러한 치환기를 보유하는 것이 또한 가능하다 (단, 이러한 탄소 원자는 적합하게는 2개의 치환기를 보유할 수 있음).

[0482] 하나의 구체적이지만 비-제한적인 측면에 따라, 고리 A 상의 치환기의 총 수는 0, 1, 2, 3 또는 4일 것이고 (바람직하게는 0, 1 또는 2임), 여기서 지방족 고리 A 상에 존재하는 임의의 치환기는 바람직하게는 독립적으로 메틸, 에틸 및 이소프로필로부터 선택된다 (바람직하게는 메틸임). 다시, 본원에 기재된 바와 같이, 이러한 치환기는 동일하거나 상이할 수 있고, 지방족 고리 A 내의 상이한 탄소 원자 상에 존재할 수 있지만, 지방족 고리 A 내의 1개의 탄소 원자가 적합하게는 2개의 이러한 치환기를 보유하는 것이 또한 가능하다 (단, 이러한 탄소 원자는 적합하게는 2개의 치환기를 보유할 수 있음).

[0483] 지방족 고리 A가 치환된 본 발명의 화합물의 일부 바람직하지만 비제한적인 예는 하기 실험 파트에서 화합물 A-173 내지 A-188, 화합물 A-216 내지 A-218, 화합물 A-222 내지 A-224 및 화합물 A-226 내지 A-229로서 제공된다. 본 발명의 다른 화합물에서의 지방족 고리 A는, 지방족 고리 A가 상기 화합물 A-173 내지 A-188, 화합물 A-216 내지 A-218, 화합물 A-222 내지 A-224 및 화합물 A-226 내지 A-229 중 하나에서 치환된 것과 동일한 방식으로 (즉, 동일한 탄소 원자(들) 상에 동일한 치환기(들)를 보유함) 치환될 수 있음을 주목해야한다 (다시 말해서, 본 발명의 다른 화합물은 화합물 A-173 내지 A-188, 화합물 A-216 내지 A-218, 화합물 A-222 내지 A-224 및 화합물 A-226 내지 A-229로서 화합물 중 하나에 존재하는 치환된 지방족 고리 A와 동일한 치환된 지방족 고리 A를 함유할 수 있음).

[0484] 또한, 지방족 고리 A가 본원에 기재된 바와 같은 1개 이상의 치환기로 치환되는 경우, 상기 치환기는 적합하게는 1개 이상의 이러한 치환기를 적합하게 보유할 수 있는 지방족 고리 A 내의 임의의 탄소 원자 상에 존재할 수 있다. 하나의 구체적이지만 비제한적인 측면에 따라, 지방족 고리 A가 본원에 기재된 바와 같은 1개 이상의 치환기로 치환되는 경우, 이들 치환기 중 적어도 1개는, 고리 A에서 방향족 고리계 C가 연결되는 지방족 고리 A 내의 탄소 또는 질소 원자 (및 바람직하게는 질소 원자)에 인접한 탄소 원자 상에 존재한다. 보다 더 구체적이지만 비제한적인 측면에 따라, 지방족 고리 A가 1, 2, 3 또는 4개의 이러한 치환기 (본원에 기재된 바와 같음), 특히 1 또는 2개의 이러한 치환기를 보유하는 경우, 모든 상기 치환기는 적합하게는 방향족 고리계 C가 연결되는 지방족 고리 A 내의 탄소 또는 질소 원자 (및 바람직하게는 질소 원자)에 인접한 고리 A 내의 탄소 원자 중 하나 또는 둘 다 상에 존재한다. 다시, 이러한 치환기는 바람직하게는 독립적으로 메틸, 에틸 및 이소프로필로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 메틸이다.

[0485] 보다 더 특정한 측면에서, 본 발명의 화합물에서, 지방족 고리 A는 비치환되거나, 또는 메틸, 에틸 및 이소프로필로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 (및 바람직하게는 1개의 치환기)로 치환되고 (바람직하게는 메틸임), 여기서 상기 치환기(들)는 방향족 고리계 C가 연결된 지방족 고리 A 내의 탄소 또는 질소 원자 (및 바람직하게는 질소 원자)에 인접한 지방족 고리 A 내의 탄소 원자(들) 상에 존재한다.

[0486] 본 발명의 추가 측면은 지방족 고리 A가 본원에 기재된 바와 같이 (및 특히 상기 단락에 기재된 바와 같이) 비치환되거나 치환된 본 발명의 화합물 (및 특히 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물)에 관한 것이며, 여기서 이러한 본 발명의 화합물은 바람직하게는 추가로 이러한 화합물이 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖도록 한다 (나머지는 본원에 추가로 기재된 바와 같음).

[0487] 본원에 기재된 바와 같은 지방족 고리 A를 함유하는 본 발명의 화합물 (특히 바람직한 본 발명의 이러한 화합물 포함)의 일부 구체적이지만 비제한적인 예는 본원의 개시내용에 기초하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이고/거나 하기 실험 파트에 예시된 바와 같다.

[0488] 본원에 기재된 바와 같이, 방향족 고리 B는 일반적으로, 탄소 원자를 포함하고 임의로 (또한 적합하게는) 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 함유할 수 있는 6-원 방향족 고리일 것이며, 단 방향족 고리 B는 적어도 여전히 지방족 고리 A에 대해 오르토 위치에 산성 치환기 D를 보유할 수 있다 (즉, 본원에 추가로 기재된 바와 같음). 또한, 방향족 고리 B가 1개 이상의 질소-원자를 함유하는 경우, 이는 바람직하게는 추가로, 바람직하게는 방향족 고리 B 상에 (즉, 상기 치환기에 대해 바람직한 것으로 본원에 기재된 방향족 고리 B 상의 위치에) 존재하는 것으로 본원에 기재된 1개 이상의 치환기 또는 이러한 치환기의 조합을 여전히 보유할 수 있고; 보다 바람직하게는, 방향족 고리 B 상에 있는 것으로 (즉, 상기 치환기에 대해 각각 특히 또는 가장 바람직한 것으로 본원에 기재된 방향족 고리 B 상의 위치에) 각각 특히 또는 가장 바람직한 것으로 본원에 기재된 1개 이상의 치환기 또는 이러한 치환기의 조합을 여전히 보유할 수 있다.

[0489] 방향족 고리 B 내에 6-원 고리를 형성할 수 있는 방향족 고리의 일부 바람직한 예는 페닐 (벤젠), 피리딘-2-일 및 1,4-피리미딘-2-일이고, 페닐이 가장 바람직하다.

[0490] 본원에 기재된 바와 같이, 가장 바람직하게는 방향족 고리 B는 6-원 고리일 것이지만, 본 발명에서 그의 가장 넓은 의미에서, 방향족 고리 B가 5-원 방향족 고리 (임의로 또한 적합하게는 O, N 또는 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로-원자를 함유할 수 있음)일 수 있는 것은 배제되지 않으며, 단 이러한 5-원 방향족 고리는 바람직하게는 6-원 방향족 고리 B 상에 존재하는 것으로 본원에 기재된 1개 이상의 치환기 또는 이러한 치환기의 조합을 여전히 보유할 수 있는 것이다. 보다 바람직하게는, 이러한 5-원 방향족 고리가 6-원 방향족 고리 대신에 존재하는 경우, 생성된 5-원 방향족 고리 B는 바람직하게는 본원에 기재된 6-원 방향족 고리 B의 생동배체, 보다 바람직하게는 도식 E에 의해 나타내어진 6-원 방향족 고리 B의 생동배체, 보다 더 바람직하게는 도식 F에 의해 나타내어진 6-원 방향족 고리 B의 생동배체, 가장 바람직하게는 도식 G에 의해 나타내어진 6-원 방향족 고리 B의 생동배체이다.

[0491] 방향족 고리 B로서 비시클릭 방향족 고리계의 사용은 종종 방향족 고리 B에 대해 본원에 기재된 바람직한 치환기 (예컨대, 위치 5에서의 이소부틸 기 및 위치 3 또는 4 중 하나에서의 플루오린)를 적합하게 포함할 수 없는 화합물을 생성할 것이기 때문에, 방향족 고리 B는 가장 바람직하게는 모노시클릭 고리일 것이다.

[0492] 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 방향족 고리 B는 지방족 고리 A가 방향족 고리 B에 연결되는 탄소 원자에 인접한 고리 B의 탄소 원자 상에 산성 치환기 (즉, 산성 치환기 D)를 보유할 것이다. 상기 산성 치환기 D는 임의의 적합한 산성 기 또는 치환기 (적합한 기/치환기는 임의로 제한된 정도의 시행착오 후에 본원의 개시내용에 기초하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백함)일 수 있고, 바람직하게는 카르복실산 기 (즉, -C(=O)-OH 기), 아실술폰아미드 기 (예컨대, 예를 들어 및 비제한적으로, 화학식 $CONHSO_2R$ 또는 SO_2NHCOR의 아실술폰아미드 기 (여기서 R은 $-C_1-C_8$ 알킬, $CH_2(C_1-C_8$ 시클로알킬), CH_2(1-6개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴), C_1-C_8 알콕시 또는 C_1-C_8 아민임), 테트라졸 기, 또는 테트라졸 기의 생동배체 (본원에 정의된 바와 같음)인 기 (예컨대, 예를 들어 및 비제한적으로, 4H-1,2,4-옥사디아졸-5-온 기), 보다 바람직하게는 테트라졸 또는 그의 생동배체, 가장 바람직하게는 테트라졸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

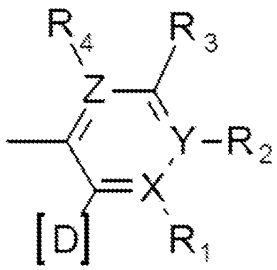
[0493] 또한 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 방향족 고리 B는 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 메틸시클로프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, 시클로부틸, 메틸시클로부틸, 비닐, 알릴, 이소부테닐, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 이소부톡시, 디플루오로에톡시, 메톡시에틸옥시, 플루오린, 염소, 시아노, 옥시란, 시클로프로폭시, 시클로부톡시, 시클로펜톡시, N-아세틸, 치환 및 비치환된 카르바모일로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 추가의 치환기를 보유할 것이고, 치환기 (존재하는 경우)는 가장 바람직하게는 산성 치환기 D가 연결되어 있는 탄소 원자의 고리 B 내 위치에 대해 파라

위치 (예를 들어, 방향족 고리 B가 6-원 방향족 고리, 예컨대 페닐 고리인 경우 사용된 넘버링 시스템에 따른 위치 "5")에 있는 고리 B 내 탄소 원자 상에 존재하고, 이러한 경우에 상기 치환기는 하기 도식 E 및 F 및 본원에 제공된 추가의 도식 및 화학식 중 일부에 나타낸 바와 같이 치환기 R_3을 형성할 것이다. 상기 치환기는 바람직하게는, 예를 들어 화학식 III 및 VI의 화합물에 의해 예시된 바와 같은 이소부틸 기이다.

[0494] 또한 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 산성 치환기 [D], 및 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 메틸메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 상기 적어도 1개의 추가의 치환기 (이 치환기는, 본원에 언급된 바와 같이, 바람직하게는 이소부틸이고, 산성 치환기 D에 대해 파라 위치에 있음) 이외에도, 방향족 고리 B는 1개 이상 (예컨대, 1 또는 2개)의 적합한 치환기 (본원에 정의된 바와 같음)로 임의로 추가로 적합하게 치환될 수 있고, 치환기는 본원의 도식 E 내지 G 및 화학식 I 내지 VI에서 R_1, R_2 및 R_4로서 표시되는 것이 또한 가능하다.

[0495] 따라서, 구체적이지만 비제한적인 측면에 따라, 방향족 고리 B는 하기와 같이 개략적으로 나타내어질 수 있는 전체 구조 (도식 E)를 갖는다:

[0496] 도식 E:

[0497] 

[0498] 여기서:

[0499] - [D]에 의해 나타내어진 산성 치환기는 카르복실산 (-COOH) 기, 아실술폰아미드 기 (예컨대, 화학식 $CONHSO_2R$ 또는 SO_2NHCOR의 아실술폰아미드 기, 여기서 R은 $-C_1$-C_8 알킬, CH_2(C_1-C_8 시클로알킬), CH_2(1-6개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴), C_1-C_8 알콕시 또는 C_1-C_8 아민임), 테트라졸 기 또는 테트라졸 기의 생동배체 (본원에 정의된 바와 같음)인 기 (예컨대, 예를 들어 및 비제한적으로, 4H-1,2,4-옥사디아졸-5-온 기)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 테트라졸 또는 그의 생동배체, 가장 바람직하게는 테트라졸이고;

[0500] - X 및 Y는 각각 질소 원자 또는 탄소 원자이고, 단 X 및 Y는 둘 다 탄소 원자이거나 또는 X 또는 Y 중 1개만이 질소 원자이고 (X 및 Y 중 다른 것은 탄소 원자임);

[0501] - Z는 질소 원자 또는 탄소 원자이고;

[0502] - R_1은 존재하는 경우 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_3 또는 C_4 시클로알킬, CF_3, C_1-C_8 알콕시, 아민 ($-NH_2$) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0503] - R_2는 존재하는 경우 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 시클로알킬, 아민 ($-NH_2$) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0504] - R_3은 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-$_8$ 알킬 (예를 들어, sec-부틸 및 특히 이소-부틸), 예컨대 플루오르-치환된 메틸 기 (예를 들어, 트리플루오로메틸 및 CHF_2), C_1-C_8 알콕시, $-O-CF_3$, 메톡시에틸옥시 ($-O-(CH_2)_2-O-CH_3$) 또는 디플루오로에톡시 ($-O-CH_2-CHF_2$), 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로폭시, 시클로부톡시 또는 시클로펜톡시), $-CH_2$-시클로알킬, $-O-CH_2$-시클로알킬, -O-시클로알킬, -NH-시클로알킬, $-N(C_1-C_3)$-시클로알킬, -NH-헤테로알킬, $-N(C_1-C_3)$-헤테로알킬, 헤테로시클릴 (예를 들어, 옥시란), $-CH_2$-헤테로시클릴, $-O-CH_2$-헤테로시클릴 (예를 들어, $-O-CH_2$-옥시란), -O-헤테로시클릴, -NH-헤테로시클릴, $-N(C_1-C_3)$-헤테

로시클릴, 비닐 또는 메틸-치환된 비닐 (예를 들어, $-CH=CHCH_3$, $-CH=C(CH_3)_2$ 또는 $-CH=CH_2$), 또는 알릴 또는 메틸-치환된 알릴 (예를 들어, $-CH_2CH=CH_2$), 이소부테닐 또는 메틸 치환된 이소부테닐 (예를 들어, $=C(CH_3)_2$) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고; 가장 바람직하게는 이소부틸 (즉, 화학식 III 및/또는 화학식 VI의 본 발명의 화합물에서와 같음)이고;

[0505] - R_4는 존재하는 경우 H 또는 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0506] 단:

[0507] - X, Y 및 Z는 생성된 고리 구조가 방향족 고리 (즉, 평면 공액 고리)를 형성하도록 (즉, 각각 탄소 원자 또는 질소 원자로부터) 선택되고;

[0508] 추가로 단:

[0509] - X가 질소 원자인 경우, R_1은 존재하지 않고;

[0510] 추가로 단:

[0511] - Y가 질소 원자인 경우, R_2는 존재하지 않고;

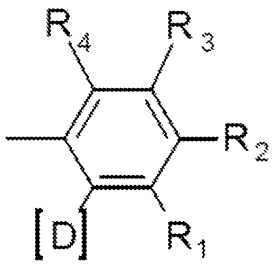
[0512] 추가로 단:

[0513] - Z가 질소 원자인 경우, R_4는 존재하지 않는다.

[0514] 바람직하게는, X, Y 및 Z 중 1개만이 질소 원자이고 (X, Y 및 Z 중 다른 것은 탄소 원자임), 보다 바람직하게는 Y 및 Z 중 1개만이 질소 원자이고 (X는 탄소 원자이고, Y 및 Z 중 다른 것은 또한 탄소 원자임), 보다 더 바람직하게는 Z는 질소 원자이다 (X 및 Y 둘 다는 탄소 원자임). 가장 바람직하게는, X, Y 및 Z 모두는 탄소 원자이다 (즉, 고리 B는 임의의 질소 원자 없이 치환된 페닐 고리임).

[0515] 바람직하지만 비제한적인 측면에 따라, 방향족 고리 B는 하기와 같이 개략적으로 나타내어질 수 있는 전체 구조 (도식 F)를 갖고:

[0516] 도식 F:



[0517]

[0518] 따라서, [D]에 의해 나타내어진 산성 치환기 및 치환기 R_1, R_2, R_3 및/또는 R_4로 치환된 페닐 고리를 포함하거나 또는 그로 본질적으로 이루어지며, 여기서:

[0519] - [D]에 의해 나타내어진 산성 치환기는 카르복실산 (-COOH) 기, 아실술폰아미드 기 (예컨대, 화학식 $CONHSO_2R$ 또는 SO_2NHCOR의 아실술폰아미드 기, 여기서 R은 $-C_1$-C_8 알킬, CH_2(C_1-C_8 시클로알킬), CH_2(1-6개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴), C_1-C_8 알콕시 또는 C_1-C_8 아민임), 테트라졸 기 또는 테트라졸 기의 생동배체 (본원에 정의된 바와 같음)인 기 (예컨대, 예를 들어 및 비제한적으로, 4H-1,2,4-옥사디아졸-5-온 기)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 테트라졸 또는 그의 생동배체, 가장 바람직하게는 테트라졸이고;

[0520] - R_1은 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_3 또는 C_4 시클로알킬, CF_3, C_1-C_8 알콕시, 아민 ($-NH_2$) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

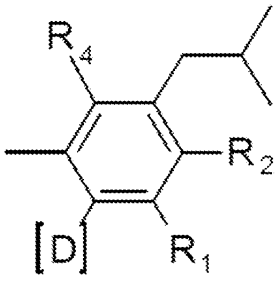
[0521] - R_2는 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 시클로알킬, 아민 ($-NH_2$) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0522] - R_3은 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-$_8$ 알킬 (예를 들어, sec-부틸 및 특히 이소-부틸), 예컨대 플루오르-치환된 메틸 기 (예를 들어, 트리플루오로메틸 및 CHF_2), C_1-C_8 알콕시, $-O-CF_3$, 메톡시에틸옥시 ($-O-(CH_2)_2-O-CH_3$) 또는 디플루오로에톡시 ($-O-CH_2-CHF_2$), 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로폭시, 시클로부톡시 또는 시클로펜톡시), $-CH_2$-시클로알킬, $-O-CH_2$-시클로알킬, -O-시클로알킬, -NH-시클로알킬, $-N(C_1-C_3)$-시클로알킬, -NH-헤테로알킬, $-N(C_1-C_3)$-헤테로알킬, 헤테로시클릴 (예를 들어, 옥시란), $-CH_2$-헤테로시클릴, $-O-CH_2$-헤테로시클릴 (예를 들어, $-O-CH_2$-옥시란), -O-헤테로시클릴, -NH-헤테로시클릴, $-N(C_1-C_3)$-헤테로시클릴, 비닐 또는 메틸-치환된 비닐 (예를 들어, $-CH=CHCH_3$, $-CH=C(CH_3)_2$ 또는 $-CH=CH_2$), 또는 알릴 또는 메틸-치환된 알릴 (예를 들어, $-CH_2CH=CH_2$), 이소부테닐 또는 메틸 치환된 이소부테닐 (예를 들어, $=C(CH_3)_2$) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고; 가장 바람직하게는 이소부틸 (즉, 화학식 III 및/또는 화학식 VI의 본 발명의 화합물에서와 같음)이고;

[0523] - R_4는 H 또는 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0524] 특히 바람직하지만 비제한적인 측면에 따라, 방향족 고리 B는 하기와 같이 개략적으로 나타내어질 수 있는 전체 구조 (도식 G)를 갖는다:

[0525] 도식 G:

[0526] 

[0527] 여기서:

[0528] - [D]에 의해 나타내어진 산성 치환기는 카르복실산 (-COOH) 기, 아실술폰아미드 기 (예컨대, 화학식 $CONHSO_2R$ 또는 SO_2NHCOR의 아실술폰아미드 기, 여기서 R은 $-C_1$-C_8 알킬, CH_2(C_1-C_8 시클로알킬), CH_2(1-6개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴), C_1-C_8 알콕시 또는 C_1-C_8 아민임), 테트라졸 기 또는 테트라졸 기의 생동배체 (본원에 정의된 바와 같음)인 기 (예컨대, 예를 들어 및 비제한적으로, 4H-1,2,4-옥사디아졸-5-온 기)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 테트라졸 또는 그의 생동배체, 가장 바람직하게는 테트라졸이고;

[0529] - R_1은 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_3 또는 C_4 시클로알킬, CF_3, C_1-C_8 알콕시, 아민 ($-NH_2$) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

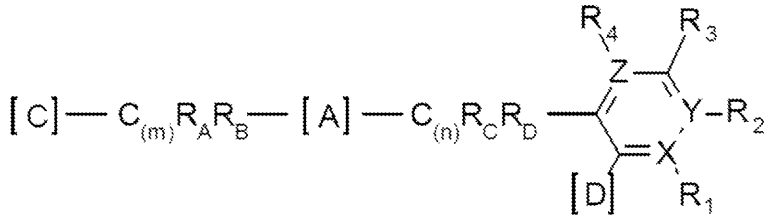
[0530] - R_2는 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 시클로알킬, 아민 ($-NH_2$) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0531] - R_4는 H 또는 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0532] 본원에 기재된 바와 같은 방향족 고리 B를 함유하는 본 발명의 화합물 (특히 바람직한 본 발명의 이러한 화합물 포함)의 일부 구체적이지만 비제한적인 예는 본원의 개시내용에 기초하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이고/거나 하기 실험 파트에 예시된 바와 같다.

[0533] 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

[0534] 화학식 I:



[0535]

[0536] 여기서:

[0537] - [C]는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (바람직하게는 모노시클릭 또는 비시클릭) 방향족 고리계이고, 단: (i) 방향족 고리계는 적어도 1개의 방향족 고리를 함유하고; (ii) 방향족 고리계는 상기 적어도 1개의 방향족 고리에 존재하는 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물의 나머지에 (즉, 직접 공유 결합을 통해 또는 알킬렌 연결기 $-C_{(m)}R_AR_B-$가 존재하는 경우 상기 알킬렌 연결기를 통해) 연결되고; (iii) 상기 적어도 1개의 방향족 고리 (즉, 화학식 I의 화합물의 나머지가 연결된 탄소 원자를 함유하는 방향족 고리)는 바람직하게는 적어도 1개 (예컨대, 1 또는 2개)의 헤테로-원자(들)를 함유하고, 헤테로-원자 (존재하는 경우)는 바람직하게는 각각 독립적으로 및 적합하게는 N, S 및 O로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 헤테로-원자 (존재하는 경우) 중 적어도 1개는 질소 원자이고; [C]로 나타내어진 방향족 고리계는 바람직하게는 화학식 VII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 바람직하게는 화학식 LIX 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 더 바람직하게는 화학식 LXXIII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터 선택된 방향족 고리 또는 고리계이고;

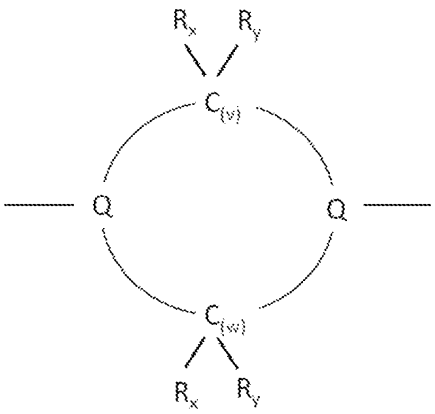
[0538] - m은 1 또는 0이고, n은 1 또는 0이고, 단 m 및 n의 합은 2, 1 또는 0이고, 바람직하게는 1 또는 0이고 (m = 0인 경우, R_A 및 R_B는 존재하지 않을 것이고, n = 0인 경우, R_C 및 R_D는 존재하지 않을 것으로 이해됨), m은 바람직하게는 1이고, n은 바람직하게는 0이고;

[0539] - 각각의 R_A, R_B, R_C 및 R_D는 존재하는 경우 독립적으로 수소, 메틸 및/또는 트리플루오로메틸로부터 선택되거나, 또는 여기서 R_A + R_B는 존재하는 경우 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 (C=O) 기를 형성하거나; 또는 R_C + R_D는 존재하는 경우 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 (C=O) 기를 형성하고 (다시 말해서, 여기서 R_A+R_B는 함께 단일 산소 원자에 의해 대체되어 상기 산소 원자가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 기를 형성하거나, 또는 여기서 R_C+R_D는 존재하는 경우 함께 단일 산소 원자에 의해 대체되어 상기 산소 원자가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 기를 형성함), 바람직하게는 각각 수소 원자이고;

[0540] - [A]는

[0541] 하기 도식 C에 의해 개략적으로 나타내어진 바와 같은 고리계; 특히 하기 도식 D에 의해 개략적으로 나타내어진 바와 같은 고리계이거나:

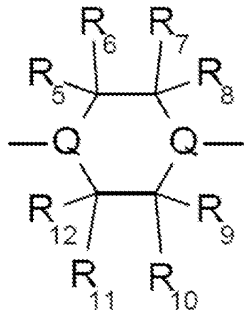
[0542] 도식 C:



[0543]

[0544] (여기서 각각의 원자 Q는 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고 (바람직하게는 적어도 1개의 원자 Q가 질소 원자이고, 보다 바람직하게는 원자 Q 둘 다가 질소 원자임), v는 1 내지 4 (즉, 1, 2, 3 또는 4)의 정수이고, w는 1 내지 4 (즉, 1, 2, 3 또는 4)의 정수이고, 단 (v+w)의 합은 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 (바람직하게는 3, 4 또는 5이고, 보다 바람직하게는 v 및 w 둘 다 2임)이고, 차이값 (v-w)는 1, 0 또는 -1이고, 존재하는 각각의 R_x 및 존재하는 각각의 R_y는 바람직하게는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 됨)

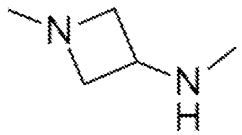
[0545] 도식 D:

[0546] 

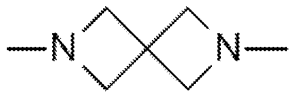
[0547] (여기서 각각의 원자 Q는 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고 (바람직하게는 적어도 1개의 원자 Q가 질소 원자이고, 보다 바람직하게는 원자 Q 둘 다가 질소 원자임), 각각의 R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} 및 R_{12}는 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨);

[0548] 또는 다르게는 하기 화학식 XCIX 또는 C의 고리계이고:

[0549] 화학식 XCIX:

[0550] 

[0551] 화학식 C:

[0552] 

[0553] (여기서 상기 화학식 XCIX 또는 화학식 C의 고리계는 존재하는 경우 각각 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 적합한 치환기로 임의로 적합하게 치환될 수 있음);

[0554] - [D]에 의해 나타내어진 산성 치환기는 카르복실산 (-COOH) 기, 아실술폰아미드 기 (예컨대, 화학식 $CONHSO_2R$ 또는 SO_2NHCOR의 아실술폰아미드 기, 여기서 R은 $-C_1$-C_8 알킬, CH_2(C_1-C_8 시클로알킬), CH_2(1-6개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴), C_1-C_8 알콕시 또는 C_1-C_8 아민임), 테트라졸 기 또는 테트라졸 기의 생동배체 (본원에 정의된 바와 같음)인 기 (예컨대, 예를 들어 및 비제한적으로, 4H-1,2,4-옥사디아졸-5-온 기)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 테트라졸 또는 그의 생동배체, 가장 바람직하게는 테트라졸이고;

[0555] - X 및 Y는 각각 질소 원자 또는 탄소 원자이고, 단 X 및 Y는 둘 다 탄소 원자이거나 또는 X 또는 Y 중 1개만이 질소 원자이고 (X 및 Y 중 다른 것은 탄소 원자임);

[0556] - Z는 질소 원자 또는 탄소 원자이고;

[0557] - R_1은 존재하는 경우 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_3 또는 C_4 시클로

알킬, CF_3, C_1-C_8 알콕시, 아민 (-NH_2) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0558] - R_2는 존재하는 경우 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 시클로알킬, 아민 (-NH_2) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0559] - R_3은 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-$_8$ 알킬 (예를 들어, sec-부틸 및 특히 이소-부틸), 예컨대 플루오르-치환된 메틸 기 (예를 들어, 트리플루오로메틸 및 CHF_2), C_1-C_8 알콕시, -O-CF_3, 메톡시에틸옥시 (-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3) 또는 디플루오로에톡시 (-O-CH_2-CHF_2), 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로폭시, 시클로부톡시 또는 시클로펜톡시), -CH_2-시클로알킬, -O-CH_2-시클로알킬, -O-시클로알킬, -NH-시클로알킬, -N(C_1-C_3)-시클로알킬, -NH-헤테로알킬, -N(C_1-C_3)-헤테로알킬, 헤테로시클릴 (예를 들어, 옥시란), -CH_2-헤테로시클릴, -O-CH_2-헤테로시클릴 (예를 들어, -O-CH_2-옥시란), -O-헤테로시클릴, -NH-헤테로시클릴, -N(C_1-C_3)-헤테로시클릴, 비닐 또는 메틸-치환된 비닐 (예를 들어, -CH=$CHCH_3$, -CH=$C(CH_3)_2$ 또는 -CH=CH_2), 또는 알릴 또는 메틸-치환된 알릴 (예를 들어, -CH_2CH=CH_2), 이소부테닐 또는 메틸 치환된 이소부테닐 (예를 들어, =$C(CH_3)_2$) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고; 가장 바람직하게는 이소부틸이고;

[0560] - R_4는 존재하는 경우 H 또는 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0561] 단:

[0562] - X, Y 및 Z는 생성된 고리 구조가 방향족 고리 (즉, 평면 공액 고리)를 형성하도록 (즉, 각각 탄소 원자 또는 질소 원자로부터) 선택되고;

[0563] 추가로 단:

[0564] - X가 질소 원자인 경우, R_1은 존재하지 않고;

[0565] 추가로 단:

[0566] - Y가 질소 원자인 경우, R_2는 존재하지 않고;

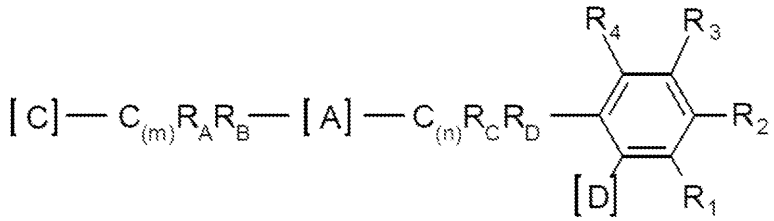
[0567] 추가로 단:

[0568] - Z가 질소 원자인 경우, R_4는 존재하지 않는다.

[0569] 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 특정한 측면에서 본 발명은 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 보다 특정한 측면에서, 본 발명은 (i) 방향족 고리계 [C], 지방족 고리 [A] 및 산성 치환기 [D]가 각각 본원에 추가로 기재된 바와 같고; (ii) 각각의 X, Y 및 Z, 뿐만 아니라 상기 화학식 I의 화합물에 존재하는 원자 X, Y 및 Z의 특정한 조합; 및 (iii) 각각의 치환기 R_1, R_2, R_3 및 R_4 (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 I의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_1, R_2, R_3 및 R_4의 특정한 조합; 및 (iv) m 및 n (본원에 기재된 바와 같이 각각 독립적으로 0 또는 1일 수 있음); 및 (v) 각각의 치환기 R_A, R_B, R_C 및 R_D (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 I의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_A, R_B, R_C 및 R_D의 특정한 조합; 및 (vi) 이러한 화학식 I의 화합물에 (예를 들어, 본원에 추가로 기재된 바와 같이 방향족 고리계 [C] 상에 및/또는 지방족 고리계 [A] 상에) 존재하는 임의의 추가의 치환기, 뿐만 아니라 상기 화학식 I의 화합물에 존재하는 이러한 치환기의 특정한 조합이, 각각, 상기 화학식 I의 화합물이 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖도록 하는 (및 그러하도록 조합되는) 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0570] 추가의 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물에 관한 것이다:

[0571] 화학식 II:

[0572] 

[0573] 여기서:

[0574] - [C]는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (바람직하게는 모노시클릭 또는 비시클릭) 방향족 고리계이고, 단: (i) 방향족 고리계는 적어도 1개의 방향족 고리를 함유하고; (ii) 방향족 고리계는 상기 적어도 1개의 방향족 고리에 존재하는 탄소 원자를 통해 화학식 II의 화합물의 나머지에 (즉, 직접 공유 결합을 통해 또는 알킬렌 연결기 $-C_{(m)}R_AR_B-$가 존재하는 경우 상기 알킬렌 연결기를 통해) 연결되고; (iii) 상기 적어도 1개의 방향족 고리 (즉, 화학식 II의 화합물의 나머지가 연결된 탄소 원자를 함유하는 방향족 고리)는 바람직하게는 적어도 1개 (예컨대, 1 또는 2개)의 헤테로-원자(들)를 함유하고, 헤테로-원자 (존재하는 경우)는 바람직하게는 각각 독립적으로 및 적합하게는 N, S 및 O로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 헤테로-원자 (존재하는 경우) 중 적어도 1개가 질소 원자이고; [C]로 나타내어진 방향족 고리계는 바람직하게는 화학식 VII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 바람직하게는 화학식 LIX 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 더 바람직하게는 화학식 LXXIII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터 선택된 방향족 고리 또는 고리계이고;

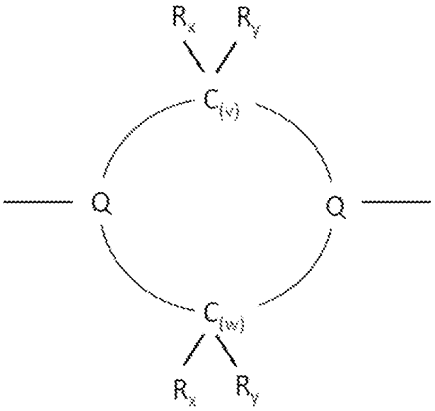
[0575] - m은 1 또는 0이고, n은 1 또는 0이고, 단 m 및 n의 합은 2, 1 또는 0이고, 바람직하게는 1 또는 0이고 (m = 0인 경우, R_A 및 R_B는 존재하지 않을 것이고, n = 0인 경우, R_C 및 R_D는 존재하지 않을 것으로 이해됨), m은 바람직하게는 1이고, n은 바람직하게는 0이고;

[0576] - 각각의 R_A, R_B, R_C 및 R_D는 존재하는 경우 독립적으로 수소, 메틸 및/또는 트리플루오로메틸로부터 선택되거나, 또는 여기서 R_A + R_B는 존재하는 경우 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 (C=O) 기를 형성하거나; 또는 R_C + R_D는 존재하는 경우 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 (C=O) 기를 형성하고 (다시 말해서, 여기서 R_A+R_B는 함께 단일 산소 원자에 의해 대체되어 상기 산소 원자가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 기를 형성하거나, 또는 여기서 R_C+R_D는 존재하는 경우 함께 단일 산소 원자에 의해 대체되어 상기 산소 원자가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 기를 형성함), 바람직하게는 각각 수소 원자이고;

[0577] - [A]는

[0578] 하기 도식 C에 의해 개략적으로 나타내어진 바와 같은 고리계; 특히 하기 도식 D에 의해 개략적으로 나타내어진 바와 같은 고리계이거나:

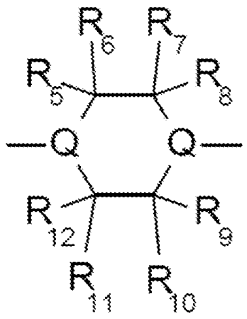
[0579] 도식 C:



[0580]

[0581] (여기서 각각의 원자 Q는 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고 (바람직하게는 적어도 1개의 원자 Q가 질소 원자이고, 보다 바람직하게는 원자 Q 둘 다가 질소 원자임), v는 1 내지 4 (즉, 1, 2, 3 또는 4)의 정수이고, w는 1 내지 4 (즉, 1, 2, 3 또는 4)의 정수이고, 단 (v+w)의 합은 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 (바람직하게는 3, 4 또는 5이고, 보다 바람직하게는 v 및 w 둘 다 2임)이고, 차이값 (v-w)는 1, 0 또는 -1이고, 존재하는 각각의 R_x 및 존재하는 각각의 R_y는 바람직하게는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 선택됨)

[0582] 도식 D:

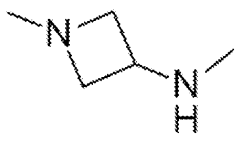


[0583]

[0584] (여기서 각각의 원자 Q는 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고 (바람직하게는 적어도 1개의 원자 Q가 질소 원자이고, 보다 바람직하게는 원자 Q 둘 다가 질소 원자임), 각각의 R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} 및 R_{12}는 독립적으로 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 적합한 치환기일 수 있음);

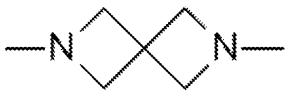
[0585] 또는 다르게는 하기 화학식 XCIX 또는 C의 고리계이고:

[0586] 화학식 XCIX:



[0587]

[0588] 화학식 C:



[0589]

[0590] (여기서 상기 화학식 XCIX 또는 화학식 C의 고리계는 존재하는 경우 각각 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 적합한 치환기로 임의로 적

합하게 치환될 수 있음);

[0591] - [D]에 의해 나타내어진 산성 치환기는 카르복실산 (-COOH) 기 (예컨대, 화학식 $CONHSO_2R$ 또는 SO_2NHCOR의 아실술폰아미드 기, 여기서 R은 $-C_1-C_8$ 알킬, $CH_2(C_1-C_8$ 시클로알킬), CH_2(1-6개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴), C_1-C_8 알콕시 또는 C_1-C_8 아민임), 테트라졸 기 또는 테트라졸 기의 생동배체 (본원에 정의된 바와 같음)인 기 (예컨대, 예를 들어 및 비제한적으로, 4H-1,2,4-옥사디아졸-5-온 기)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 테트라졸 또는 그의 생동배체, 가장 바람직하게는 테트라졸이고;

[0592] - R_1은 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_3 또는 C_4 시클로알킬, CF_3, C_1-C_8 알콕시, 아민 ($-NH_2$) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0593] - R_2는 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 시클로알킬, 아민 ($-NH_2$) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

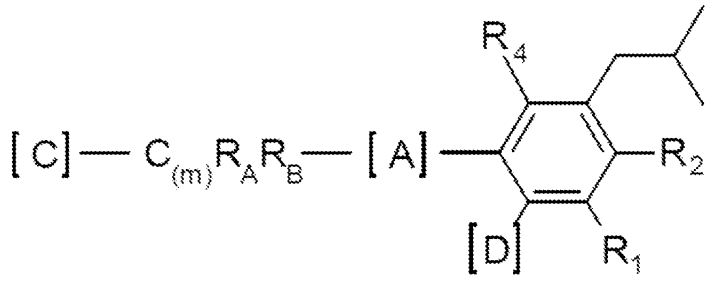
[0594] - R_3은 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-_8 알킬 (예를 들어, sec-부틸 및 특히 이소-부틸), 예컨대 플루오르-치환된 메틸 기 (예를 들어, 트리플루오로메틸 및 CHF_2), C_1-C_8 알콕시, $-O-CF_3$, 메톡시에틸옥시 ($-O-(CH_2)_2-O-CH_3$) 또는 디플루오로에톡시 ($-O-CH_2-CHF_2$), 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로폭시, 시클로부톡시 또는 시클로펜톡시), $-CH_2-$시클로알킬, $-O-CH_2-$시클로알킬, -O-시클로알킬, -NH-시클로알킬, $-N(C_1-C_3)-$시클로알킬, -NH-헤테로알킬, $-N(C_1-C_3)-$헤테로알킬, 헤테로시클릴 (예를 들어, 옥시란), $-CH_2-$헤테로시클릴, $-O-CH_2-$헤테로시클릴 (예를 들어, $-O-CH_2-$옥시란), -O-헤테로시클릴, -NH-헤테로시클릴, $-N(C_1-C_3)-$헤테로시클릴, 비닐 또는 메틸-치환된 비닐 (예를 들어, $-CH=CHCH_3$, $-CH=C(CH_3)_2$ 또는 $-CH=CH_2$), 또는 알릴 또는 메틸-치환된 알릴 (예를 들어, $-CH_2CH=CH_2$), 이소부테닐 또는 메틸 치환된 이소부테닐 (예를 들어, $=C(CH_3)_2$) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고; 가장 바람직하게는 이소부틸이고;

[0595] - R_4는 H 또는 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0596] 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 특정한 측면에서 본 발명은 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖는 화학식 II의 화합물에 관한 것이다. 보다 특정한 측면에서, 본 발명은 (i) 방향족 고리계 [C], 지방족 고리 [A] 및 산성 치환기 [D]가 각각 본원에 추가로 기재된 바와 같고; (ii) 각각의 치환기 R_1, R_2, R_3 및 R_4 (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 II의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_1, R_2, R_3 및 R_4의 특정한 조합; 및 (iii) m 및 n (본원에 기재된 바와 같이 각각 독립적으로 0 또는 1일 수 있음); 및 (iv) 각각의 치환기 R_A, R_B, R_C 및 R_D (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 II의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_A, R_B, R_C 및 R_D의 특정한 조합; 및 (v) 이러한 화학식 II의 화합물에 (예를 들어, 본원에 추가로 기재된 바와 같은 방향족 고리계 [C] 상에 및/또는 지방족 고리계 [A] 상에) 존재하는 임의의 추가의 치환기, 뿐만 아니라 상기 화학식 II의 화합물에 존재하는 이러한 치환기의 특정한 조합이, 각각, 상기 화학식 II의 화합물이 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖도록 하는 (및 그러하도록 조합되는) 것인 화학식 II의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음)에 관한 것이다.

[0597] 보다 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 III의 화합물에 관한 것이다:

[0598] 화학식 III:



[0599]

[0600] 여기서:

[0601] - [C]는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (바람직하게는 모노시클릭 또는 비시클릭) 방향족 고리계이고, 단 (i) 방향족 고리계는 적어도 1개의 방향족 고리를 함유하고; (ii) 방향족 고리계는 상기 적어도 1개의 방향족 고리에 존재하는 탄소 원자를 통해 화학식 III의 화합물의 나머지에 (즉, 직접 공유 결합을 통해 또는 알킬렌 연결기 $-C_{(m)}R_AR_B-$가 존재하는 경우 상기 알킬렌 연결기를 통해) 연결되고; (iii) 상기 적어도 1개의 방향족 고리 (즉, 화학식 III의 화합물의 나머지가 연결된 탄소 원자를 함유하는 방향족 고리)는 바람직하게는 적어도 1개 (예컨대, 1 또는 2개)의 헤테로-원자(들)를 함유하고, 헤테로-원자 (존재하는 경우)는 바람직하게는 각각 독립적으로 및 적합하게는 N, S 및 O로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 헤테로-원자 (존재하는 경우) 중 적어도 1개가 질소 원자이고; [C]로 나타내어진 방향족 고리계는 바람직하게는 화학식 VII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 바람직하게는 화학식 LIX 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 더 바람직하게는 화학식 LXXIII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터 선택된 방향족 고리 또는 고리계이고;

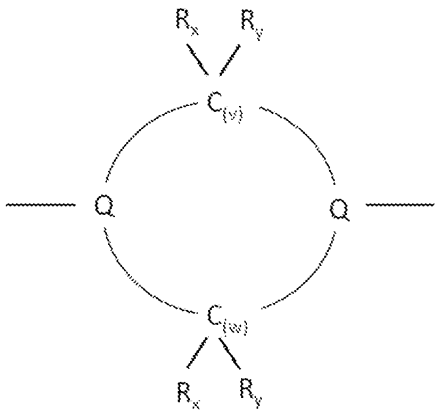
[0602] - m은 1 또는 0이고;

[0603] - 각각의 R_A 및 R_B는 존재하는 경우 독립적으로 수소, 메틸 및/또는 트리플루오로메틸로부터 선택되거나, 또는 여기서 R_A + R_B는 존재하는 경우 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 (C=O) 기를 형성하고 (다시 말해서, 여기서 R_A+R_B는 함께 단일 산소 원자에 의해 대체되어 상기 산소 원자가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 기를 형성함); 바람직하게는 각각 수소 원자이고;

[0604] - [A]는

[0605] 하기 도식 C에 의해 개략적으로 나타내어진 바와 같은 고리계; 특히 하기 도식 D에 의해 개략적으로 나타내어진 바와 같은 고리계이거나:

[0606] 도식 C:

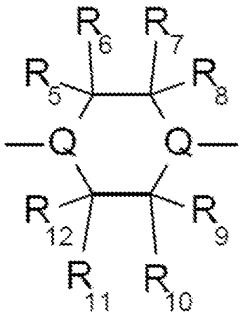


[0607]

[0608] (여기서 각각의 원자 Q는 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고 (바람직하게는 적어도 1개의 원자 Q가 질소 원자이고, 보다 바람직하게는 원자 Q 둘 다가 질소 원자임), v는 1 내지 4 (즉, 1, 2, 3 또는 4)의 정수이고, w는 1 내지 4 (즉, 1, 2, 3 또는 4)의 정수이고, 단 (v+w)의 합은 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 (바람직하게는 3, 4 또

는 5이고, 보다 바람직하게는 v 및 w 둘 다 2임)이고, 차이값 (v-w)는 1, 0 또는 -1이고, 존재하는 각각의 R_x 및 존재하는 각각의 R_y는 바람직하게는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 선택됨)

[0609] 도식 D:

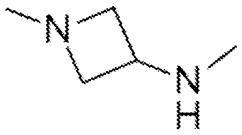


[0610]

[0611] (여기서 각각의 원자 Q는 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고 (바람직하게는 적어도 1개의 원자 Q가 질소 원자이고, 보다 바람직하게는 원자 Q 둘 다가 질소 원자임), 각각의 R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} 및 R_{12}는 독립적으로 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 적합한 치환기일 수 있음);

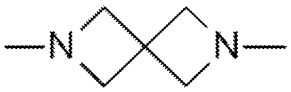
[0612] 또는 다르게는 하기 화학식 XCIX 또는 C의 고리계이고:

[0613] 화학식 XCIX:



[0614]

[0615] 화학식 C:



[0616]

[0617] (여기서 상기 화학식 XCIX 또는 화학식 C의 고리계는 존재하는 경우 각각 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 적합한 치환기로 임의로 적합하게 치환될 수 있음);

[0618] - [D]에 의해 나타내어진 산성 치환기는 카르복실산 (-COOH) 기, 아실술폰아미드 기 (예컨대, 화학식 $CONHSO_2R$ 또는 SO_2NHCOR의 아실술폰아미드 기, 여기서 R은 $-C_1$-C_8 알킬, CH_2(C_1-C_8 시클로알킬), CH_2(1-6개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴), C_1-C_8 알콕시 또는 C_1-C_8 아민임), 테트라졸 기 또는 테트라졸 기의 생동배체 (본원에 정의된 바와 같음)인 기 (예컨대, 예를 들어 및 비제한적으로, 4H-1,2,4-옥사디아졸-5-온 기)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 테트라졸 또는 그의 생동배체, 가장 바람직하게는 테트라졸이고;

[0619] - R_1은 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_3 또는 C_4 시클로알킬, CF_3, C_1-C_8 알콕시, 아민 ($-NH_2$) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

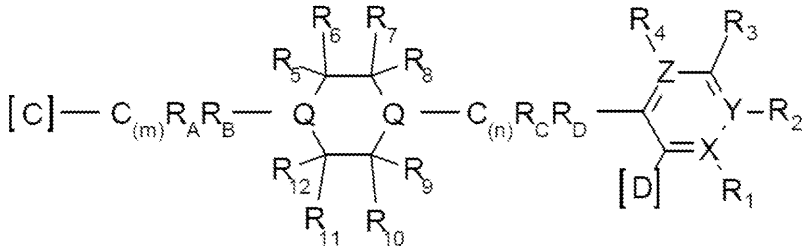
[0620] - R_2는 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 시클로알킬, 아민 ($-NH_2$) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0621] - R_4는 H 또는 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0622] 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 특정한 측면에서 본 발명은 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖는 화학식 III의 화합물에 관한 것이다. 보다 특정한 측면에서, 본 발명은 (i) 방향족 고리계 [C], 지방족 고리 [A] 및 산성 치환기 [D]가 각각 본원에 추가로 기재된 바와 같고; (ii) 각각의 치환기 R_1, R_2 및 R_4 (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 III의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_1, R_2 및 R_4의 특정한 조합; 및 (iii) m (본원에 기재된 바와 같이, 0 또는 1일 수 있음); 및 (iii) 각각의 치환기 R_A 및 R_B (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 III의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_A 및 R_B의 특정한 조합; 및 (iv) 이러한 화학식 III의 화합물에 (예를 들어, 본원에 추가로 기재된 바와 같은 방향족 고리계 [C] 상에 및/또는 지방족 고리계 [A] 상에) 존재하는 임의의 추가의 치환기, 뿐만 아니라 상기 화학식 III의 화합물에 존재하는 이러한 치환기의 특정한 조합이, 각각, 상기 화학식 III의 화합물이 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖도록 하는 (및 그러하도록 조합되는) 것인 화학식 III의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음)에 관한 것이다.

[0623] 또 다른 바람직하지만 비제한적인 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 IV의 화합물에 관한 것이다.

[0624] 화학식 IV:



[0625]

[0626] 여기서:

[0627] - [C]는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (바람직하게는 모노시클릭 또는 비시클릭) 방향족 고리계이고, 단: (i) 방향족 고리계는 적어도 1개의 방향족 고리를 함유하고; (ii) 방향족 고리계는 상기 적어도 1개의 방향족 고리에 존재하는 탄소 원자를 통해 화학식 IV의 화합물의 나머지에 (즉, 직접 공유 결합을 통해 또는 알킬렌 연결기 $-C_{(m)}R_AR_B-$가 존재하는 경우 상기 알킬렌 연결기를 통해) 연결되고; (iii) 상기 적어도 1개의 방향족 고리 (즉, 화학식 IV의 화합물의 나머지가 연결된 탄소 원자를 함유하는 방향족 고리)는 바람직하게는 적어도 1개 (예컨대, 1 또는 2개)의 헤테로-원자(들)를 함유하고, 헤테로-원자 (존재하는 경우)는 바람직하게는 각각 독립적으로 및 적합하게는 N, S 및 O로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 헤테로-원자 (존재하는 경우) 중 적어도 1개가 질소 원자이고; [C]로 나타내어진 방향족 고리계는 바람직하게는 화학식 VII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 바람직하게는 화학식 LIX 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 더 바람직하게는 화학식 LXXIII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터 선택된 방향족 고리 또는 고리계이고;

[0628] - m은 1 또는 0이고, n은 1 또는 0이고, 단 m 및 n의 합은 2, 1 또는 0이고, 바람직하게는 1 또는 0이고 (m = 0인 경우, R_A 및 R_B는 존재하지 않을 것이고, n = 0인 경우, R_C 및 R_D는 존재하지 않을 것으로 이해됨), m은 바람직하게는 1이고, n은 바람직하게는 0이고;

[0629] - 각각의 R_A, R_B, R_C 및 R_D는 존재하는 경우 독립적으로 수소, 메틸 및/또는 트리플루오로메틸로부터 선택되거나, 또는 여기서 R_A + R_B는 존재하는 경우 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 (C=O) 기를 형성하거나; 또는 R_C + R_D는 존재하는 경우 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 (C=O) 기를 형성하고 (다시 말해서, 여기서 R_A+R_B는 함께 단일 산소 원자에 의해 대체되어 상기 산소 원자가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 기를 형성하거나, 또는 R_C+R_D는 존재하는 경우 함께 단일 산소 원자에 의해 대체되어 상기 산소 원자가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 기를 형성함); 바람직하게는 각각 수소 원자이고;

[0630] - 각각의 Q는 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고, 바람직하게는 적어도 1개의 원자 Q가 질소 원자이고, 보다 바람직하게는 원자 Q 둘 다가 질소 원자이고;

[0631] - 각각의 R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} 및 R_{12}는 독립적으로 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 적합한 치환기일 수 있고;

[0632] - [D]에 의해 나타내어진 산성 치환기는 카르복실산 (-COOH) 기, 아실술폰아미드 기 (예컨대, 화학식 $CONHSO_2R$ 또는 SO_2NHCOR의 아실술폰아미드 기, 여기서 R은 -C_1-C_8 알킬, CH_2(C_1-C_8 시클로알킬), CH_2(1-6개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴), C_1-C_8 알콕시 또는 C_1-C_8 아민임), 테트라졸 기 또는 테트라졸 기의 생동배체 (본원에 정의된 바와 같음)인 기 (예컨대, 예를 들어 및 비제한적으로, 4H-1,2,4-옥사디아졸-5-온 기)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 테트라졸 또는 그의 생동배체, 가장 바람직하게는 테트라졸이고;

[0633] - X 및 Y는 각각 질소 원자 또는 탄소 원자이고, 단 X 및 Y는 둘 다 탄소 원자이거나 또는 X 또는 Y 중 1개만이 질소 원자이고 (X 및 Y 중 다른 것은 탄소 원자임);

[0634] - Z는 질소 원자 또는 탄소 원자이고;

[0635] - R_1은 존재하는 경우 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_3 또는 C_4 시클로알킬, CF_3, C_1-C_8 알콕시, 아민 (-NH_2) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0636] - R_2는 존재하는 경우 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 시클로알킬, 아민 (-NH_2) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0637] - R_3은 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_{1-8} 알킬 (예를 들어, sec-부틸 및 특히 이소-부틸), 예컨대 플루오르-치환된 메틸 기 (예를 들어, 트리플루오로메틸 및 CHF_2), C_1-C_8 알콕시, -O-CF_3, 메톡시에틸옥시 (-O-(CH_2)$_2$-O-CH_3) 또는 디플루오로에톡시 (-O-CH_2-CHF_2), 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로폭시, 시클로부톡시 또는 시클로펜톡시), -CH_2-시클로알킬, -O-CH_2-시클로알킬, -O-시클로알킬, -NH-시클로알킬, -N(C_1-C_3)-시클로알킬, -NH-헤테로알킬, -N(C_1-C_3)-헤테로알킬, 헤테로시클릴 (예를 들어, 옥시란), -CH_2-헤테로시클릴, -O-CH_2-헤테로시클릴 (예를 들어, -O-CH_2-옥시란), -O-헤테로시클릴, -NH-헤테로시클릴, -N(C_1-C_3)-헤테로시클릴, 비닐 또는 메틸-치환된 비닐 (예를 들어, -CH=$CHCH_3$, -CH=C(CH_3)$_2$ 또는 -CH=CH_2), 또는 알릴 또는 메틸-치환된 알릴 (예를 들어, -CH_2CH=CH_2), 이소부테닐 또는 메틸 치환된 이소부테닐 (예를 들어, =C(CH_3)$_2$) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고; 가장 바람직하게는 이소부틸이고;

[0638] - R_4는 존재하는 경우 H 또는 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0639] 단:

[0640] - X, Y 및 Z는 생성된 고리 구조가 방향족 고리 (즉, 평면 공액 고리)를 형성하도록 (즉, 각각 탄소 원자 또는 질소 원자로부터) 선택되고;

[0641] 추가로 단:

[0642] - X가 질소 원자인 경우, R_1은 존재하지 않고;

[0643] 추가로 단:

[0644] - Y가 질소 원자인 경우, R_2는 존재하지 않고;

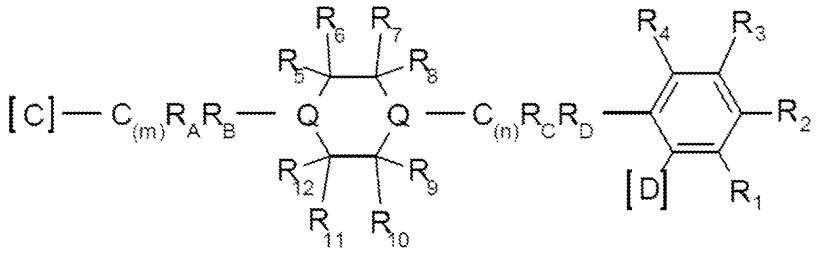
[0645] 추가로 단:

[0646] - Z가 질소 원자인 경우, R_4는 존재하지 않는다.

[0647] 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 특정한 측면에서 본 발명은 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖는 화학식 IV의 화합물에 관한 것이다. 보다 특정한 측면에서, 본 발명은 (i) 방향족 고리계 [C] 및 산성 치환기 [D]가 각각 본원에 추가로 기재된 바와 같고; (ii) 각각의 원자 Q (본원에 언급된 바와 같이 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자일 수 있으며, 바람직하게는 적어도 1개의 Q가 질소 원자임); 및 (iii) 각각의 X, Y 및 Z, 뿐만 아니라 상기 화학식 IV의 화합물에 존재하는 원자 X, Y 및 Z의 특정한 조합; 및 (iv) 각각의 치환기 R_1, R_2, R_3 및 R_4 (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 IV의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_1, R_2, R_3 및 R_4의 특정한 조합; 및 (v) 각각의 치환기 R_5 내지 R_{12} (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 IV의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_5 내지 R_{12}의 특정한 조합; 및 (vi) m 및 n (본원에 기재된 바와 같이 각각 독립적으로 0 또는 1일 수 있음); 및 (vii) 각각의 치환기 R_A, R_B, R_C 및 R_D (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 IV의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_A, R_B, R_C 및 R_D의 특정한 조합; 및 (viii) 이러한 화학식 IV의 화합물에 (예를 들어, 방향족 고리계 [C] 상에) 존재하는 임의의 추가의 치환기, 뿐만 아니라 상기 화학식 IV의 화합물에 존재하는 이러한 치환기의 특정한 조합이, 각각, 상기 화학식 IV의 화합물이 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖도록 하는 (및 그러하도록 조합되는) 것인 화학식 IV의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음)에 관한 것이다.

[0648] 보다 바람직하지만 비제한적인 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 V의 화합물에 관한 것이다:

[0649] 화학식 V:

[0650] 

[0651] 여기서:

[0652] - [C]는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (바람직하게는 모노시클릭 또는 비시클릭) 방향족 고리계이고, 단: (i) 방향족 고리계는 적어도 1개의 방향족 고리를 함유하고; (ii) 방향족 고리계는 상기 적어도 1개의 방향족 고리에 존재하는 탄소 원자를 통해 화학식 V의 화합물의 나머지에 (즉, 직접 공유 결합을 통해 또는 알킬렌 연결기 $-C_{(m)}R_AR_B-$가 존재하는 경우 상기 알킬렌 연결기를 통해) 연결되고; (iii) 상기 적어도 1개의 방향족 고리 (즉, 화학식 V의 화합물의 나머지가 연결되는 탄소 원자를 함유하는 방향족 고리)는 바람직하게는 적어도 1개 (예컨대, 1 또는 2개)의 헤테로-원자(들)를 함유하고, 헤테로-원자 (존재하는 경우)는 바람직하게는 각각 독립적으로 및 적합하게는 N, S 및 O로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 헤테로-원자 (존재하는 경우) 중 적어도 1개가 질소 원자이고; [C]로 나타내어진 방향족 고리계는 바람직하게는 화학식 VII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 바람직하게는 화학식 LIX 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 더 바람직하게는 화학식 LXXIII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터 선택된 방향족 고리 또는 고리계이고;

[0653] - m은 1 또는 0이고, n은 1 또는 0이고, 단 m 및 n의 합은 2, 1 또는 0이고, 바람직하게는 1 또는 0이고 (m = 0인 경우, R_A 및 R_B는 존재하지 않을 것이고, n = 0인 경우, R_C 및 R_D는 존재하지 않을 것으로 이해됨), m은 바람직하게는 1이고, n은 바람직하게는 0이고;

[0654] - 각각의 R_A, R_B, R_C 및 R_D는 존재하는 경우 독립적으로 수소, 메틸 및/또는 트리플루오로메틸로부터 선택되거나, 또는 여기서 R_A + R_B는 존재하는 경우 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 (C=O) 기를 형성하거나; 또는 R_C + R_D는 존재하는 경우 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 (C=O) 기를 형성하

고 (다시 말해서, 여기서 R_A+R_B는 함께 단일 산소 원자에 의해 대체되어 상기 산소 원자가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 기를 형성하거나, 또는 여기서 R_C+R_D는 존재하는 경우 함께 단일 산소 원자에 의해 대체되어 상기 산소 원자가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 기를 형성함), 바람직하게는 각각 수소 원자이고;

[0655] - 각각의 Q는 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고, 바람직하게는 적어도 1개의 원자 Q가 질소 원자이고, 보다 바람직하게는 원자 Q 둘 다가 질소 원자이고;

[0656] - 각각의 R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} 및 R_{12}는 독립적으로 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 적합한 치환기일 수 있고;

[0657] - [D]에 의해 나타내어진 산성 치환기는 카르복실산 (-COOH) 기, 아실술폰아미드 기 (예컨대, 화학식 $CONHSO_2R$ 또는 SO_2NHCOR의 아실술폰아미드 기, 여기서 R은 -C_1-C_8 알킬, CH_2(C_1-C_8 시클로알킬), CH_2(1-6개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴), C_1-C_8 알콕시 또는 C_1-C_8 아민임), 테트라졸 기 또는 테트라졸 기의 생동배체 (본원에 정의된 바와 같음)인 기 (예컨대, 예를 들어 및 비제한적으로, 4H-1,2,4-옥사디아졸-5-온 기)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 테트라졸 또는 그의 생동배체, 가장 바람직하게는 테트라졸이고;

[0658] - R_1은 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_3 또는 C_4 시클로알킬, CF_3, C_1-C_8 알콕시, 아민 (-NH_2) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0659] - R_2는 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 시클로알킬, 아민 (-NH_2) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0660] - R_3은 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-$_8$ 알킬 (예를 들어, sec-부틸 및 특히 이소-부틸), 예컨대 플루오르-치환된 메틸 기 (예를 들어, 트리플루오로메틸 및 CHF_2), C_1-C_8 알콕시, -O-CF_3, 메톡시에틸옥시 (-O-(CH_2)$_2$-O-CH_3) 또는 디플루오로에톡시 (-O-CH_2-CHF_2), 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로폭시, 시클로부톡시 또는 시클로펜톡시), -CH_2-시클로알킬, -O-CH_2-시클로알킬, -O-시클로알킬, -NH-시클로알킬, -N(C_1-C_3)-시클로알킬, -NH-헤테로알킬, -N(C_1-C_3)-헤테로알킬, 헤테로시클릴 (예를 들어, 옥시란), -CH_2-헤테로시클릴, -O-CH_2-헤테로시클릴 (예를 들어, -O-CH_2-옥시란), -O-헤테로시클릴, -NH-헤테로시클릴, -N(C_1-C_3)-헤테로시클릴, 비닐 또는 메틸-치환된 비닐 (예를 들어, -CH=$CHCH_3$, -CH=C(CH_3)$_2$ 또는 -CH=CH_2), 또는 알릴 또는 메틸-치환된 알릴 (예를 들어, -CH_2CH=CH_2), 이소부테닐 또는 메틸 치환된 이소부테닐 (예를 들어, =C(CH_3)$_2$) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고; 가장 바람직하게는 이소부틸이고;

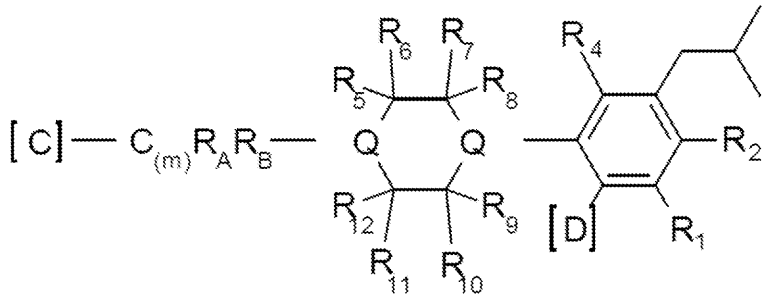
[0661] - R_4는 H 또는 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0662] 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 특정한 측면에서 본 발명은 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖는 화학식 V의 화합물에 관한 것이다. 보다 특정한 측면에서, 본 발명은 (i) 방향족 고리계 [C] 및 산성 치환기 [D]가 각각 본원에 추가로 기재된 바와 같고; (ii) 각각의 원자 Q (본원에 언급된 바와 같이 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자일 수 있으며, 바람직하게는 적어도 1개의 Q가 질소 원자임); 및 (iii) 각각의 치환기 R_1, R_2, R_3 및 R_4 (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 V의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_1, R_2, R_3 및 R_4의 특정한 조합; 및 (v) 각각의 치환기 R_5 내지 R_{12} (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 V의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_5 내지 R_{12}의 특정한 조합; 및 (vi) m 및 n (본원에 기재된 바와 같이 각각 독립적으로 0 또는 1일 수 있음); 및 (vi) 각각의 치환기 R_A, R_B, R_C 및 R_D (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 V의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_A, R_B, R_C 및 R_D의 특정한 조합; 및 (viii) 이러한 화학식 V의 화합물에 (예를 들어, 방향족 고리계 [C]상에) 존재하는 임의의 추가의 치환기, 뿐만 아니라 상기 화학식 V의 화합물에 존재하는 이러한 치환기의 특정한 조합이, 각각, 상기 화학식 V의 화합물이 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로

몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖도록 하는 (및 그러하도록 조합되는) 것인 화학식 V의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음)에 관한 것이다.

[0663] 특히 바람직하지만 비제한적인 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 VI의 화합물에 관한 것이다:

[0664] 화학식 VI:



[0665]

[0666] 여기서:

[0667] - [C]는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (바람직하게는 모노시클릭 또는 비시클릭) 방향족 고리계이고, 단: (i) 방향족 고리계는 적어도 1개의 방향족 고리를 함유하고; (ii) 방향족 고리계는 상기 적어도 1개의 방향족 고리에 존재하는 탄소 원자를 통해 화학식 VI의 화합물의 나머지에 (즉, 직접 공유 결합을 통해 또는 알킬렌 연결기 $-C_{(m)}R_AR_B-$가 존재하는 경우 상기 알킬렌 연결기를 통해) 연결되고; (iii) 상기 적어도 1개의 방향족 고리 (즉, 화학식 VI의 화합물의 나머지 부분이 연결된 탄소 원자를 함유하는 방향족 고리)는 바람직하게는 적어도 1개 (예컨대, 1 또는 2개)의 헤테로-원자(들)를 함유하고, 헤테로-원자 (존재하는 경우)는 바람직하게는 각각 독립적으로 및 적합하게는 N, S 및 O로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 헤테로-원자 (존재하는 경우) 중 적어도 1개가 질소 원자이고; [C]로 나타내어진 방향족 고리계는 바람직하게는 화학식 VII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 바람직하게는 화학식 LIX 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터, 보다 더 바람직하게는 화학식 LXXIII 내지 LXXXIII의 방향족 고리/고리계로 이루어진 군으로부터 선택된 방향족 고리 또는 고리계이고;

[0668] - m은 1 또는 0이고;

[0669] - 각각의 R_A 및 R_B는 독립적으로 수소, 메틸 및/또는 트리플루오로메틸로부터 선택되거나, 또는 여기서 R_A + R_B는 존재하는 경우 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 (C=O) 기를 형성하고 (다시 말해서, 여기서 R_A+R_B는 함께 단일 산소 원자에 의해 대체되어 상기 산소 원자가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐 기를 형성함); 바람직하게는 각각 수소 원자이고;

[0670] - 각각의 Q는 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고, 바람직하게는 적어도 1개의 원자 Q가 질소 원자이고, 보다 바람직하게는 원자 Q 둘 다가 질소 원자이고;

[0671] - 각각의 R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} 및 R_{12}는 독립적으로 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 플루오르 (F), CF_3 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 적합한 치환기일 수 있고;

[0672] - [D]에 의해 나타내어진 산성 치환기는 카르복실산 (-COOH) 기, 아실술폰아미드 기 (예컨대, 화학식 $CONHSO_2R$ 또는 SO_2NHCOR의 아실술폰아미드 기, 여기서 R은 $-C_1$-C_8 알킬, CH_2(C_1-C_8 시클로알킬), CH_2(1-6개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴), C_1-C_8 알콕시 또는 C_1-C_8 아민임), 테트라졸 기 또는 테트라졸 기의 생동배체 (본원에 정의된 바와 같음)인 기 (예컨대, 예를 들어 및 비제한적으로, 4H-1,2,4-옥사디아졸-5-온 기)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 테트라졸 또는 그의 생동배체, 가장 바람직하게는 테트라졸이고;

[0673] - R_1은 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_3 또는 C_4 시클로알킬, CF_3, C_1-C_8 알콕시, 아민 ($-NH_2$) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민) 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0674] - R_2는 H, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 시클로알킬, 아민 (-NH_2) 또는 C_1-C_2 치환된 아민 (예를 들어, 디메틸아민 또는 디에틸아민)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0675] - R_4는 H 또는 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0676] 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 특정한 측면에서 본 발명은 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖는 화학식 VI의 화합물에 관한 것이다. 보다 특정한 측면에서, 본 발명은 (i) 방향족 고리계 [C] 및 산성 치환기 [D]가 각각 본원에 추가로 기재된 바와 같고; (ii) 각각의 원자 Q (본원에 언급된 바와 같이 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자일 수 있으며, 바람직하게는 적어도 1개의 Q가 질소 원자임); 및 (iii) 각각의 치환기 R_1, R_2 및 R_4 (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 VI의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_1, R_2 및 R_4의 특정한 조합; 및 (iv) 각각의 치환기 R_5 내지 R_{12} (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 VI의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_5 R_{12}의 특정한 조합; 및 (v) m (본원에 기재된 바와 같이 0 또는 1일 수 있음); 및 (vi) 각각의 치환기 R_A 및 R_B (존재하는 경우), 뿐만 아니라 상기 화학식 VI의 화합물에 존재하는 이러한 치환기 R_A 및 R_B의 특정한 조합; 및 (vii) 이러한 화학식 VI의 화합물에 (예를 들어, 방향족 고리계 [C] 상에) 존재하는 임의의 추가의 치환기, 뿐만 아니라 상기 화학식 VI의 화합물에 존재하는 이러한 치환기의 특정한 조합이, 각각, 상기 화학식 VI의 화합물이 10 마이크로몰보다 더 우수한, 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 갖도록 하는 (및 그러하도록 조합되는) 것인 화학식 VI의 화합물 (본원에 추가로 기재된 바와 같음)에 관한 것이다.

[0677] 각각의 화학식 I 내지 VI에 따른 (바람직한, 보다 바람직한, 특히 바람직한 및/또는 가장 바람직한 이러한 화합물 포함), 및/또는 화학식 I 내지 VI 중 하나와 관련하여 본원에 정의된 본 발명의 다양한 측면 및 바람직한 측면에 따른 본 발명의 화합물의 일부 구체적이지만 비-제한적 예는 본원의 개시내용에 기초하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이고/거나 하기 실험 파트에 예시된 바와 같다.

[0678] 본 발명의 화합물은 통증, 특히 만성 통증, 예컨대 본원에 언급된 만성 통증 상태의 예방, 치료 및/또는 관리에 사용될 수 있다.

[0679] 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 통증의 예방, 치료 및/또는 관리, 특히 만성 통증의 예방, 치료 및/또는 관리에서의 본 발명의 화합물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물)의 용도에 관한 것이다.

[0680] 추가 측면에서, 본 발명은 통증의 예방, 치료 및/또는 관리, 특히 만성 통증의 예방, 치료 및/또는 관리에서의 본 발명의 화합물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물)을 포함하는 제약 조성물의 용도에 관한 것이다. 이러한 제약 조성물은 일반적으로 본원에 추가로 기재된 바와 같을 것이고, 일반적으로 제약 활성량의 본 발명의 화합물, 예를 들어 본원에 언급된 본 발명의 화합물의 용량이 적합한 투여 요법을 사용하여 (예를 들어, 1일에 단일 또는 다중 투여/용량으로서) 대상체에게 투여되도록 할 양을 포함할 것이다.

[0681] 추가 측면에서, 본 발명은 대상체 (즉, 이러한 예방, 치료 또는 관리를 필요로 하는 대상체)에게 제약 활성량의 본 발명의 화합물 또는 그를 포함하는 제약 조성물을 (예를 들어, 본원에 추가로 기재된 바와 같은 적합한 투여 요법에 따라) 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 통증, 특히 만성 통증을 예방, 치료 및/또는 관리하는 방법에 관한 것이다.

[0682] 만성 통증 (만성 통증, 예컨대 신경병증성 통증 및 염증성 통증과 연관된 본원에 기재된 추가의 상태 포함)의 치료를 위해, 통상적으로 본 발명의 화합물 또는 조성물은 장기간 (예를 들어, 적어도 1주, 예컨대 적어도 1개월, 예컨대 적어도 3개월 또는 그 초과, 및/또는 통증이 완화되거나 진정될 때까지) 동안, 예를 들어 만성 치료

요법의 일부로서 또는 만성 통증의 관리를 위한 전체 치료 요법의 일부로서 투여되거나 사용되어야 함이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 이러한 만성 치료 요법 또는 통증 관리 요법 및 이러한 요법의 일부로서의 본 발명의 화합물 또는 조성물의 용도는 환자의 전체 상태, 통증 및/또는 수반되는 특정한 통증 상태의 성질 및 원인, 및 임상의에게 명백할 다른 관련 인자에 기초하여 치료 의사에 의해 결정될 수 있다. 이러한 치료 요법 및 투여 요법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0683] 본 발명의 화합물 및 조성물은 특히 통증, 특히 만성 통증의 예방, 치료 및/또는 관리에 사용될 수 있으며, 여기서 이러한 (만성) 통증은 신경병증성 통증이다. 이러한 신경병증성 통증은 신경계의 말초 부분으로부터 기원하는 신경병증성 통증 (예를 들어, 삼차 또는 포진후 신경통, 말초 신경 손상, 통증성 다발신경병증 또는 신경근병증의 경우)일 수 있거나, 또는 중추 신경계로부터 기원하고/거나 이를 수반하는 신경병증성 통증 (또는 예를 들어, 척수 또는 뇌 손상, 졸중 또는 다발성 경화증의 결과로서 발생하는 만성 신경병증성 통증의 경우)일 수 있다. 이러한 용도 및 상응하는/연관된 치료 방법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0684] 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물 및 조성물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물, 또는 그를 포함하는 제약 조성물)은 (말초) 신경병증의 예방, 치료 및/또는 관리에 사용될 수 있다. 이러한 용도 및 상응하는/연관된 치료 방법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0685] 또 다른 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물 및 조성물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물, 또는 그를 포함하는 제약 조성물)은 삼차 신경통의 예방, 치료 및/또는 관리에 사용될 수 있다. 이러한 용도 및 상응하는/연관된 치료 방법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0686] 또 다른 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물 및 조성물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물, 또는 그를 포함하는 제약 조성물)은 말초 신경 손상 후 만성 NP의 예방, 치료 및/또는 관리에 사용될 수 있다. 이러한 용도 및 상응하는/연관된 치료 방법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0687] 또 다른 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물 및 조성물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물, 또는 그를 포함하는 제약 조성물)은 통증성 다발신경병증의 예방, 치료 및/또는 관리에 사용될 수 있다. 이러한 용도 및 상응하는/연관된 치료 방법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0688] 또 다른 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물 및 조성물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물, 또는 그를 포함하는 제약 조성물)은 포진후 신경통의 예방, 치료 및/또는 관리에 사용될 수 있다. 이러한 용도 및 상응하는/연관된 치료 방법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0689] 또 다른 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물 및 조성물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물, 또는 그를 포함하는 제약 조성물)은 통증성 신경근병증의 예방, 치료 및/또는 관리에 사용될 수 있다. 이러한 용도 및 상응하는/연관된 치료 방법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0690] 또 다른 구체적이지만 비-제한적 측면에서, 본 발명의 화합물 및 조성물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물, 또는 그를 포함하는 제약 조성물)은 척수 손상 (SCI)과 연관된 만성 중추성 NP의 예방, 치료 및/또는 관리에 사용될 수 있다. 이러한 용도 및 상응하는/연관된 치료 방법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0691] 또 다른 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물 및 조성물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물, 또는 그를 포함하는 제약 조성물)은 뇌 손상과 연관된 만성 중추성 NP의 예방, 치료 및/또는 관리에 사용될 수 있다. 이러한 용도 및 상응하는/연관된 치료 방법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0692] 또 다른 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물 및 조성물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물, 또는 그를 포함하는 제약 조성물)은 만성 중추성 졸중후 통증의 예방, 치료 및/또는 관리에 사용될 수 있다. 이러한 용도 및 상응하는/연관된 치료 방법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0693] 그러나, 임의의 특정 메카니즘 또는 가설에 제한되지 않으면서, 본 발명의 화합물이 일반적으로 말초 신경계와 연관된 신경병증성 통증의 유형을 예방, 치료 또는 관리하는 데 (즉, 일반적으로 중추 신경계와 연관된 신경병증성 통증의 유형과 비교하여) 보다 효과적일 가능성이 있을 것으로 예상되며, 따라서 말초 신경계와 연관되고/거나 그 밖에서 발생하는 (예를 들어, 말초 신경의 질환, 기능장애 또는 손상에 의해 유발됨) 신경병증성 통증의 유형의 예방, 치료 및/또는 관리에 본 발명의 화합물을 사용하는 것이 일반적으로 본 발명의 바람직한 적용 및 측면을 형성할 것임을 일반적으로 주목해야한다.

[0694] 또 다른 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물 및 조성물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물, 또는 그를 포함하는 제약 조성물)은 다발성 경화증과 연관된 만성 중추성 NP의 예방, 치료 및/또는 관리에 사용될 수 있다. 이러한 용도 및 상응하는/연관된 치료 방법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0695] 또 다른 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물 및 조성물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물, 또는 그를 포함하는 제약 조성물)은 염증성 통증의 예방, 치료 및/또는 관리에 사용될 수 있다. 이러한 용도 및 상응하는/연관된 치료 방법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0696] 본 발명의 문맥에서, 통증 (본원에 언급된 다양한 유형의 통증 포함)의 예방, 치료 및/또는 관리는 또한 통증 및/또는 통증의 강도, 중증도 및/또는 지속기간의 감소, 완화 및/또는 경감; 통증에 대한 감수성 또는 과민성의 감소, 완화 및/또는 경감; 통각과민의 감소, 완화 및/또는 경감; 및/또는 이질통의 감소, 완화 및/또는 경감, 뿐만 아니라 통증의 발병의 지연을 포함한다.

[0697] 추가 측면에서, 본 발명은 대상체 (즉, 이러한 예방, 치료 또는 관리를 필요로 하는 대상체)에게 제약 활성량의 본 발명의 화합물 또는 그를 포함하는 제약 조성물을 (예를 들어, 본원에 추가로 기재된 바와 같은 적합한 투여 요법에 따라) 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 신경계의 말초 부분으로부터 기원하는 만성 신경병증성 통증을 예방, 치료 및/또는 관리하는 방법에 관한 것이다.

[0698] 추가 측면에서, 본 발명은 대상체 (즉, 이러한 예방, 치료 또는 관리를 필요로 하는 대상체)에게 제약 활성량의 본 발명의 화합물 또는 그를 포함하는 제약 조성물을 (예를 들어, 본원에 추가로 기재된 바와 같은 적합한 투여 요법에 따라) 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 신경계의 말초 부분으로부터 기원하는 만성 신경병증성 통증

또는 중추 신경계로부터 기원하고/거나 이를 수반하는 만성 신경병증성 통증을 예방, 치료 및/또는 관리하는 방법에 관한 것이다.

[0699] 추가 측면에서, 본 발명은 대상체 (즉, 이러한 예방, 치료 또는 관리를 필요로 하는 대상체)에게 제약 활성량의 본 발명의 화합물 또는 그를 포함하는 제약 조성물을 (예를 들어, 본원에 추가로 기재된 바와 같은 적합한 투여 요법에 따라) 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 말초 신경병증을 예방, 치료 및/또는 관리하는 방법에 관한 것이다.

[0700] 추가 측면에서, 본 발명은 대상체 (즉, 이러한 예방, 치료 또는 관리를 필요로 하는 대상체)에게 제약 활성량의 본 발명의 화합물 또는 그를 포함하는 제약 조성물을 (예를 들어, 본원에 추가로 기재된 바와 같은 적합한 투여 요법에 따라) 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 당뇨병성 신경병증을 예방, 치료 및/또는 관리하는 방법에 관한 것이다.

[0701] 추가 측면에서, 본 발명은 통증, 특히 만성 통증의 예방, 치료 및/또는 관리를 필요로 하는 대상체 (즉, 이러한 예방, 치료 또는 관리를 필요로 하는 대상체)에게 제약 활성량의 본 발명의 화합물 또는 그를 포함하는 제약 조성물을 (예를 들어, 본원에 추가로 기재된 바와 같은 적합한 투여 요법에 따라) 투여하는 것을 포함하는, 상기 통증, 특히 만성 통증의 예방, 치료 및/또는 관리 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 (만성) 통증은 하기 통증 상태 중 하나이다: 삼차 또는 포진후 신경통, 말초 신경 손상, 통증성 다발신경병증, 통증성 신경근병증, 척수 또는 뇌 손상, 졸중 또는 다발성 경화증의 결과로서 발생하는 만성 신경병증성 통증; 말초 신경 손상 후 만성 NP, 척수 손상 (SCI)과 연관된 만성 중추성 NP, 뇌 손상과 연관된 만성 중추성 NP, 만성 중추성 졸중후 통증, 다발성 경화증과 연관된 만성 중추성 NP, 및/또는 조직 손상으로부터 유발된 만성 통증 (또한 비제한적으로 수술 후 만성 통증 및 절단 후 환상통 포함).

[0702] 다시, 본원에 언급된 임의의 만성 통증 상태의 치료를 위해, 통상적으로 본 발명의 화합물 또는 조성물은, 예를 들어 만성 치료 요법의 일부로서 또는 만성 통증의 관리를 위한 전체 치료 요법의 일부로서 장기간 (예를 들어, 적어도 1주, 예컨대 적어도 1개월, 예컨대 적어도 3개월 또는 그 초과, 및/또는 통증이 완화되거나 진정될 때까지) 동안 투여되거나 사용되어야 한다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 이러한 만성 치료 요법 또는 통증 관리 요법 및 이러한 요법의 일부로서의 본 발명의 화합물 또는 조성물의 용도는 환자의 전체 상태, 통증 및/또는 수반되는 특정한 통증 상태의 성질 및 원인, 및 임상의에게 명백할 다른 관련 인자에 기초하여 치료 의사에 의해 결정될 수 있다. 이러한 치료 요법 및 투여 요법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0703] 또한, 본원에 언급된 다양한 통증 상태의 맥락에서, 이들 통증 상태의 통증의 예방, 치료 및/또는 관리는 또한 통증 및/또는 통증의 강도, 중증도 및/또는 지속기간의 감소, 완화 및/또는 경감; 통증에 대한 감수성 또는 과민성의 감소, 완화 및/또는 경감; 통각과민의 감소, 완화 및/또는 경감; 및/또는 이질통의 감소, 완화 및/또는 경감, 뿐만 아니라 통증의 발병의 지연을 포함한다는 것이 명백할 것이다.

[0704] 또 다른 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물 및 조성물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물, 또는 그를 포함하는 제약 조성물)은 통각과민, 특히 만성 통증과 연관된 통각과민, 보다 특히 신경병증성 통증 및/또는 염증성 통증과 연관된 통각과민, 예컨대 본원에 언급된 특정 통증 상태 중 하나와 연관된 통각과민을 감소, 완화 및/또는 경감시키는 데 사용된다. 이러한 용도 및 상응하는/연관된 치료 방법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0705] 또 다른 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물 및 조성물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물, 또는 그를 포함하는 제약 조성물)은 이질통, 특히 만성 통증과 연관된 이질통, 보다 특히 신경병증성 통증 및/또는 염증성 통증과 연관된 이질통, 예컨대 본원에 언급된 특정 통증 상태 중 하나와 연관된 이질통을 감소, 완화 및/또는 경감시키는 데 사용된다. 이러한 용도 및 상응하는/연관된 치료 방법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0706] 또 다른 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물 및 조성물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화

학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물, 또는 그를 포함하는 제약 조성물)은 염증성 통증, 예컨대 조직 손상 및 염증에 반응하여 발생하는 통증에 대한 과민성을 감소, 완화 및/또는 경감시키는 데 사용된다. 이러한 용도 및 상응하는/연관된 치료 방법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0707] 또 다른 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물 및 조성물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물, 또는 그를 포함하는 제약 조성물)은 외상 및/또는 관절염에 의해 유발되고/거나 그와 연관된 통증, 특히 염증성 통증을 감소, 완화 및/또는 경감시키는 데 사용된다. 이러한 용도 및 상응하는/연관된 치료 방법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0708] 또 다른 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물 및 조성물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물, 또는 그를 포함하는 제약 조성물)은 수술후 통증을 감소, 완화 및/또는 경감시키는 데 사용된다. 이러한 용도 및 상응하는/연관된 치료 방법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0709] 다시, 상기 언급된 통증 상태 중 임의의 것의 예방, 치료 및/또는 관리를 위해, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 적합한 치료 요법에 따라 및/또는 수반되는 통증 상태의 관리를 위한 전체 치료 요법으로서 투여 또는 사용되어야 함이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다 (이는 예를 들어 통증이 진정되거나 감소될 때까지 및/또는 기저 질환 또는 상태가 치료 또는 감소될 때까지 적용될 수 있거나, 또는 만성 질환의 경우에 장기일 수 있음). 이러한 치료 요법 또는 통증 관리 요법 및 이러한 요법의 일부로서의 본 발명의 화합물 또는 조성물의 용도는 환자의 전체 상태, 통증 및/또는 수반되는 특정한 통증 상태의 성질 및 원인, 및 임상의에게 명백할 다른 관련 인자에 기초하여 치료 의사에 의해 결정될 수 있다. 이러한 치료 요법 및 투여 요법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0710] 또한, 본원에 언급된 임의의 유형의 통증 및/또는 통증 상태의 예방, 치료 및/또는 관리에서의 본 발명의 화합물 또는 조성물의 용도의 일부로서, 본 발명의 화합물 또는 조성물의 용도가 통증 (예컨대, 만성 통증)의 예방, 치료 및/또는 관리를 위해 그 자체로 공지된 1종 이상의 다른 화합물 또는 활성 물질의 투여 또는 용도와 적합하게 조합될 수 있고, 특히 관련된 특정한 유형의 통증 또는 통증 상태의 예방, 치료 및/또는 관리를 위해 그 자체로 공지된 1종 이상의 다른 화합물 또는 활성 물질의 투여 또는 용도와 적합하게 조합할 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 이러한 화합물 및 활성 물질은 본원의 개시내용에 기초하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이고, 이러한 치료 요법의 일부로서 이러한 다른 화합물 및 활성 물질과 조합된 본 발명의 화합물의 용도는 환자의 전체 상태, 통증 및/또는 수반되는 특정한 통증 상태의 성질 및 원인, 및 임상의에게 명백할 다른 관련 인자에 기초하여 치료 의사에 의해 결정될 수 있다. 이러한 치료 요법 및 투여 요법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0711] 다시, 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물)이 제약 조성물 (본원에 기재된 바와 같음) 중에 존재하고/거나 치료 용도 (본원에 추가로 기재된 바와 같음)에 사용되고/거나 치료 방법 (본원에 추가로 기재된 바와 같음)의 일부로서 사용되는 경우, 이러한 본 발명의 화합물은 바람직하게는 10 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 바람직하게는 1 마이크로몰보다 더 우수한, 보다 더 바람직하게는 0.1 마이크로몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도를 갖고, 특히 10 나노몰보다 더 우수한 AT2R에 대한 친화도 (하기 실시예 2에 제시된 프로토콜에 따라 측정됨)를 가질 수 있다.

[0712] 본원에 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 또한 그를 필요로 하는 대상체에서 안지오텐신 II 수용체 유형 2, AT2R-매개 신호전달 및/또는 AT2R 및/또는 AT2R-매개 신호전달이 수반되는 경로 및/또는 생물학적 과정을 조

정함으로써 예방 또는 치료될 수 있는 질환 및 장애의 예방 및 치료에 사용될 수 있는 것으로 예상된다. 화합물 및 조성물은 그를 필요로 하는 대상체에게 안지오텐신 II 수용체 유형 2에 대한 1종 이상의 천연 리간드의 결합과 경쟁할 수 있는 화합물을 투여함으로써 예방 또는 치료될 수 있는 질환 및 장애의 예방 및 치료에 사용될 수 있는 것으로 추가로 예상된다.

[0713] 이러한 질환은 AT2R 및/또는 AT2R-매개 신호전달과 연관된 것으로 관련 기술분야에 언급된 질환 및 공지된 조정제 (및 특히 AT2R에 대한 리간드 결합에 대해 경쟁하는 조정제)의 사용 및/또는 AT2R 및/또는 AT2R-매개 신호전달의 공지된 억제제 및/또는 길항제의 사용이 관련 기술분야에 기재되어 있는 다른 질환 및 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, WO 2019/179515에 열거된 질환 및 장애를 참조한다 (하기에 보다 상세히 열거됨).

[0714] 따라서, 또 다른 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물 및 조성물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물, 또는 그를 포함하는 제약 조성물)은 그를 필요로 하는 대상체에서 안지오텐신 II 수용체 제2형, AT2R-매개 신호전달, 및/또는 AT2R 및/또는 AT2R-매개 신호전달이 일어나는 경로 및/또는 생물학적 과정을 조정함으로써, 특히 상기 대상체에게 1종 이상의 제약 활성량 (예를 들어, 용량)의 본 발명의 화합물을 적합한 치료 또는 투여 요법 (이는 환자의 상태, 수반되는 질환의 성질, 질환 및/또는 그의 증상의 중증도, 및 치료 의사에 의해 결정되고 적합하게 고려될 수 있는 다른 인자에 기초하여 치료 의사에 의해 결정될 수 있음)에 따라 투여함으로써 예방 또는 치료될 수 있는 질환 및 장애의 예방 및/또는 치료에 사용된다. 이러한 용도 및 상응하는/연관된 치료 방법, 뿐만 아니라 이러한 치료 요법 및 투여 요법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0715] 또 다른 구체적이지만 비-제한적 측면에서, 본 발명의 화합물 및 조성물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물, 또는 그를 포함하는 제약 조성물)은 그를 필요로 하는 대상체에게 안지오텐신 II 수용체에 대한 1종 이상의 천연 리간드의 결합과 경쟁할 수 있는 화합물을 투여함으로써, 특히 상기 대상체에게 1종 이상의 제약 활성량 (예를 들어, 용량)의 본 발명의 화합물을 적합한 치료 또는 투여 요법 (이는 환자의 상태, 수반되는 질환의 성질, 질환 및/또는 그의 증상의 중증도, 및 치료 의사에 의해 결정되고 적합하게 고려될 수 있는 다른 인자에 기초하여 치료 의사에 의해 결정될 수 있음)에 따라 투여함으로써 예방 또는 치료될 수 있는 질환 및 장애의 예방 및/또는 치료에 사용된다. 이러한 용도 및 상응하는/연관된 치료 방법, 뿐만 아니라 이러한 치료 요법 및 투여 요법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0716] 또 다른 구체적이지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 화합물 및 조성물 (예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 보다 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물, 보다 더 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물, 또는 그를 포함하는 제약 조성물)은 하기 질환 및 장애 (이는 예를 들어 WO 2019/179515에서 AT2R-매개 장애로서 언급됨) 중 하나의 예방 및/또는 치료에 사용된다:

[0717] - 뇌혈관 장애 (뇌 혈관연축 및 뇌 허혈 포함); 인지 기능장애 (기억상실, 노인성 치매, AIDS 관련 치매 및 다운 증후군 포함); 중추 신경계 질환 또는 상태 (중독, 예컨대 알콜중독, 불안, 우울증 또는 기분저하증, 간질, 과잉행동, 통증, 파킨슨병, 정신병, 수면 장애, 불규칙 자율신경성 기능, 및 지연성 이상운동증, 조현병, 탈수초성 질환, 예컨대 다발성 경화증 및 근위축성 측삭 경화증 포함); 호흡기 질환 (기관지연축, 천식 및 만성 폐쇄성 기도 질환 포함): 뉴런 종양; 염증성 질환 (염증성 장 질환 및 골관절염 포함); 위장 (GI) 질환 또는 상태 (궤양성 결장염, 크론병 및 실금 포함); 혈류 장애로 인한 혈관확장; 알레르기성 질환 (알레르기, 예컨대 습진, 비염 및 접촉성 피부염 포함); 혈관연축 (협심증, 편두통 및 레이노병 포함); 섬유 및 콜라겐 질환 (경피증 및 호산구성 주혈흡충증 포함; 반사 교감신경 이영양증 (어깨-손 증후군 포함); 스트레스-관련 체성 장애; 말초 신경병증; 신경통; 자가면역 질환 (전신 홍반 포함), 루푸스, 류마티스 관절염, 건선 및 이식편 대 숙주 질환; 및 류마티스성 질환, 예컨대 섬유조직염.

[0718] - 신경병증성 장애 (원발성 신경병증 및 속발성 신경병증, 예컨대 말초 신경병증 포함) 또는 그와 연관된 증상

(감각과민, 통각과민, 이질통, 자발적 작열감, 무감각, 쇠약, 작열통 포함), 전격통 및 반사 상실, 바람직하게는 신경병증성 통증; 여기서 속발성 신경병증은 당뇨병성 신경병증; 대상 포진-연관 신경병증; 요독증-연관 신경병증; 아밀로이드증 신경병증; 신경병증; 유전성 운동 및 감각 신경병증; 유전성 감각 신경병증; 유전성 감각 및 자율 신경병증; 궤양 손상을 동반한 유전성 신경병증; 니트로푸란토인 신경병증; 소시지-유사 종창 신경병증; 영양 결핍으로 인한 신경병증; 신경병증 및 복합 부위 통증 증후군; 반복 활동으로 인한 신경병증 (예컨대, 타이핑 또는 조립 라인 작업); 항레트로바이러스 약물 (예컨대, 잘시타빈 및 디다노신), 항생제 (예컨대, 니트라졸 및 이소니아지드), 금 화합물, 화학요법 약물 (예를 들어, 빈크리스틴), 알콜, 납으로 인한 신경병증; 비소, 수은 및 유기포스페이트 살곤충제로 인한 말초 신경병증; 감염 과정과 연관된 말초 신경병증 (예를 들어, 길랑-바레 증후군)을 포함함;

[0719] - 신경 과민증을 특징으로 하는 상태, 예컨대 통각과민 상태, 예컨대 섬유근육통, 과민성 장 증후군;

[0720] - 뉴런 과민증, 유방 통증, 간질성 방광염, 외음부 통증, 암-유발 신경병증을 포함한, 비정상적 신경 재생과 연관된 장애;

[0721] - 염증을 특징으로 하는 상태 (화상, 예컨대 화학, 마찰 또는 열 화상; 자가면역 질환, 예컨대 류마티스 관절염; 염증성 장 질환, 예컨대 크론병 및 결장염; 골관절염, 심장염, 피부염, 근염, 신경염 및 콜라겐 혈관 질환 포함)에 기인할 수 있는 염증성 통증;

[0722] - 상기 기재된 바와 같은 신경병증성 장애 (예컨대, 말초 신경병증), 뿐만 아니라 손목 터널 증후군, 척골 신경병증, 길랑-바레 증후군, 안면 견갑 근육 위축 및 추간판 탈출증과 연관될 수 있는 손상된 신경 전도 속도;

[0723] - 세포 증식성 장애, 예컨대 암 (백혈병, 흑색종, 전립선암, 유방암, 난소암, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 육종, 섬유육종, 결장암, 폐암 포함); 및 비-암성 증식증 증상 (피부 상태, 예컨대 객담, 켈로이드, 건선, 객담 장애, 및 반흔 조직 감소 및 미용 리모델링 포함);

[0724] - 골다공증을 비롯한 골 흡수와 골 형성 사이의 불균형과 연관된 상태;

[0725] 여기서 방법은 상기 대상체에게 적합한 치료 또는 투여 요법 (이는 환자의 상태, 수반되는 질환의 성질, 질환 및/또는 그의 증상의 중증도, 및 치료 의사에 의해 결정되고 적합하게 고려될 수 있는 다른 인자에 기초하여 치료 의사에 의해 결정될 수 있음)에 따라, 본 발명의 화합물의 하나 이상의 제약 활성량 (예를 들어, 용량)을 투여하는 것을 포함한다.

[0726] 추가 측면에서, 본 발명은 대상체 (즉, 이러한 예방, 치료 또는 관리를 필요로 하는 대상체)에게 제약 활성량의 본 발명의 화합물 또는 그를 포함하는 제약 조성물을 (예를 들어, 본원에 추가로 기재된 바와 같은 적합한 투여 요법에 따라) 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 당뇨병, 특히 제II형 당뇨병을 예방, 치료 및/또는 관리하는 방법에 관한 것이다.

[0727] 본 발명의 화합물은 그 자체로 공지된 방식으로, 예를 들어 구조적으로 관련된 화합물에 대해 그 자체로 공지된 바와 같이, 유기 화학의 널리 공지된 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 일부 구체적이지만 비-제한적인 방법이 하기 실험 파트에 예시되어 있다.

[0728] 또한, 본 발명의 목적 화합물, 및/또는 그의 제조에 사용되는 출발 물질, 전구체 및/또는 중간체가 본 발명의 화합물의 제조에 사용되는 반응 조건에 감수성인 관능기를 함유하는 경우 (즉, 이들이 적합하게 보호되지 않은 경우에 이들 조건 하에 바람직하지 않은 반응을 겪을 것임), 이는 상기 반응 동안 적합한 보호기로 보호될 수 있고, 이어서 보호기는 상기 반응의 완결 후에 및/또는 본 발명의 화합물의 제조에서 후속 또는 최종 단계로서 적합하게 제거될 수 있음이 명백할 것이다. 적합한 보호기, 뿐만 아니라 이들을 삽입하고 이들을 제거하기 위한 방법 및 조건은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이고, 일반적으로 유기 화학의 표준 안내서, 예컨대 문헌 [Greene and Wuts, "Protective groups in organic synthesis", 3rd Edition, Wiley and Sons, 1999]에 기재되어 있다. 또한, 1개 이상의 관능기가 적합한 관능기로 보호된 본 발명의 화합물이 본 발명의 화합물의 제조 및/또는 합성에서 중간체로서의 용도를 발견할 수 있고, 그 자체로 본 발명의 추가 측면을 형성한다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0729] 제약 용도를 위해, 본 발명의 화합물은 유리 산 또는 염기로서, 및/또는 제약상 허용되는 산-부가 및/또는 염기-부가 염 (예를 들어, 비-독성 유기 또는 무기 산 또는 염기에 의해 수득됨)의 형태로, 수화물, 용매화물 및/또는 복합체의 형태로, 및/또는 전구-약물(pro-drug) 또는 전구-약물(pre-drug), 예컨대 에스테르의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 염, 수화물, 용매화물 등 및 그의 제조는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이

며; 예를 들어 US-A-6,372,778, US-A-6,369,086, US-A-6,369,087 및 US-A-6,372,733에 기재된 염, 수화물, 용매화물 등을 참조한다.

[0730] 일반적으로, 제약 용도를 위해, 본 발명의 화합물은 본 발명의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제 및/또는 아주반트, 및 임의로 1종 이상의 추가의 제약 활성 화합물을 포함하는 제약 제제로서 제제화될 수 있다. 비제한적 예로서, 이러한 제제는 경구 투여, 비경구 투여 (예컨대, 정맥내, 근육내 또는 피하 주사 또는 정맥내 주입에 의함), 국소 투여, 흡입, 피부 패치, 이식물, 좌제 등에 의한 투여에 적합한 형태일 수 있다. 이러한 적합한 투여 형태 - 투여 방식에 따라 고체, 반고체 또는 액체일 수 있음 - 뿐만 아니라 그의 제조에 사용하기 위한 방법 및 담체, 희석제 및 부형제는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이며; 예를 들어 US-A-6,372,778, US-A-6,369,086, US-A-6,369,087 및 US-A-6,372,733, 뿐만 아니라 표준 안내서, 예컨대 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences]의 최신판을 다시 참조한다.

[0731] 이러한 제제의 일부 바람직한, 그러나 비제한적 예는 볼루스로서의 투여 및/또는 연속 투여를 위한 정제, 환제, 분말, 로젠지, 사쉐, 카쉐, 엘릭시르, 현탁액, 에멀젼, 용액, 시럽, 에어로졸, 연고, 크림, 로션, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌제, 멸균 주사가능한 용액 및 멸균 포장된 분말 (이는 통상적으로 사용 전에 재구성됨)을 포함하며, 이는 이러한 제제에 그 자체로 적합한 담체, 부형제 및 희석제, 예컨대 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 셀룰로스, (멸균) 물, 메틸셀룰로스, 메틸- 및 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산마그네슘, 식용 오일, 식물성 오일 및 미네랄 오일 또는 그의 적합한 혼합물과 함께 제제화될 수 있다. 제제는 임의로 다른 제약 활성 물질 (이는 본 발명의 화합물과의 상승작용적 효과를 유도하거나 유도하지 않을 수 있음), 및 제약 제제에 통상적으로 사용되는 다른 물질, 예컨대 윤활제, 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 분산제, 붕해제, 벌킹제, 충전제, 보존제, 감미제, 향미제, 유동 조절제, 방출제 등을 함유할 수 있다. 조성물은 또한, 예를 들어 천연 겔 또는 합성 중합체를 기재로 하는 리포솜 또는 친수성 중합체 매트릭스를 사용하여, 그 안에 함유된 활성 화합물(들)의 신속, 지속 또는 지연 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다.

[0732] 상기 제제는 그 자체로 공지된 방식으로 제조될 수 있으며, 이는 통상적으로 사용될 활성 물질(들)을 무균 조건하에 필요한 1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 혼합하는 것을 포함한다. US-A-6,372,778, US-A-6,369,086, US-A-6,369,087 및 US-A-6,372,733 및 상기 언급된 추가의 선행 기술, 뿐만 아니라 표준 안내서, 예컨대 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences]의 최신판을 다시 참조한다.

[0733] 본 발명의 제약 제제는 바람직하게는 단위 투여 형태이고, 예를 들어 박스, 블리스터, 바이알, 병, 사쉐, 앰플 또는 임의의 다른 적합한 단일-용량 또는 다중-용량 홀더 또는 용기 (이는 적절하게 표지될 수 있음)로; 임의로 제품 정보 및/또는 사용에 대한 지침서를 함유하는 하나 이상의 리플렛과 함께 적합하게 포장될 수 있다. 일반적으로, 이러한 단위 투여량은 단위 투여량당 본 발명의 적어도 1종의 화합물 1 내지 1000 mg, 통상적으로 5 내지 500 mg, 예를 들어 약 10, 25, 50, 100, 200, 300 또는 400 mg을 함유할 것이다.

[0734] 화합물은 주로 사용되는 특정 제제 및 치료 또는 예방될 상태에 따라 경구, 직장, 경피, 피하, 정맥내, 근육내 또는 비강내 경로를 비롯한 다양한 경로에 의해 투여될 수 있으며, 경구 및 정맥내 투여가 통상적으로 바람직하다. 본 발명의 적어도 1종의 화합물은 일반적으로 "유효량"으로 투여될 것이며, 이는 적합한 투여 시 그것이 투여되는 개체에서 목적하는 치료적 또는 예방적 효과를 달성하기에 충분한 상기 화학식 I 또는 VI의 화합물의 임의의 양을 의미한다. 통상적으로, 예방 또는 치료될 상태 및 투여 경로에 따라, 이러한 유효량은 통상적으로 1일에 환자의 체중 킬로그램당 0.01 내지 1000 mg, 보다 종종 0.1 내지 500 mg, 예컨대 1 내지 250 mg, 예를 들어 약 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 또는 250 mg일 것이며, 이는 단일 1일 용량으로서, 1회 이상의 1일 용량에 걸쳐 분할되어, 또는 본질적으로 연속적으로, 예를 들어 점적 주입을 사용하여 투여될 수 있다. 투여될 양(들), 투여 경로 및 추가의 치료 요법은 환자의 연령, 성별 및 일반적 상태 및 치료될 질환/증상의 성질 및 중증도와 같은 인자에 따라 치료 임상의에 의해 결정될 수 있다. US-A-6,372,778, US-A-6,369,086, US-A-6,369,087 및 US-A-6,372,733 및 상기 언급된 추가의 선행 기술, 뿐만 아니라 표준 안내서, 예컨대 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences]의 최신판을 다시 참조한다.

[0735] 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 본 발명의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 적합한 담체 (즉, 제약 용도에 적합한 담체)를 함유하는 조성물, 특히 제약 용도를 위한 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 조성물의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0736] 또한, 상기 화합물 및 조성물은 수의학 분야에서 유용할 수 있으며, 이는 본원의 목적을 위해 동물에서의 질환의 예방 및/또는 치료를 포함할 뿐만 아니라, 경제적으로 중요한 동물, 예컨대 소, 돼지, 양, 닭, 어류 등에 대

해 동물의 성장 및/또는 중량 및/또는 동물로부터 수득된 육류 또는 다른 생성물의 양 및/또는 품질을 증진시키는 것을 포함하는 것으로 고려된다. 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 본 발명의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 적합한 담체 (즉, 수의학적 용도에 적합한 담체)를 함유하는 수의학적 용도를 위한 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 조성물의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

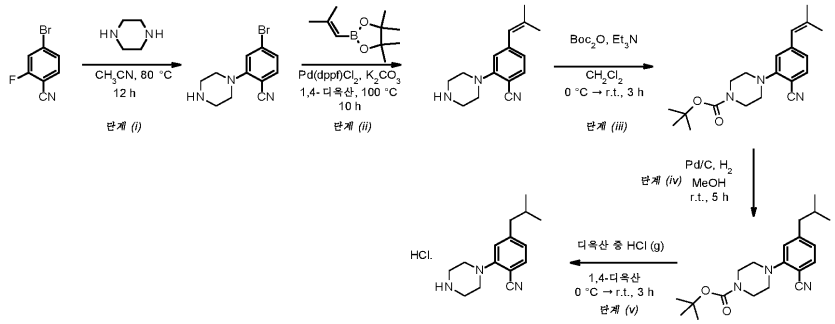
[0737] 본 발명은 이제 하기 실험 파트 및 도 1 및 2에 의해 예시될 것이며, 이는 실시예 3)에서 사용된 CCI 모델에서 수득된 결과를 나타내는 그래프이다. 이들 실험 부분 및 도면은 어떠한 방식으로도 본 발명의 범주를 제한하지 않는다.

[0738] 실험 파트:

[0739] 실시예 1: 합성 절차

[0740] 중간체의 합성

[0741] 중간체 1



[0742]

[0743] 단계 (i): 4-브로모-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[0744] 피페라진 (107.5 g, 1250.0 mmol)을 아세토니트릴 (500 mL) 중 4-브로모-2-플루오로벤조니트릴 (50 g, 250.0 mmol)의 교반 용액에 첨가한 후, 반응을 80℃에서 12시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가하고, 수득된 용액을 EtOAc (3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 점착성 고체 (57.0 g, 조 물질)를 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0745] 단계 (ii): 4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[0746] 1,4-디옥산 (500 mL) 중 4-브로모-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (57.0 g, 214.2 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (46.76 g, 257.0 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (73.89 g, 535.4 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (15.7 g, 21.4 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 10시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (47.0 g)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0747] 단계 (iii): tert-부틸 4-(2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[0748] 0℃에서 CH_2Cl_2 (300 mL) 중 4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (47 g, 194.8 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (81.0 mL, 584.3 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0℃에서 10분 동안 교반한 후, Boc-무수물 (63.8 g, 292.5 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 추가로 3시간 동안 계속 교반되도록 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20-30% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트를 백색 고체 (53.2 g, 80%)로서 수득하였다.

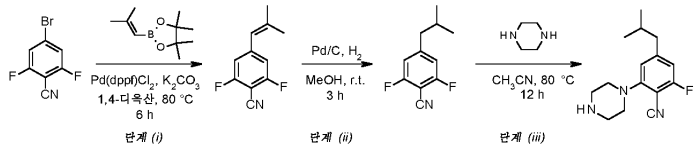
[0749] 단계 (iv): tert-부틸 4-(2-시아노-5-이소부틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[0750] MeOH (200 mL) 중 tert-부틸 4-(2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (52 g, 19.4 mmol)의 교반 용액을 주위 온도에서 5시간 동안 파르 수소화기를 사용하여 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 10% Pd/C (5.2 g) 상에서 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 증발시켰다. 조 잔류물 (47.5 g)을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0751] 단계 (v): 4-이소부틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드

[0752] 1,4-디옥산 (50 mL) 중 tert-부틸 4-(2-시아노-5-이소부틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (47.5 g, 138.5 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 디옥산 (150 mL) 중 HCl (g)을 첨가한 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 추가로 헥산으로 연화처리하여 4-이소부틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드 (35.0 g)를 수득하였다.

[0753] 중간체 2

[0754] 

[0755] 단계 (i): 2,6-디플루오로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴

[0756] 1,4-디옥산 (100 mL) 중 4-브로모-2,6-디플루오로벤조니트릴 (5.0 g, 22.93 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (5.01 g, 27.52 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (7.92 g, 57.34 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, Pd(dppf)Cl_2 (0.935 g, 1.156 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 6시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 용해시키고, 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 이와 같이 수득된 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 15-20% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 2,6-디플루오로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴을 무색 검 (4.0 g, 90%)으로서 수득하였다.

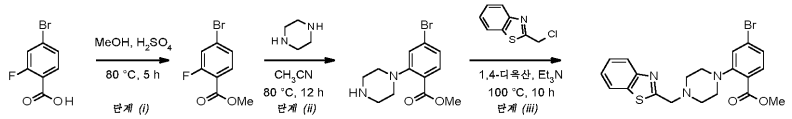
[0757] 단계 (ii): 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴

[0758] MeOH 중 2,6-디플루오로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴 (4 g, 20.72 mmol)의 교반 용액을 주위 온도에서 3시간 동안 파르 수소화기를 사용하여 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 10% Pd/C (0.4 g) 상에서 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 증발시켰다. 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피에 의해 헥산 중 20-25% EtOAc를 사용하여 정제하여 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴을 무색 검 (3.3 g, 82%)으로서 수득하였다.

[0759] 단계 (iii): 2-플루오로-4-이소부틸-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[0760] 아세토니트릴 (25 mL) 중 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (2 g, 10.25 mmol)의 교반 용액에 피페라진 (2.20 g, 25.64 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 80℃에서 12시간 동안 유지하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가하고, 수득된 용액을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 회백색 고체로서 수득된 조 잔류물 (2.40 g, 95%)을 그대로 하기 단계에서 사용하였다.

[0761] 중간체 3

[0762] 

[0763] 단계 (i): 메틸 4-브로모-2-플루오로벤조에이트

[0764] MeOH (50 mL) 중 4-브로모-2-플루오로벤조산 (5.0 g, 22.83 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 H_2SO_4 (25 mL)를 첨가한 후, 반응물을 80℃가 되게 하고, 5시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가하고, 수득된 용액을 포화 $NaHCO_3$으로 처리하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에 증발시켜 조 잔류물 (4.93 g 조 물질)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

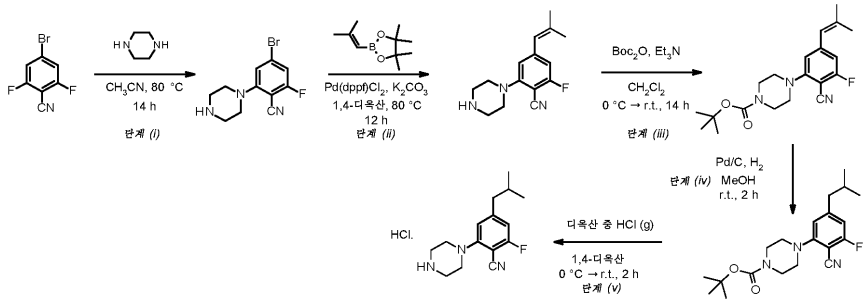
[0765] 단계 (ii): 메틸 4-브로모-2-(피페라진-1-일)벤조에이트

[0766] 아세토니트릴 (50 mL) 중 메틸 4-브로모-2-플루오로벤조에이트 (4.8 g, 20.6 mmol)의 교반 용액에 피페라진 (8.86 g, 103.0 mmol)을 첨가한 후, 생성된 용액을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가하고, 수득된 용액을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 메틸 4-브로모-2-(피페라진-1-일)벤조에이트 (5.33 g 조 물질)를 수득하고, 이를 그대로 후속 단계에서 사용하였다.

[0767] 단계 (iii): 메틸 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-브로모벤조에이트

[0768] 1,4-디옥산 (50 mL) 중 메틸 4-브로모-2-(피페라진-1-일)벤조에이트 (5.0 g, 16.72 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (6.95 mL, 50.15 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 이어서 10분 후에 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (3.65 g, 20.06 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 CH_2Cl_2 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 추가로 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 35-45% EtOAc)에 의해 정제하여 예상 화합물 메틸 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-브로모벤조에이트 (5.17 g, 69%)를 수득하였다.

[0769] 중간체 4 (중간체 2에 대한 대안적 경로)

[0770] 

[0771] 단계 (i): 4-브로모-2-플루오로-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[0772] 피페라진 (0.986 g, 11.4 mmol)을 아세토니트릴 (20 mL) 중 4-브로모-2,6-디플루오로벤조니트릴 (0.5 g, 2.29 mmol)의 교반 용액에 첨가한 후, 반응을 80℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 다음에, 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 2-4%의 MeOH를 사용하여 용리시키면서 정제하여 4-브로모-2-플루오로-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 액체 (0.51 g, 78%)로서 수득하였다.

[0773] 단계 (ii): 2-플루오로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[0774] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (0.5 g, 1.76 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (0.385 g, 2.1 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (0.608 g, 4.4 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.065 g, 0.088 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 2-플루오로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0775] 단계 (iii): tert-부틸 4-(2-시아노-3-플루오로-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[0776] CH_2Cl_2 (25 mL) 중 2-플루오로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴의 빙냉 용액에 Et_3N (0.62 mL, 4.4 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0℃에서 10분 동안 교반한 후, Boc-무수물 (0.575 g, 2.64 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 추가로 14시간 동안 계속되도록 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 CH_2Cl_2 (3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20-30% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(2-시아노-3-플루오로-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트를 무색 검 (2 단계에 걸쳐 0.41 g, 65%)으로서 수득하였다.

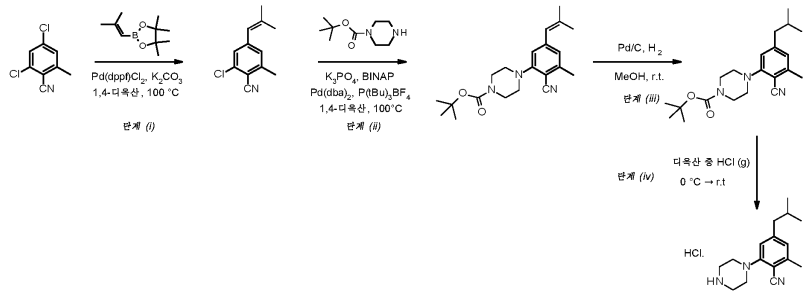
[0777] 단계 (iv): tert-부틸 4-(2-시아노-3-플루오로-5-이소부틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[0778] MeOH (20 mL) 중 tert-부틸 4-(2-시아노-3-플루오로-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (0.4 g, 1.11 mmol)의 교반 용액을 10% Pd/C (0.1 g) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 2시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 목적 화합물을 무색 검 (0.36 g, 90%)으로서 수득하였다.

[0779] 단계 (v): 2-플루오로-4-이소부틸-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드

[0780] tert-부틸 4-(2-시아노-3-플루오로-5-이소부틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (0.35 g, 0.97 mmol)를 0℃에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl (20 mL) 중에 용해시킨 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 2-플루오로-4-이소부틸-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 회백색 고체 (0.25 g, 89%)로서 수득하였다.

[0781] 중간체 5

[0782] 

[0783] 단계 (i): 2-클로로-6-메틸-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴

[0784] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2,4-디클로로-6-메틸벤조니트릴 (0.25 g, 1.34 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (0.27 g, 1.47 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (0.46 g, 3.35 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.049 g, 0.067 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-15% EtOAc)하여 2-클로로-6-메틸-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.21 g, 77%)로서 수득하였다.

[0785] 단계 (ii): tert-부틸 4-(2-시아노-3-메틸-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[0786] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-클로로-6-메틸-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴 (0.21 g, 1.02 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (0.228 g, 1.23 mmol), 및 이어서 K_3PO_4 (0.541 g, 2.55 mmol) 및 BINAP (0.025 g, 0.041 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $P(tBu)_3.BF_4$ (0.012 g, 0.041 mmol), 및 이어서 $Pd(dba)_2$ (0.030 g, 0.051 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 14시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성

물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 25-30% EtOAc)하여 목적 화합물을 연황색 검 (0.15 g, 41%)으로서 수득하였다.

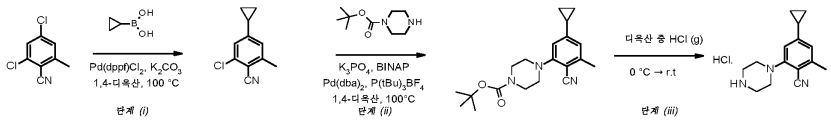
[0787] 단계 (iii): tert-부틸 4-(2-시아노-5-이소부틸-3-메틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[0788] MeOH (20 mL) 중 tert-부틸 4-(2-시아노-3-메틸-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (0.15 g, 0.42 mmol)의 교반 용액을 10% Pd/C (40 mg) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 2시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 예상 수소화 화합물을 무색 검 (0.12 g, 80%)으로서 수득하였다.

[0789] 단계 (iv): 4-이소부틸-2-메틸-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드

[0790] tert-부틸 4-(2-시아노-5-이소부틸-3-메틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (0.12 g, 0.336 mmol)를 0℃에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl (10 mL) 중에 용해시킨 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 4-이소부틸-2-메틸-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 회백색 고체 (0.08 g, 81%)로서 수득하였다.

[0791] 중간체 6

[0792] 

[0793] 단계 (i): 2-클로로-4-시클로프로필-6-메틸벤조니트릴

[0794] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2,4-디클로로-6-메틸벤조니트릴 (0.3 g, 1.61 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필보론산 (0.152 g, 1.77 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (0.555 g, 4.025 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.058 g, 0.0805 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-13% EtOAc)하여 2-클로로-4-시클로프로필-6-메틸벤조니트릴을 점착성 액체 (0.21 g, 68%)로서 수득하였다.

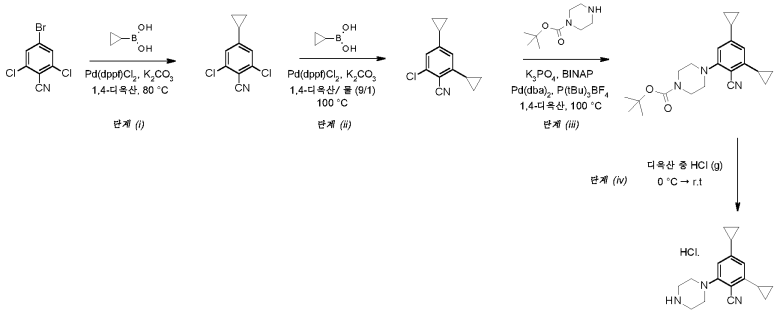
[0795] 단계 (ii): tert-부틸 4-(2-시아노-5-시클로프로필-3-메틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[0796] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-클로로-4-시클로프로필-6-메틸벤조니트릴 (0.2 g, 1.047 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (0.232 g, 1.25 mmol), 및 이어서 K_3PO_4 (0.555 g, 2.617 mmol) 및 BINAP (0.026 g, 0.0418 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $P(tBu)_3.BF_4$ (0.012 g, 0.0418 mmol), 및 이어서 $Pd(dba)_2$ (0.030 g, 0.0523 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 14시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 25-30% EtOAc)하여 목적 화합물을 연황색 검 (0.18 g, 51%)으로서 수득하였다.

[0797] 단계 (iii): 4-시클로프로필-2-메틸-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드

[0798] tert-부틸 4-(2-시아노-5-시클로프로필-3-메틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (0.18 g, 0.527 mmol)를 0℃에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl (10 mL) 중에 용해시킨 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 4-시클로프로필-2-메틸-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 회백색 고체 (0.12 g, 82%)로서 수득하였다.

[0799] 중간체 7



[0800]

[0801] 단계 (i): 2,6-디클로로-4-시클로프로필벤조니트릴

[0802] 1,4-디옥산 (25 mL) 중 4-브로모-2,6-디클로로벤조니트릴 (1 g, 3.985 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필보론산 (0.411 g, 4.78 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (1.354 g, 9.963 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.146 g, 0.1992 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-12% EtOAc)하여 2,6-디클로로-4-시클로프로필벤조니트릴을 점착성 액체 (0.74 g, 88%)로서 수득하였다.

[0803] 단계 (ii): 2-클로로-4,6-디시클로프로필벤조니트릴

[0804] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 2,6-디클로로-4-시클로프로필벤조니트릴 (0.37 g, 1.745 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필보론산 (0.18 g, 2.06 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (0.593 g, 4.36 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.064 g, 0.0873 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 15-18% EtOAc)하여 2-클로로-4,6-디시클로프로필벤조니트릴을 점착성 액체 (0.3 g, 79%)로서 수득하였다.

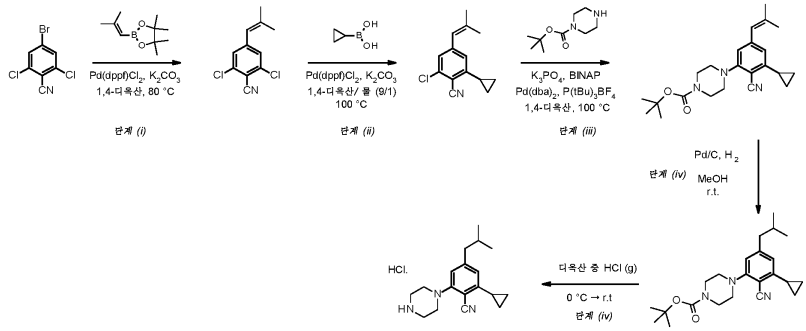
[0805] 단계 (iii): tert-부틸 4-(2-시아노-3,5-디시클로프로필페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[0806] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 2-클로로-4,6-디시클로프로필벤조니트릴 (0.3 g, 1.38 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (0.308 g, 1.66 mmol), 및 이어서 K_3PO_4 (0.731 g, 3.45 mmol) 및 BINAP (0.034 g, 0.0552 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $P(tBu)_3.BF_4$ (0.016 g, 0.0552 mmol), 및 이어서 $Pd(dba)_2$ (0.040 g, 0.069 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 14시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30-35% EtOAc)하여 목적 화합물을 연황색 검 (0.31 g, 60%)으로서 수득하였다.

[0807] 단계 (iv): 2,4-디시클로프로필-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드

[0808] tert-부틸 4-(2-시아노-3,5-디시클로프로필페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (0.3 g, 0.817 mmol)를 0℃에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl (10 mL) 중에 용해시킨 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 2,4-디시클로프로필-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 회백색 고체 (0.21 g, 82%)로서 수득하였다.

[0809] 중간체 8



[0810]

[0811] 단계 (i): 2,6-디클로로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴

[0812] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 4-브로모-2,6-디클로로벤조니트릴 (0.5 g, 2.0 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (0.436 g, 2.4 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (0.69 g, 5 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.074 g, 0.10 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-12% EtOAc)하여 2,6-디클로로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴을 점착성 액체 (0.4 g, 88%)로서 수득하였다.

[0813] 단계 (ii): 2-클로로-6-시클로프로필-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴

[0814] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2,6-디클로로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴 (0.2 g, 0.885 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필보론산 (0.091 g, 1.06 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (0.305 g, 2.21 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.033 g, 0.044 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-15% EtOAc)하여 2-클로로-6-시클로프로필-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴을 점착성 액체 (0.175 g, 87%)로서 수득하였다.

[0815] 단계 (iii): tert-부틸 4-(2-시아노-3-시클로프로필-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[0816] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-클로로-6-시클로프로필-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴 (0.17 g, 0.735 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (0.164 g, 0.883 mmol), 및 이어서 K_3PO_4 (0.390 g, 1.837 mmol) 및 BINAP (0.018 g, 0.029 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $P(tBu)_3.BF_4$ (0.009 g, 0.029 mmol), 및 이어서 $Pd(dba)_2$ (0.021 g, 0.368 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 14시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 이어서 실리카 겔 (헥산 중 20-25% EtOAc) 상에서 칼럼 크로마토그래피하여 목적 화합물을 연황색 검 (0.16 g, 57%)으로서 수득하였다.

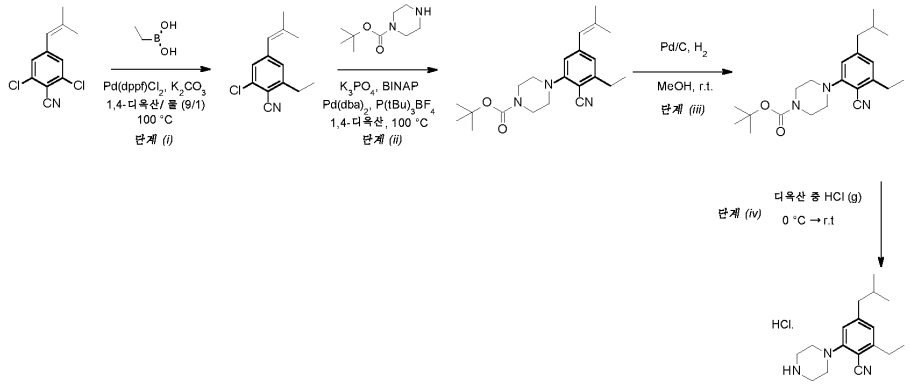
[0817] 단계 (iv): tert-부틸 4-(2-시아노-5-이소부틸-3-메틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[0818] MeOH (20 mL) 중 tert-부틸 4-(2-시아노-3-시클로프로필-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (0.13 g, 0.341 mmol)의 교반 용액을 10% Pd/C (30 mg) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 2시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 예상 수소화 화합물을 무색 검 (0.11 g, 84%)으로서 수득하였다.

[0819] 단계 (v): 2-시클로프로필-4-이소부틸-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드

[0820] tert-부틸 4-(2-시아노-5-이소부틸-3-메틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (0.10 g, 0.26 mmol)를 0℃에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl (5 mL) 중에 용해시킨 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 2-시클로프로필-4-이소부틸-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 회백색 고체 (0.06 g, 72%)로서 수득하였다.

[0821] 중간체 9



[0822]

[0823] 단계 (i): 2-클로로-6-에틸-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴

[0824] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2,6-디클로로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴 (0.2 g, 0.885 mmol)의 교반 용액에 에틸보론산 (0.078 g, 1.06 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (0.305 g, 2.21 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.033 g, 0.044 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-15% EtOAc)하여 2-클로로-6-에틸-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴을 점착성 액체 (0.169 g, 87%)로서 수득하였다.

[0825] 단계 (ii): tert-부틸 4-(2-시아노-3-에틸-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[0826] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-클로로-6-에틸-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴 (0.17 g, 0.735 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (0.164 g, 0.883 mmol), 및 이어서 K_3PO_4 (0.390 g, 1.837 mmol) 및 BINAP (0.018 g, 0.029 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $P(tBu)_3.BF_4$ (0.009 g, 0.029 mmol), 및 이어서 $Pd(dba)_2$ (0.021 g, 0.368 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 14시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 이어서 실리카 겔 (헥산 중 20-25% EtOAc) 상에서 칼럼 크로마토그래피하여 목적 화합물을 연황색 검 (0.155 g, 57%)으로서 수득하였다.

[0827] 단계 (iii): tert-부틸 4-(2-시아노-3-에틸-5-이소부틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트

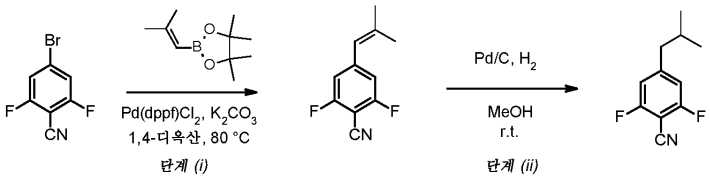
[0828] MeOH (20 mL) 중 tert-부틸 4-(2-시아노-3-에틸-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (0.155 g, 0.419 mmol)의 교반 용액을 10% Pd/C (40 mg) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 2시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 예상 수소화 화합물을 무색 검 (0.145 g, 93%)으로서 수득하였다.

[0829] 단계 (iv): 2-에틸-4-이소부틸-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드

[0830] tert-부틸 4-(2-시아노-3-에틸-5-이소부틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (0.145 g, 0.390 mmol)를 0℃에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl (5 mL) 중에 용해시킨 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 2시간 동안 계속

교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 2-에틸-4-이소부틸-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 회백색 고체 (0.097 g, 92%)로서 수득하였다.

[0831] 중간체 10

[0832] 

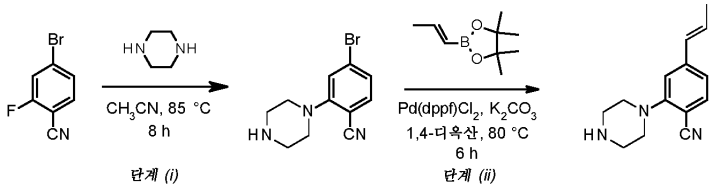
[0833] 단계 (i): 2,6-디플루오로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴

[0834] 1,4-디옥산 중 4-브로모-2,6-디클로로벤조니트릴 (10 g, 45.87 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (10.01 g, 55.05 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (15.82 g, 114.68 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (3.37 g, 4.58 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 6시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 15-20% EtOAc)하여 2,6-디플루오로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴을 무색 검 (7.10 g, 80%)으로서 수득하였다.

[0835] 단계 (ii): 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴

[0836] MeOH 중 2,6-디플루오로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴 (7.0 g, 36.2 mmol)의 교반 용액을 주위 온도에서 3시간 동안 파르 수소화기를 사용하여 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 10% Pd/C (1.4 g) 상에서 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 예상 수소화 화합물을 점성 액체 (5.81 g, 83%)로서 수득하였다.

[0837] 중간체 11

[0838] 

[0839] 단계 (i): 4-브로모-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴

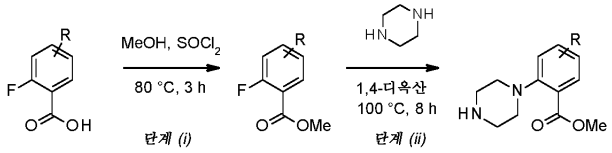
[0840] 피페라진 (431 mg, 5.0 mmol)을 아세토니트릴 (5 mL) 중 4-브로모-2-플루오로벤조니트릴 (200 mg, 1.0 mmol)의 교반 용액에 첨가한 후, 반응을 85℃에서 8시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 점착성 무색 액체를 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0841] 단계 (ii): 2-(피페라진-1-일)-4-(프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴

[0842] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 4-브로모-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (0.25 g, 0.94 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (0.19 g, 1.1 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (0.39 g, 2.81 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.068 g, 0.09 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 6시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발시켜 2-(피페라진-1-일)-4-(프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴 (47.0 g)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다 (방법 L,

단계 2에 사용함).

[0843] 중간체 12

[0844] 

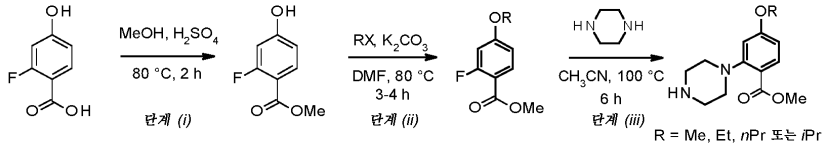
[0845] 단계 (i): 치환된 메틸 2-플루오로벤조에이트

[0846] MeOH (25 mL) 중 치환된 2-플루오로벤조산 (3.5 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 $SOCl_2$ (0.8 mL, 10.7 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃가 되게 하고, 이 온도에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$으로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0847] 단계 (ii): 치환된 메틸 2-(피페라진-1-일)벤조에이트

[0848] 1,4-디옥산 (50 mL) 중 관심 치환된 메틸 2-플루오로벤조에이트 (3.2 mmol)의 교반 용액에 피페라진 (1.4 g, 16.2 mmol)을 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 100℃에서 8시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가하고, 생성된 용액을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 3-10% MeOH) 후에 목적 치환된 메틸 2-(피페라진-1-일)벤조에이트를 수득하였다.

[0849] 중간체 13

[0850] 

[0851] 단계 (i): 메틸 2-플루오로-4-히드록시벤조에이트

[0852] MeOH (30 mL) 중 2-플루오로-4-히드록시벤조산 (1.0 g, 6.4 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 H_2SO_4 (10 mL, 64.0 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 2시간 동안 80℃가 되게 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$으로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에 증발시켜 조 잔류물 (1.08 g 조 물질)을 수득하고, 이를 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0853] 단계 (ii): 메틸 4-알콕시 2-플루오로-벤조에이트

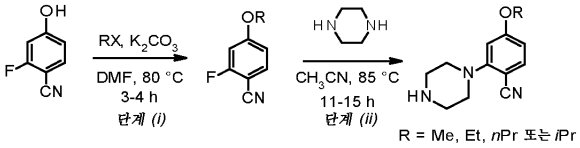
[0854] DMF (25 mL) 중 메틸 2-플루오로-4-히드록시벤조에이트 (1.0 g, 5.9 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 K_2CO_3 (1.62 g, 11.75 mmol)을 첨가한 후, 용액을 실온으로 가온되도록 하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 관심 알킬 할라이드 (8.81 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 80℃가 되게 하고, 이 온도에서 3-4시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 10-15% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 예상 메틸 4-알콕시 2-플루오로-벤조에이트를 수득하였다.

[0855] 단계 (iii): 메틸 4-알콕시-2-(피페라진-1-일)벤조에이트

[0856] 아세토니트릴 (30 mL) 중 메틸 4-알콕시 2-플루오로-벤조에이트 (4.71 mmol)의 교반 용액에 피페라진 (23.5 mmol)을 첨가한 후, 생성된 용액을 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가한 후, 수득된 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염

수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 관심 메틸 4-알콕시-2-(피페라진-1-일)벤조에이트를 수득하였다. 조 화합물을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0857] 중간체 14

[0858] 

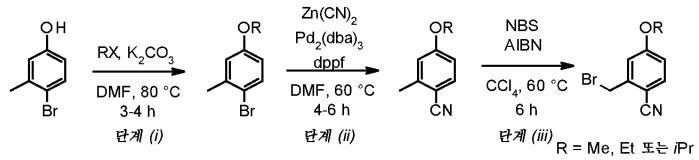
[0859] 단계 (i): 4-알콕시-2-플루오로벤조니트릴

[0860] DMF 중 2-플루오로-4-히드록시벤조니트릴 (1.0 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (3.0 mmol)을 0℃에서 첨가한 후, 용액을 실온으로 가온하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 관심 알킬 할라이드 (1.2 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 80℃가 되게 하고, 이 온도에서 3-4시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 EtOAc로 용리시키면서 정제하여 4-알콕시-2-플루오로벤조니트릴을 수득하였다.

[0861] 단계 (ii): 4-알콕시-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[0862] 아세토니트릴 중 4-알콕시-2-플루오로벤조니트릴 (1 당량)의 교반 용액에 피페라진 (5 당량)을 첨가한 후, 생성된 용액을 85℃에서 11-15시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가하고, 생성된 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 4-알콕시-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴을 무색 오일로서 수득하였다. 조 화합물을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다 (방법 L, 단계 2에 사용됨).

[0863] 중간체 15

[0864] 

[0865] 단계 (i): 4-알콕시-1-브로모-2-메틸벤젠

[0866] DMF (25 mL) 중 4-브로모-3-메틸페놀 (1.0 g, 5.3 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 K_2CO_3 (1.44 g, 10.7 mmol)을 첨가한 후, 용액을 실온으로 가온되도록 하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 관심 알킬 할라이드 (8.02 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 80℃가 되게 하고, 이 온도에서 3-4시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 물을 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 EtOAc로 용리시키면서 정제하여 4-알콕시-1-브로모-2-메틸벤젠을 수득하였다.

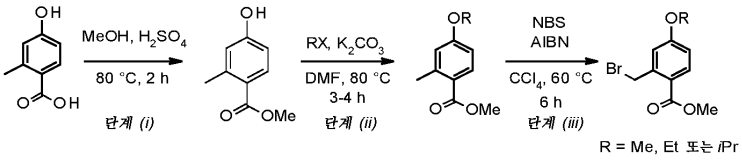
[0867] 단계 (ii): 4-알콕시-2-메틸벤조니트릴

[0868] DMF (30 mL) 중 4-알콕시-1-브로모-2-메틸벤젠 (4.36 mmol)의 교반 용액에 $Zn(CN)_2$ (0.77 g, 6.54 mmol), 및 이어서 촉매량의 dppf (0.024 g, 0.043 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링한 후, $Pd_2(dba)_3$ (0.039 g, 0.043 mmol)을 첨가하고, 반응물을 60℃가 되게 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 물을 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 EtOAc로 용리시키면서 정제하여 관심 4-알콕시-2-메틸벤조니트릴을 수득하였다.

[0869] 단계 (iii): 4-알콕시-2-(브로모메틸)벤조니트릴

[0870] CCl_4 (25 mL) 중 4-알콕시-2-메틸벤조니트릴 (1.99 mmol)의 교반 용액에 NBS (0.71 g, 3.99 mmol), 및 이어서 AIBN (0.032 g, 0.2 mmol)을 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 반응 혼합물을 60℃로 6시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 냉수를 첨가하였다. 에틸 아세테이트로 추출한 후, 합한 유기 층을 후속적으로 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-15% EtOAc)에 의해 추가로 정제하였다.

[0871] 중간체 16

[0872] 

[0873] 단계 (i): 메틸 4-히드록시-2-메틸벤조에이트

[0874] MeOH (30 mL) 중 4-히드록시-2-메틸벤조산 (1.0 g, 6.57 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 H_2SO_4 (10 mL)를 첨가한 후, 반응물을 2시간 동안 80℃가 되게 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 포화 $NaHCO_3$으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에 증발시켜 조 잔류물 (1.12 g 조 물질)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

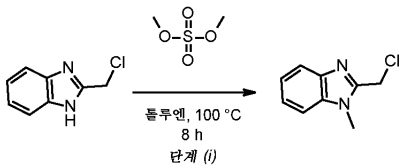
[0875] 단계 (ii): 메틸 4-알콕시-2-메틸벤조에이트

[0876] DMF (30 mL) 중 메틸 4-히드록시-2-메틸벤조에이트 (1.0 g, 6.01 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 K_2CO_3 (1.66 g, 12.03 mmol)을 첨가한 후, 용액을 실온으로 가온되도록 하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 관심 알킬 할라이드 (9.02 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 80℃가 되게 하고, 이 온도에서 3-4시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 EtOAc로 용리시키면서 정제하여 메틸 4-알콕시-2-메틸벤조에이트를 수득하였다.

[0877] 단계 (iii): 메틸 4-알콕시-2-(브로모메틸)벤조에이트

[0878] CCl_4(30 mL) 중 메틸 4-알콕시-2-메틸벤조에이트 (2.40 mmol)의 교반 용액에 NBS (0.85 g, 4.80 mmol), 및 이어서 AIBN (0.035 g, 0.24 mmol)을 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 반응 혼합물을 60℃로 6시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 냉수를 첨가하였다. 에틸 아세테이트로 추출한 후, 합한 유기 층을 후속적으로 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-20% EtOAc)에 의해 추가로 정제하였다.

[0879] 중간체 17

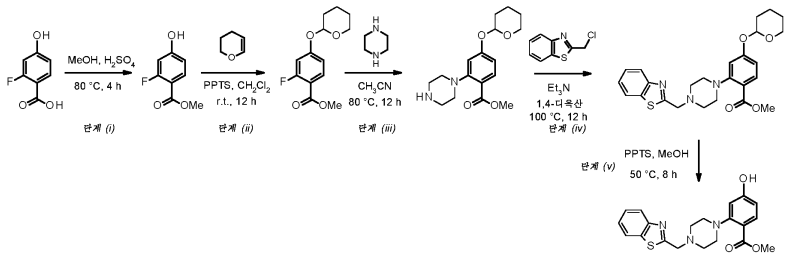
[0880] 

[0881] 단계 (i): 2-(클로로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸

[0882] 무수 톨루엔 (50 mL) 중 2-(클로로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸 (5 g, 30.0 mmol)의 교반 용액에 디메틸 술페이트 (4.26 mL, 45.0 mmol)를 첨가한 후, 용액을 100℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 용액에 첨가한 다음, 이를 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 예상

메틸화 헤테로사이클을 연황색 고체 (5.6 g, 조 물질)로서 수득하였다. 조 화합물을 추가 정제 없이 하기 단계에서 사용하였다.

[0883] 중간체 18



[0884]

[0885] 단계 (i): 메틸 2-플루오로-4-히드록시벤조에이트

[0886] MeOH (50 mL) 중 2-플루오로-4-히드록시벤조산 (5.0 g, 32.03 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 H_2SO_4 (25 mL)를 첨가한 후, 반응물을 4시간 동안 80℃가 되게 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가하고, 이어서 포화 $NaHCO_3$으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에 증발시켜 조 잔류물 (5.11 g 조 물질)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 그대로 후속 단계에서 사용하였다.

[0887] 단계 (ii): 메틸 2-플루오로-4-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤조에이트

[0888] 실온에서 무수 CH_2Cl_2 (75 mL) 중 메틸 2-플루오로-4-히드록시벤조에이트 (5.0 g, 29.4 mmol)의 교반 용액에 PPTS (804 mg, 2.94 mmol)를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 3,4-디히드로-2H-피란 (4.94 g, 58.79 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 10-15% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 메틸 2-플루오로-4-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤조에이트 (6.81 g, 91%)를 수득하였다.

[0889] 단계 (iii): 메틸 2-(피페라진-1-일)-4-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤조에이트

[0890] 아세토니트릴 (100 mL) 중 메틸 2-플루오로-4-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤조에이트 (6.0 g, 23.60 mmol)의 교반 용액에 피페라진 (10.15 g, 118.02 mmol)을 첨가한 후, 생성된 용액을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가하고, 수득된 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물 (6.8 g 조 물질)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0891] 단계 (iv): 메틸 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤조에이트

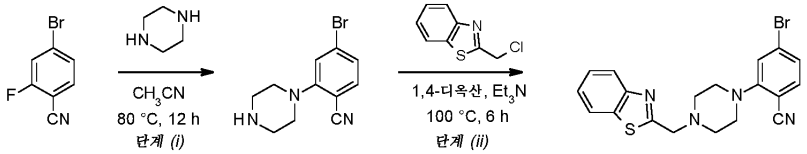
[0892] 1,4-디옥산 (60 mL) 중 메틸 2-(피페라진-1-일)-4-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤조에이트 (6.5 g, 20.29 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (8.43 mL, 60.86 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 이어서 10분 후에 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (5.54 g, 30.43 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30-40% EtOAc)에 의해 추가로 정제하여 목적 화합물 (6.3 g, 78%)을 수득하였다.

[0893] 단계 (v): 메틸 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-히드록시벤조에이트

[0894] MeOH (50 mL) 중 메틸 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤조에이트 (6.0 g, 12.83 mmol)의 교반 용액에 PPTS (322 mg, 1.28 mmol)를 첨가한 후, 생성된 용액을 50℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가하고, 수득된 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에

서 건조시키고, 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산 중 40-50% EtOAc)에 의해 정제하여 예상 생성물 (3.42 g, 70%)을 수득하였다.

[0895] 중간체 19

[0896] 

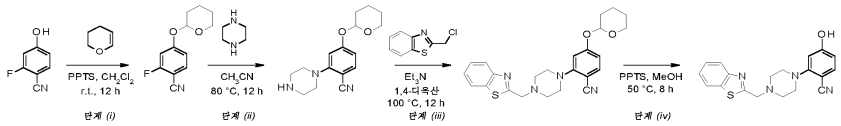
[0897] 단계 (i): 4-브로모-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[0898] 아세토니트릴 (100 mL) 중 4-브로모-2-플루오로벤조니트릴 (10.0 g, 50.0 mmol)의 교반 용액에 피페라진 (21.5 g, 250.0 mmol)을 첨가한 후, 생성된 용액을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가하고, 수득된 혼합물을 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 4-브로모-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (12.1 g 조 물질)을 수득하고, 이를 그대로 후속 단계에서 사용하였다.

[0899] 단계 (iii): 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-브로모벤조니트릴

[0900] 1,4-디옥산 (50 mL) 중 4-브로모-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (6.0 g, 22.5 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (9.37 mL, 67.6 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 이어서 10분 후에 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (4.98 g, 27.06 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 CH_2Cl_2 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 추가로 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30-40% EtOAc)에 의해 정제하여 예상 화합물 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-브로모벤조니트릴을 연황색 고체 (5.3 g, 57%)로서 수득하였다.

[0901] 중간체 20

[0902] 

[0903] 단계 (i): 2-플루오로-4-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤조니트릴

[0904] 실온에서 무수 CH_2Cl_2 (75 mL) 중 2-플루오로-4-히드록시벤조니트릴 (7.5 g, 54.7 mmol)의 교반 용액에 PPTS (1.37 g, 5.47 mmol)를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 3,4-디히드로-2H-피란 (9.2 g, 109.4 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 10-15% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 2-플루오로-4-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤조니트릴 (11.0 g, 91%)을 수득하였다.

[0905] 단계 (ii): 2-(피페라진-1-일)-4-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤조니트릴

[0906] 아세토니트릴 (150 mL) 중 2-플루오로-4-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤조니트릴 (8.0 g, 36.17 mmol)의 교반 용액에 피페라진 (15.6 g, 180.8 mmol)을 첨가한 후, 생성된 용액을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가하고, 수득된 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물 (8.5 g 조 물질)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0907] 단계 (iii): 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤조니트릴

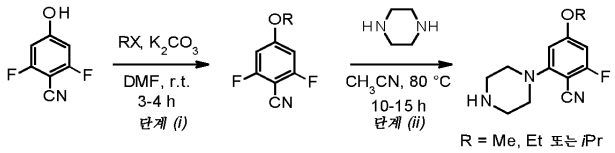
[0908] 1,4-디옥산 (100 mL) 중 2-(피페라진-1-일)-4-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤조니트릴 (8.0 g, 27.85 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (11.6 mL, 83.5 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 이어서 10분 후에 2-(클로로메틸)벤조

[d]티아졸 (6.08 g, 33.4 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30-40% EtOAc)에 의해 추가로 정제하여 목적 화합물 (8.2 g, 68%)을 수득하였다.

[0909] 단계 (iv): 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-히드록시벤조니트릴

[0910] MeOH (100 mL) 중 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤조니트릴 (8.0 g, 18.41 mmol)의 교반 용액에 PPTS (462 mg, 1.84 mmol)를 첨가한 후, 생성된 용액을 50℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가하고, 수득된 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산 중 40-50% EtOAc)에 의해 정제하여 예상 생성물 (3.2 g, 50%)을 수득하였다.

[0911] 중간체 21

[0912] 

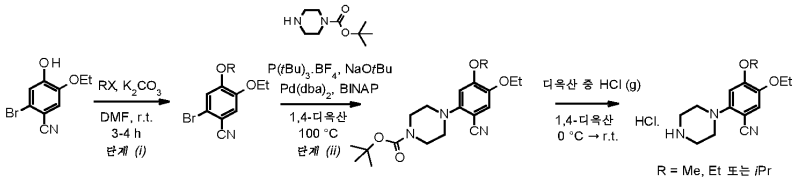
[0913] 단계 (i): 4-알콕시-2,6-디플루오로벤조니트릴

[0914] DMF 중 2,6-디플루오로-4-히드록시벤조니트릴 (1 당량)의 교반 용액에 0℃에서 K_2CO_3 (2 당량)을 첨가한 후, 용액을 실온으로 가온되도록 하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 관심 알킬 할라이드 (1.5 당량)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 EtOAc로 용리시키면서 정제하여 관심 4-알콕시-2,6-디플루오로벤조니트릴을 수득하였다.

[0915] 단계 (ii): 4-알콕시-2-플루오로-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[0916] 아세토니트릴 중 4-알콕시-2,6-디플루오로벤조니트릴 (1 당량)의 교반 용액에 피페라진 (5 당량)을 첨가한 후, 생성된 용액을 80℃에서 10-15시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가한 다음, 수득된 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 MeOH로 용리)를 통한 후속 정제로 목적 4-알콕시-2-플루오로-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴을 수득하였다.

[0917] 중간체 22

[0918] 

[0919] 단계 (i): 4-알콕시-2-브로모-5-에톡시벤조니트릴

[0920] DMF 중 2-브로모-5-에톡시-4-히드록시벤조니트릴 (1 당량)의 교반 용액에 0℃에서 K_2CO_3 (2-2.5 당량)을 첨가한 후, 용액을 실온으로 가온되도록 하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 관심 알킬 할라이드 (1.5 당량)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류 화합물을 실리카 겔 상

에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 EtOAc로 용리시키면서 정제하여 관심 4-알콕시-2-브로모-5-에톡시벤조니트릴을 수득하였다.

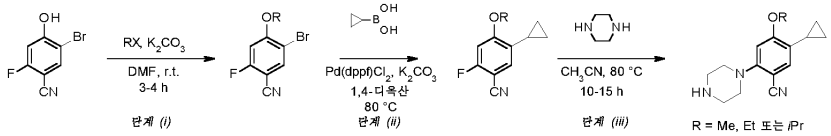
[0921] 단계 (ii): 4-알콕시-3-에톡시-6-(4-tert-부톡시카르보닐피페라진-1-일)벤조니트릴

[0922] 1,4-디옥산 중 4-알콕시-2-브로모-5-에톡시벤조니트릴 (1 당량)의 교반 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (1.5 당량), 및 이어서 NaOtBu (2-2.5 당량) 및 $P(tBu)_3.BF_4$ (1.5 당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dba)_2$ (0.05 당량) 및 BINAP (0.1 당량)를 첨가한 후, 반응의 완결이 TLC에 의해 관찰될 때까지 반응물을 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30-40% EtOAc)하여 목적 치환된 니트릴을 수득하였다.

[0923] 단계 (iii): 4-알콕시-3-에톡시-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드

[0924] 1,4-디옥산 중 4-알콕시-3-에톡시-6-(4-tert-부톡시카르보닐피페라진-1-일)벤조니트릴 (1 당량)의 교반 용액에 0℃에서 디옥산 중 과량의 HCl (g)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 완전한 전환이 TLC에 의해 확인될 때까지 실온에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시킨 다음, 적절한 용매 (예를 들어, 디에틸 에테르) 중에서 연화처리하였다. 수득된 히드로클로라이드 염을 그대로 하기 친핵성 치환에 사용하였다.

[0925] 중간체 23

[0926] 

[0927] 단계 (i): 4-알콕시-5-브로모-2-플루오로벤조니트릴

[0928] DMF 중 5-브로모-2-플루오로-4-히드록시벤조니트릴 (1 당량)의 교반 용액에 0℃에서 K_2CO_3 (2 당량)을 첨가한 후, 용액을 실온으로 가온되도록 하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 관심 알킬 할라이드 (1.5 당량)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 EtOAc로 용리시키면서 정제하여 관심 4-알콕시-5-브로모-2-플루오로벤조니트릴을 수득하였다.

[0929] 단계 (ii): 4-알콕시-5-시클로프로필-2-플루오로벤조니트릴

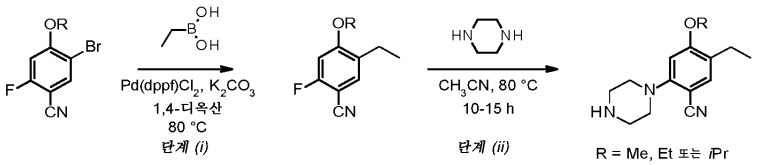
[0930] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 4-알콕시-5-브로모-2-플루오로벤조니트릴 (1 당량, 0.371 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필보론산 (1.2 당량, 39 mg, 0.445 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (2.5 당량, 128 mg, 0.927 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.05 당량, 14 mg, 0.019 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC 및 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 15-20% EtOAc)하여 목적 4-알콕시-5-시클로프로필-2-플루오로벤조니트릴을 수득하였다.

[0931] 단계 (iii): 4-알콕시-3-시클로프로필-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[0932] 아세토니트릴 중 4-알콕시-5-시클로프로필-2-플루오로벤조니트릴 (1 당량)의 교반 용액에 피페라진 (5 당량)을 첨가한 후, 생성된 용액을 80℃에서 10-15시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가한 다음, 수득된 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산 중 20-30% EtOAc로 용리)를 통한 후속 정제로 목적 4-알콕시-3-시클로프로필-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴을 점

착성 고체로서 수득하였다.

[0933] 중간체 24

[0934] 

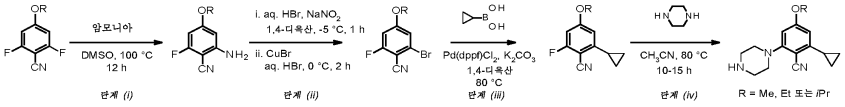
[0935] 단계 (i): 4-알콕시-5-에틸-2-플루오로벤조니트릴

[0936] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 4-알콕시-5-브로모-2-플루오로벤조니트릴 (1 당량, 0.371 mmol)의 교반 용액에 에틸보론산 (1.2 당량, 33 mg, 0.445 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (2.5 당량, 128 mg, 0.927 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.05 당량, 14 mg, 0.019 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC 및 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 이어서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 15-20% EtOAc)하여 목적 4-알콕시-5-에틸-2-플루오로벤조니트릴을 수득하였다.

[0937] 단계 (iii): 4-알콕시-3-에틸-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[0938] 아세토니트릴 중 4-알콕시-5-에틸-2-플루오로벤조니트릴 (1 당량)의 교반 용액에 피페라진 (5 당량)을 첨가한 후, 생성된 용액을 80℃에서 10-15시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산 중 20-30% EtOAc로 용리)를 통한 후속 정제로 목적 4-알콕시-3-에틸-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴을 수득하였다.

[0939] 중간체 25

[0940] 

[0941] 단계 (i): 2-아미노-4-알콕시-6-플루오로벤조니트릴

[0942] 밀봉된 튜브에서 DMSO (10 mL) 중 관심 4-알콕시-2,6-디플루오로벤조니트릴 (1 당량, 50.7 mmol)의 교반 용액에 1,4-디옥산 중 과량의 암모니아를 첨가한 후, 반응 혼합물을 12시간 동안 100℃가 되게 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-15% EtOAc로 용리함)에 의해 정제하여 관심 2-아미노-4-알콕시-6-플루오로벤조니트릴을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0943] 단계 (ii): 4-알콕시-2-브로모-6-플루오로벤조니트릴

[0944] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-아미노-4-알콕시-6-플루오로벤조니트릴 (1 당량, 12.88 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 수성 HBr (25 mL)을 첨가한 후, 용액을 실온으로 가온되도록 하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 -5℃로 냉각시키고, 물 (5 mL) 중 $NaNO_2$ (1.2 당량, 1.06 g, 15.4 mmol)의 용액을 조심스럽게 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응 혼합물을 -5℃에서 추가로 1시간 동안 계속 교반하였다. 다음에, 이 반응 혼합물을 수성 HBr (5 mL) 중 CuBr (1.1 당량, 2.03 g, 14.2 mmol)의 사전-냉각된 용액으로 천천히 옮긴 후, 합한 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 후속적으로 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 추가로 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 1-2% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 관심 4-알콕시-2-브로모-6-플루오로벤조니트릴을 점착성 액체로서 수득하였다.

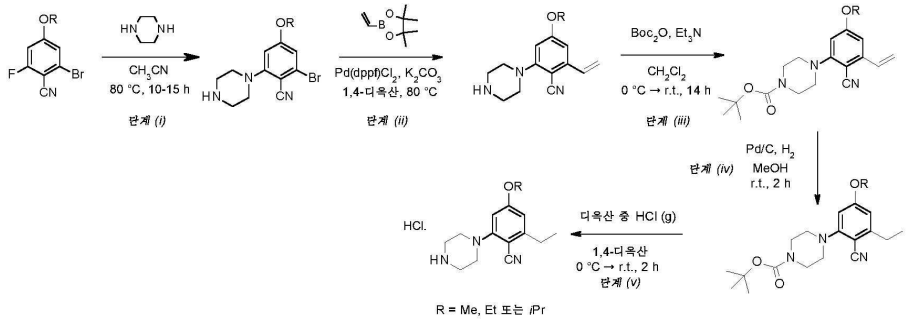
[0945] 단계 (iii): 4-알콕시-2-시클로프로필-6-플루오로벤조니트릴

[0946] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 4-알콕시-2-브로모-6-플루오로벤조니트릴 (1 당량, 1.93 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필보론산 (1.2 당량, 199 mg, 2.32 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (2.5 당량, 667 mg, 4.83 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.05 당량, 70 mg, 0.097 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC 및 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-20% EtOAc)하여 목적 4-알콕시-2-시클로프로필-6-플루오로벤조니트릴을 수득하였다.

[0947] 단계 (iv): 4-알콕시-2-시클로프로필-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[0948] 아세토니트릴 (10 mL) 중 4-알콕시-2-시클로프로필-6-플루오로벤조니트릴 (1 당량, 1.36 mmol)의 교반 용액에 피페라진 (5 당량, 586 mg, 6.8 mmol)을 첨가한 후, 생성된 용액을 80℃에서 10-15시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가하고, 수득된 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 2-4% MeOH로 용리)를 통한 후속 정제로 관심 목적 4-알콕시-2-시클로프로필-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴을 수득하였다.

[0949] 중간체 26

[0950] 

[0951] 단계 (i): 4-알콕시-2-브로모-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[0952] 피페라진 (5 당량, 831 mg, 9.65 mmol)을 아세토니트릴 (15 mL) 중 4-알콕시-2-브로모-6-플루오로벤조니트릴 (1 당량, 1.93 mmol)의 교반 용액에 첨가한 후, 반응을 80℃에서 10-15시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 다음에, 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 2-4%의 MeOH를 사용하여 용리시키면서 정제하여 예상 4-알콕시-2-브로모-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 액체로서 수득하였다.

[0953] 단계 (ii): 4-알콕시-2-(피페라진-1-일)-6-비닐벤조니트릴

[0954] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 4-알콕시-2-브로모-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (1 당량, 1.23 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 (1.2 당량, 228 mg, 1.48 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (2.5 당량, 424 mg, 3.07 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.05 당량, 45 mg, 0.062 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 목적 4-알콕시-2-(피페라진-1-일)-6-비닐벤조니트릴을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0955] 단계 (iii): tert-부틸 4-(5-알콕시-2-시아노-3-비닐페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[0956] CH_2Cl_2 (25 mL) 중 4-알콕시-2-(피페라진-1-일)-6-비닐벤조니트릴의 빙냉 용액에 Et_3N (2.5 당량, 0.43 mL, 3.08 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0℃에서 10분 동안 교반한 후, Boc-무수물 (1.5 당량, 403 mg, 1.85 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 추가로 14시간 동안 계속되도록 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한

후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20-30% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-알콕시-2-시아노-3-비닐페닐)피페라진-1-카르복실레이트를 무색 검으로서 수득하였다.

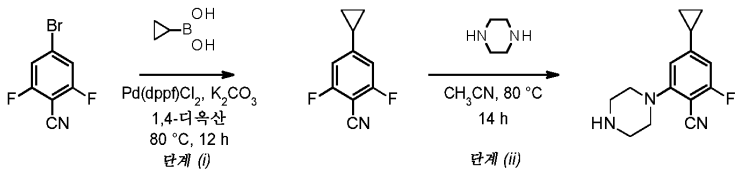
[0957] 단계 (iv): tert-부틸 4-(5-알콕시-2-시아노-3-에틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[0958] MeOH (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-알콕시-2-시아노-3-비닐페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (1 당량, 0.808 mmol)의 교반 용액을 10% Pd/C (70 mg) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 2시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 목적 화합물을 무색 검으로서 수득하였다.

[0959] 단계 (v): 4-알콕시-2-에틸-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드

[0960] tert-부틸 4-(5-알콕시-2-시아노-3-에틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (1 당량, 0.72 mmol)를 0℃에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl (10 mL) 중에 용해시킨 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 목적 4-알콕시-2-에틸-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0961] 중간체 27

[0962] 

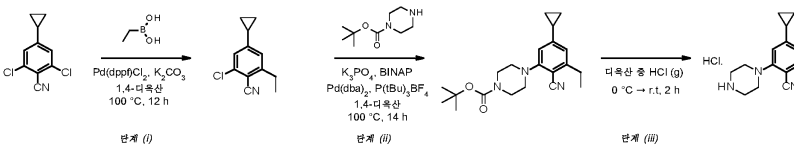
[0963] 단계 (i): 4-시클로프로필-2,6-디플루오로벤조니트릴

[0964] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 4-브로모-2,6-디플루오로벤조니트릴 (1 당량, 91, mg, 0.417 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필보론산 (1.2 당량, 43 mg, 0.50 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (2.5 당량, 144 mg, 1.04 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.05 당량, 15 mg, 0.021 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC 및 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 15-20% EtOAc)하여 목적 4-시클로프로필-2,6-디플루오로벤조니트릴을 연황색 고체 (64 mg, 85%)로서 수득하였다.

[0965] 단계 (ii): 2-플루오로-4-시클로프로필-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[0966] 아세토니트릴 (5 mL) 중 4-시클로프로필-2,6-디플루오로벤조니트릴 (1 당량, 60 mg, 0.335 mmol)의 교반 용액에 피페라진 (5 당량, 144 mg, 1.67 mmol)을 첨가한 후, 생성된 용액을 80℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가하고, 수득된 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 2-4% MeOH로 용리)를 통한 후속 정제로 목적 2-플루오로-4-시클로프로필-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 액체 (59 mg, 72%)로서 수득하였다.

[0967] 중간체 28

[0968] 

[0969] 단계 (i): 2-클로로-4-시클로프로필-6-에틸벤조니트릴

[0970] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 2,6-디클로로-4-시클로프로필벤조니트릴 (0.37 g, 1.745 mmol)의 교반 용액에 에틸보론산 (0.152 g, 2.06 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (0.593 g, 4.36 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.064 g, 0.0873 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 15-18% EtOAc)하여 2-클로로-4-시클로프로필-6-에틸벤조니트릴을 점착성 액체 (0.29 g, 77%)로서 수득하였다.

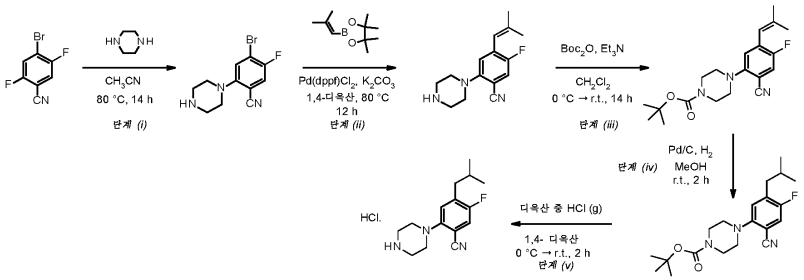
[0971] 단계 (ii): tert-부틸 4-(2-시아노-5-시클로프로필-3-에틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[0972] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 2-클로로-4-시클로프로필-6-에틸벤조니트릴 (0.3 g, 1.41 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (0.314 g, 1.69 mmol), 및 이어서 K_3PO_4 (0.731 g, 3.45 mmol) 및 BINAP (0.034 g, 0.0552 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $P(tBu)_3.BF_4$ (0.016 g, 0.0552 mmol), 및 이어서 $Pd(dba)_2$ (0.040 g, 0.069 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 14시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30-35% EtOAc)하여 목적 화합물을 연황색 검 (0.29 g, 60%)으로서 수득하였다.

[0973] 단계 (iii): 4-시클로프로필-2-에틸-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드

[0974] tert-부틸 4-(2-시아노-5-시클로프로필-3-에틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (0.29 g, 0.816 mmol)를 0℃에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl (10 mL) 중에 용해시킨 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 4-시클로프로필-2-에틸-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 회백색 고체 (0.20 g, 80%)로서 수득하였다.

[0975] 중간체 29

[0976] 

[0977] 단계 (i): 4-브로모-5-플루오로-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[0978] 피페라진 (1.97 g, 22.9 mmol)을 아세토니트릴 (25 mL) 중 4-브로모-2,5-디플루오로벤조니트릴 (1.0 g, 4.58 mmol)의 교반 용액에 첨가한 후, 반응을 80℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 다음에, 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 2-4%의 MeOH를 사용하여 용리시키면서 정제하여 4-브로모-5-플루오로-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 액체 (1.03 g, 79%)로서 수득하였다.

[0979] 단계 (ii): 5-플루오로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[0980] 1,4-디옥산 (30 mL) 중 4-브로모-5-플루오로-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (1.01 g, 3.55 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (776 mg, 4.26 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (1.22 g, 8.88 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (130 mg, 0.178 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 5-플루오로-4-

(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0981] 단계 (iii): tert-부틸 4-(2-시아노-4-플루오로-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[0982] CH_2Cl_2 (50 mL) 중 5-플루오로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴의 빙냉 용액에 Et_3N (1.24 mL, 8.88 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0℃에서 10분 동안 교반한 후, Boc-무수물 (1.16 g, 5.33 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 추가로 14시간 동안 계속되도록 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20-30% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(2-시아노-4-플루오로-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트를 무색 검 (2 단계에 걸쳐 0.85 g, 85%)으로서 수득하였다.

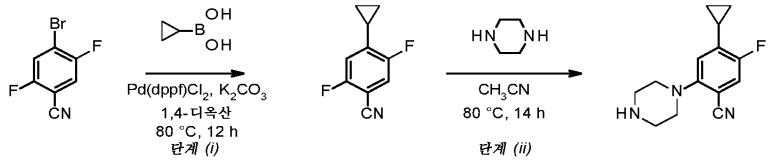
[0983] 단계 (iv): tert-부틸 4-(2-시아노-4-플루오로-5-이소부틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[0984] MeOH (30 mL) 중 tert-부틸 4-(2-시아노-4-플루오로-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (0.85 g, 2.36 mmol)의 교반 용액을 10% Pd/C (0.2 g) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 2시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 목적 화합물을 무색 검 (0.78 g, 91%)으로서 수득하였다.

[0985] 단계 (v): 5-플루오로-4-이소부틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드

[0986] tert-부틸 4-(2-시아노-4-플루오로-5-이소부틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (0.18 g, 0.336 mmol)를 0℃에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl (10 mL) 중에 용해시킨 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 5-플루오로-4-이소부틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 회백색 고체 (0.12 g, 81%)로서 수득하였다.

[0987] 중간체 30

[0988] 

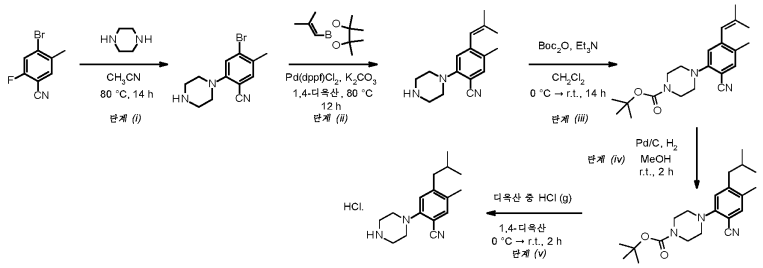
[0989] 단계 (i): 4-시클로프로필-2,5-디플루오로벤조니트릴

[0990] 1,4-디옥산 (120 mL) 중 4-브로모-2,5-디플루오로벤조니트릴 (1 당량, 2.15 g, 9.86 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필보론산 (1.2 당량, 1.02 g, 11.8 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (2.5 당량, 3.41 g, 24.6 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.05 당량, 361 mg, 0.493 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC 및 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 15-20% EtOAc)하여 목적 4-시클로프로필-2,5-디플루오로벤조니트릴을 회백색 고체 (1.57 g, 89%)로서 수득하였다.

[0991] 단계 (ii): 5-플루오로-4-시클로프로필-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[0992] 아세토니트릴 (120 mL) 중 4-시클로프로필-2,5-디플루오로벤조니트릴 (1 당량, 1.50 g, 8.37 mmol)의 교반 용액에 피페라진 (5 당량, 3.61 g, 41.9 mmol)을 첨가한 후, 생성된 용액을 80℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가하고, 생성된 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 2-4% MeOH로 용리)를 통한 후속 정제로 목적 5-플루오로-4-시클로프로필-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 액체 (1.60 g, 78%)로서 수득하였다.

[0993] 중간체 31



[0994]

[0995] 단계 (i): 4-브로모-5-메틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[0996] 피페라진 (2.01 g, 23.36 mmol)을 아세토니트릴 (30 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-5-메틸벤조니트릴 (1 g, 4.67 mmol)의 교반 용액에 첨가한 후, 반응을 80℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 다음에, 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 2-4%의 MeOH로 용리시키면서 정제하여 4-브로모-5-메틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 액체 (0.86 g, 66%)로서 수득하였다.

[0997] 단계 (ii): 5-메틸-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[0998] 1,4-디옥산 (25 mL) 중 4-브로모-5-메틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (0.85 g, 3.03 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (663 mg, 3.64 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (1.04 g, 7.58 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (111 mg, 0.151 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 5-메틸-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0999] 단계 (iii): tert-부틸 4-(2-시아노-4-메틸-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[1000] CH_2Cl_2 (50 mL) 중 5-메틸-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴의 빙냉 용액에 Et_3N (1.06 mL, 7.58 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0℃에서 10분 동안 교반한 후, Boc-무수물 (0.992 g, 4.54 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 추가로 14시간 동안 계속되도록 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 25-30% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(2-시아노-4-메틸-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트를 무색 검 (2 단계에 걸쳐 0.65 g, 63%)으로서 수득하였다.

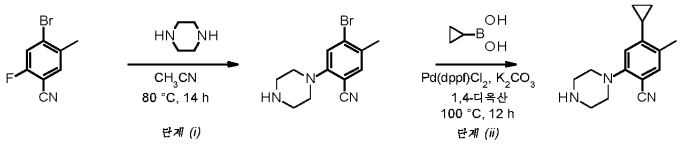
[1001] 단계 (iv): tert-부틸 4-(2-시아노-5-이소부틸-4-메틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[1002] MeOH (30 mL) 중 tert-부틸 4-(2-시아노-4-메틸-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (0.65 g, 1.83 mmol)의 교반 용액을 10% Pd/C (0.2 g) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 2시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 목적 화합물을 무색 검 (0.54 g, 83%)으로서 수득하였다.

[1003] 단계 (v): 4-이소부틸-5-메틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드

[1004] tert-부틸 4-(2-시아노-5-이소부틸-4-메틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (0.25 g, 0.70 mmol)를 0℃에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl (10 mL) 중에 용해시킨 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 4-이소부틸-5-메틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 회백색 고체 (0.15 g, 75%)로서 수득하였다.

[1005] 중간체 32



[1006]

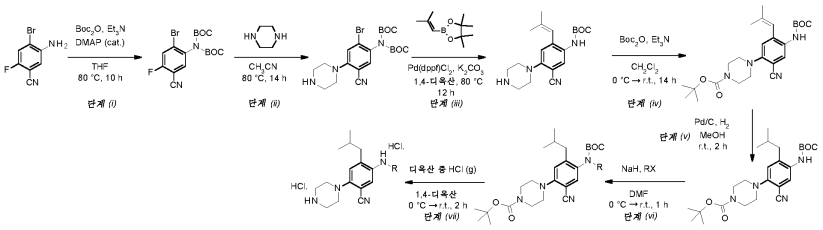
[1007] 단계 (i): 4-브로모-5-메틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[1008] 아세토니트릴 (15 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-5-메틸벤조니트릴 (1 당량, 200 mg, 0.934 mmol)의 교반 용액에 피페라진 (5 당량, 402 mg, 4.67 mmol)을 첨가한 후, 생성된 용액을 80℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가하고, 생성된 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 2-4% MeOH로 용리)을 통한 후속 정제로 4-브로모-5-메틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 액체 (210 mg, 80%)로서 수득하였다.

[1009] 단계 (ii): 4-시클로프로필-5-메틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[1010] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 4-브로모-5-메틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (1 당량, 200 mg, 0.714 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필보론산 (1.2 당량, 74 mg, 0.857 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (2.5 당량, 247 mg, 1.78 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.05 당량, 26 mg, 0.036 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC 및 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 25-30% EtOAc)하여 목적 4-시클로프로필-5-메틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 액체 (150 mg, 87%)로서 수득하였다.

[1011] 중간체 33



[1012]

[1013] 단계 (i): N,N-디-Boc-보호된 2-브로모-5-시아노-4-플루오로아닐린

[1014] THF (50 mL) 중 5-아미노-4-브로모-2-플루오로벤조니트릴 (2.0 g, 9.38 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (2.63 mL, 18.78 mmol), 및 이어서 촉매량의 DMAP 및 Boc-무수물 (4.1 g, 18.78 mmol)을 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응 혼합물을 80℃가 되게 하고, 80℃에서 10시간 동안 계속되도록 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 반응물에 첨가하였으며, 이를 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-15% EtOAc)에 의해 정제하여 목적 디-Boc-보호된 아닐린을 회백색 고체 (2.67 g, 69%)로서 수득하였다.

[1015] 단계 (ii): N,N-디-Boc-보호된 2-브로모-5-시아노-4-(피페라진-1-일)아닐린

[1016] 피페라진 (2.21 g, 25.72 mmol)을 아세토니트릴 (100 mL) 중 N,N-디-Boc-보호된 2-브로모-5-시아노-4-플루오로아닐린 (2.67 g, 6.43 mmol)의 교반 용액에 첨가한 후, 반응을 80℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 다음에, 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 2-4%의 MeOH로 용리시키면서 정제하여 N,N-디-Boc-보호된 2-브로모-5-시아노-4-(피페라진-1-일)아닐린을 점착성 액체 (2.51 g, 81%)로서 수득하였다.

[1017] 단계 (iii): tert-부틸 (5-시아노-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-4-(피페라진-1-일)페닐)카르바메이트

[1018] 1,4-디옥산 (50 mL) 중 N,N-디-Boc-보호된 2-브로모-5-시아노-4-(피페라진-1-일)아닐린 (2.50 g, 5.19 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (1.14 g, 6.23 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (11.9 g, 12.98 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (190 mg, 0.26 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 tert-부틸 (5-시아노-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-4-(피페라진-1-일)페닐)카르바메이트를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1019] 단계 (iv): tert-부틸 4-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[1020] CH_2Cl_2 (100 mL) 중 tert-부틸 (5-시아노-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-4-(피페라진-1-일)페닐)카르바메이트의 빙냉 용액에 Et_3N (1.81 mL, 12.98 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0℃에서 10분 동안 교반한 후, Boc-무수물 (1.70 g, 7.78 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 추가로 14시간 동안 계속되도록 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출을 수행하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 15-20% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트를 무색 검 (2 단계에 걸쳐 1.62 g, 70%)으로서 수득하였다.

[1021] 단계 (v): tert-부틸 4-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-시아노-5-이소부틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[1022] MeOH (50 mL) 중 tert-부틸 4-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (1.61 g, 3.53 mmol)의 교반 용액을 10% Pd/C (0.3 g) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 2시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 목적 화합물을 무색 검 (1.48 g, 92%)으로서 수득하였다.

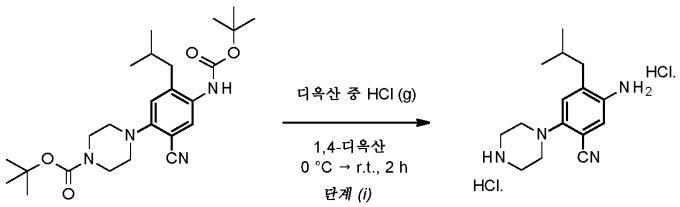
[1023] 단계 (vi): tert-부틸 4-(4-((tert-부톡시카르보닐)(알킬)아미노)-2-시아노-5-이소부틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[1024] 0℃에서 DMF (5 mL) 중 NaH (21 mg, 0.524 mmol)의 교반 현탁액에 DMF (5 mL) 중 tert-부틸 4-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-시아노-5-이소부틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.436 mmol)의 용액을 첨가한 후, 생성된 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 현탁액을 다시 0℃로 냉각시키고, 관심 알킬 할라이드 (0.436 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응의 완결을 TLC 및 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 빙수로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 25-35% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 목적 관심 화합물을 무색 검으로서 수득하였다.

[1025] 단계 (vii): 5-알킬아미노-4-이소부틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드

[1026] tert-부틸-4-(4-((tert-부톡시카르보닐)(알킬)아미노)-2-시아노-5-이소부틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (0.32 mmol)를 0℃에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl (5 mL) 중에 용해시킨 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 예상 5-알킬아미노-4-이소부틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 회백색 고체로서 수득하였다.

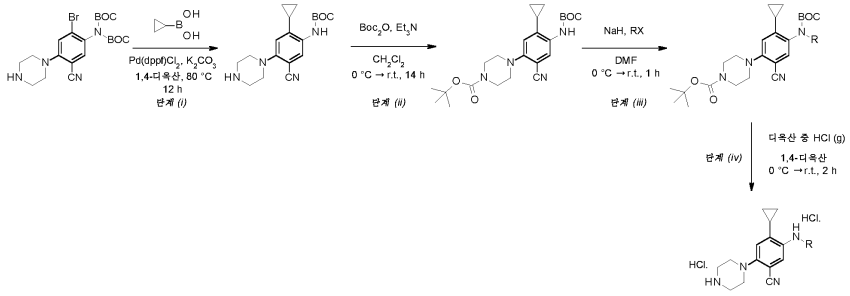
[1027] 중간체 34

[1028] 

[1029] 단계 (i): 5-아미노-4-이소부틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 디히드로클로라이드

[1030] tert-부틸-4-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-시아노-5-이소부틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (220 mg, 0.48 mmol)를 0℃에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl (10 mL) 중에 용해시킨 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 예상 5-아미노-4-이소부틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 디히드로클로라이드를 회백색 고체 (0.12 g, 76%)로서 수득하였다.

[1031] 중간체 35

[1032] 

[1033] 단계 (i): tert-부틸 (5-시아노-2-시클로프로필-4-(피페라진-1-일)페닐)카르바메이트

[1034] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 N,N-디-Boc-보호된 2-브로모-5-시아노-4-(피페라진-1-일)아닐린 (144 mg, 0.30 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필보론산 (1.2 당량, 31 mg, 0.36 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (104 mg, 0.75 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, Pd(dppf)Cl_2 (11 mg, 0.015 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 tert-부틸 (5-시아노-2-시클로프로필-4-(피페라진-1-일)페닐)카르바메이트를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1035] 단계 (ii): tert-부틸 4-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-시아노-5-시클로프로필페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[1036] CH_2Cl_2 (10 mL) 중 tert-부틸 (5-시아노-2-시클로프로필-4-(피페라진-1-일)페닐)카르바메이트의 빙냉 용액에 Et_3N (0.11 mL, 0.75 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0℃에서 10분 동안 교반한 후, Boc-무수물 (98 mg, 0.45 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 추가로 14시간 동안 계속되도록 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 15-20% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-시아노-5-시클로프로필페닐)피페라진-1-카르복실레이트를 무색 검 (2 단계에 걸쳐 110 mg, 82%)으로서 수득하였다.

[1037] 단계 (iii): tert-부틸 4-(4-((tert-부톡시카르보닐)(알킬)아미노)-2-시아노-5-시클로프로필페닐)피페라진-1-카르복실레이트

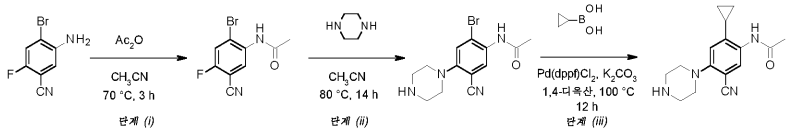
[1038] 0℃에서 DMF (3 mL) 중 NaH (12 mg, 0.294 mmol)의 교반 현탁액에 DMF (5 mL) 중 tert-부틸 4-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-시아노-5-시클로프로필페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (108 mg, 0.245 mmol)의 용액을 첨가한 후, 생성된 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 현탁액을 다시 0℃

로 냉각시키고, 관심 알킬 할라이드 (0.294 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC 및 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 빙수로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 25-35% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 목적 관심 화합물을 무색 검으로서 수득하였다.

[1039] 단계 (iv): 5-알킬아미노-4-시클로프로필-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 디히드로클로라이드

[1040] tert-부틸-4-(4-((tert-부톡시카르보닐)(알킬)아미노)-2-시아노-5-시클로프로필페닐) 피페라진-1-카르복실레이트 (0.184 mmol)를 0℃에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl (5 mL) 중에 용해시킨 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 예상 5-알킬아미노-4-시클로프로필-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 디히드로클로라이드를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1041] 중간체 36

[1042] 

[1043] 단계 (i): N-(2-브로모-5-시아노-4-플루오로페닐)아세트아미드

[1044] 0℃에서 아세토니트릴 (50 mL) 중 5-아미노-4-브로모-2-플루오로벤조니트릴 (5 g, 23.25 mmol)의 교반 용액에 아세트산 무수물 (4.7 mL, 46.51 mmol)을 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응 혼합물을 70℃가 되게 하고, 70℃에서 3시간 동안 계속되도록 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가한 다음, 이를 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-15% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 검 (4.7 g, 79%)으로서 수득하였다.

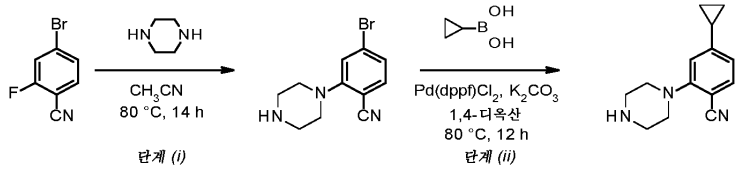
[1045] 단계 (ii): N-(2-브로모-5-시아노-4-(피페라진-1-일)페닐)아세트아미드

[1046] 피페라진 (3.47 g, 40.43 mmol)을 아세토니트릴 (50 mL) 중 N-(2-브로모-5-시아노-4-(피페라진-1-일)페닐)아세트아미드 (4.6 g, 10.11 mmol)의 교반 용액에 첨가한 후, 반응을 80℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 다음에, 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 2-4%의 MeOH로 용리시키면서 정제하여 N-(2-브로모-5-시아노-4-(피페라진-1-일)페닐)아세트아미드를 점착성 액체 (4.2 g, 73%)로서 수득하였다.

[1047] 단계 (iii): N-(5-시아노-2-시클로프로필-4-(피페라진-1-일)페닐)아세트아미드

[1048] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 N-(2-브로모-5-시아노-4-(피페라진-1-일)페닐)아세트아미드 (0.25 g, 0.774 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필보론산 (80 mg, 0.928 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (267 mg, 1.93 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (28 mg, 0.039 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC 및 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 추가의 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20-25% EtOAc)하여 N-(5-시아노-2-시클로프로필-4-(피페라진-1-일)페닐)아세트아미드를 점착성 고체 (125 mg, 57%)로서 수득하였다.

[1049] 중간체 37

[1050] 

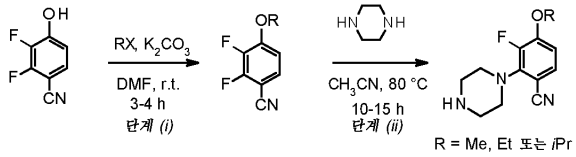
[1051] 단계 (i): 4-브로모-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[1052] 피페라진 (645 mg, 7.5 mmol)을 아세토니트릴 (10 mL) 중 4-브로모-2-플루오로벤조니트릴 (300 mg, 1.5 mmol)의 교반 용액에 첨가한 후, 반응을 80℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가하고, 생성된 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-4% MeOH)에 의해 정제하여 4-브로모-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 액체 (0.31 g, 77%)로서 수득하였다.

[1053] 단계 (ii): 2-(피페라진-1-일)-4-시클로프로필벤조니트릴

[1054] 1,4-디옥산 (15 mL) 중 4-브로모-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (0.31 g, 1.12 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필보론산 (0.117 g, 1.35 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (0.387 g, 2.80 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.041 g, 0.056 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC 및 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발시켜 2-(피페라진-1-일)-4-시클로프로필벤조니트릴을 수득하고, 이를 실리카 겔 (헥산 중 10-20% EtOAc) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하여 예상 치환된 벤조니트릴을 연황색 검 (0.21 g, 82%)으로서 수득하였다.

[1055] 중간체 38

[1056] 

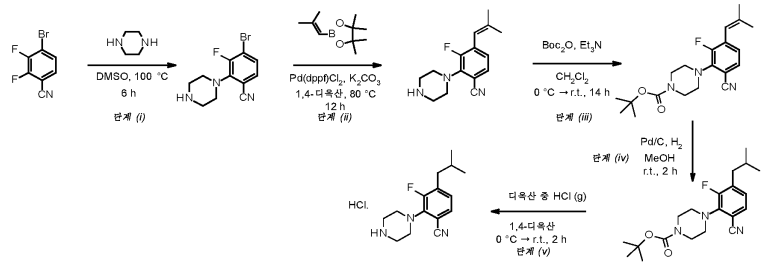
[1057] 단계 (i): 4-알콕시-2,3-디플루오로벤조니트릴

[1058] DMF (10 mL) 중 2,3-디플루오로-4-히드록시벤조니트릴 (1 당량, 1.94 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 K_2CO_3 (2 당량, 3.87 mmol)를 첨가한 후, 용액을 실온으로 가온되도록 하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 관심 알킬 할라이드 (1.5 당량, 2.90 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 EtOAc로 용리시키면서 정제하여 관심 4-알콕시-2,3-디플루오로벤조니트릴을 수득하였다.

[1059] 단계 (ii): 4-알콕시-3-플루오로-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[1060] 아세토니트릴 (10 mL) 중 4-알콕시-2,3-디플루오로벤조니트릴 (1 당량, 1.27 mmol)의 교반 용액에 피페라진 (5 당량, 0.545 g, 6.35 mmol)을 첨가한 후, 생성된 용액을 80℃에서 10-15시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가한 다음, 생성된 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 MeOH로 용리)를 통한 후속 정제로 목적 4-알콕시-3-플루오로-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴을 수득하였다.

[1061] 중간체 39



[1062]

[1063] 단계 (i): 4-브로모-3-플루오로-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[1064] 피페라진 (0.042 g, 0.481 mmol)을 DMSO (10 mL) 중 4-브로모-2,3-디플루오로벤조니트릴 (0.070 g, 0.321 mmol)의 교반 용액에 첨가한 후, 반응을 100℃에서 6시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가한 다음, 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 4-브로모-3-플루오로-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴을 백색 고체 (0.08 g, 87%)로서 수득하였다.

[1065] 단계 (ii): 3-플루오로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴

[1066] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 4-브로모-3-플루오로-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (0.08 g, 0.282 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (0.076 g, 0.422 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (0.096 g, 0.704 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.010 g, 0.014 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 3-플루오로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1067] 단계 (iii): tert-부틸 4-(6-시아노-2-플루오로-3-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[1068] CH_2Cl_2 (25 mL) 중 3-플루오로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴의 빙냉 용액에 Et_3N (0.10 mL, 0.705 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0℃에서 10분 동안 교반한 후, Boc-무수물 (0.092 g, 0.423 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 추가로 14시간 동안 계속되도록 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 15-20% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(6-시아노-2-플루오로-3-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트를 무색 검 (2 단계에 걸쳐 0.072 g, 71%)으로서 수득하였다.

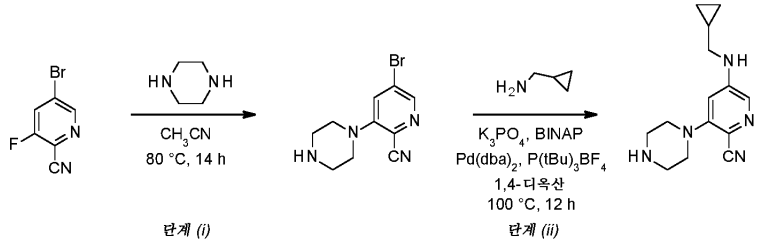
[1069] 단계 (iv): tert-부틸 4-(6-시아노-2-플루오로-3-이소부틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[1070] MeOH (20 mL) 중 tert-부틸 4-(6-시아노-2-플루오로-3-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (0.072 g, 0.20 mmol)의 교반 용액을 10% Pd/C (0.020 g) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 2시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 목적 화합물을 무색 검 (0.060 g, 78%)으로서 수득하였다.

[1071] 단계 (v): 3-플루오로-4-이소부틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드

[1072] tert-부틸 4-(6-시아노-2-플루오로-3-이소부틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (0.060 g, 0.166 mmol)를 0℃에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl (5 mL) 중에 용해시킨 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 3-플루오로-4-이소부틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 회백색 고체 (0.038 g, 53%)로서 수득하였다.

[1073] 중간체 40



[1074]

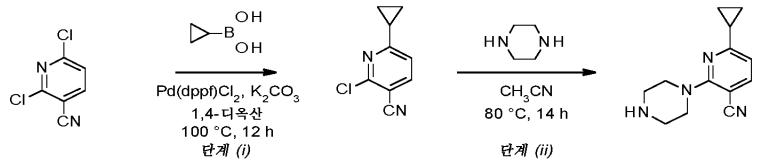
[1075] 단계 (i): 5-브로모-3-피페라진-1-일-피리딘-2-카르보니트릴

[1076] 아세토니트릴 (25 mL) 중 5-브로모-3-플루오로-피리딘-2-카르보니트릴 (1.00 g, 4.97 mmol)의 교반 용액에 피페라진 (2.14 g, 24.87 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 80℃로 14시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)하여 5-브로모-3-피페라진-1-일-피리딘-2-카르보니트릴을 점착성 액체 (0.81 g, 62%)로서 수득하였다.

[1077] 단계 (ii): 5-(시클로프로필메틸아미노)-3-피페라진-1-일-피리딘-2-카르보니트릴

[1078] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 5-브로모-3-피페라진-1-일-피리딘-2-카르보니트릴 (0.25 g, 0.936 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필메탄아민 (0.079 g, 1.123 mmol), 및 이어서 K_3PO_4(0.496 g, 2.34 mmol) 및 BINAP (0.023 g, 0.0374 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $P(tBu)_3.BF_4$ (0.011 g, 0.0374 mmol), 및 이어서 $Pd(dba)_2$ (0.027 g, 0.0468 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 25-30% EtOAc)하여 목적 화합물을 연황색 검 (0.22 g, 91%)으로서 수득하였다.

[1079] 중간체 41



[1080]

[1081] 단계 (i): 2-클로로-6-시클로프로필-피리딘-3-카르보니트릴

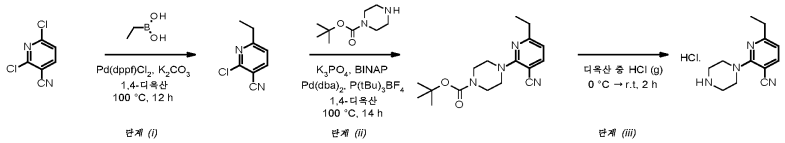
[1082] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 2,6-디클로로피리딘-3-카르보니트릴 (400 mg, 2.31 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필보론산 (218 mg, 2.54 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (798 mg, 5.78 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (85 mg, 0.116 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC 및 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20-30% EtOAc)하여 목적 2-클로로-6-시클로프로필-피리딘-3-카르보니트릴을 무색 검 (252 mg, 61%)으로서 수득하였다.

[1083] 단계 (ii): 6-시클로프로필-2-피페라진-1-일-피리딘-3-카르보니트릴

[1084] 아세토니트릴 (10 mL) 중 2-클로로-6-시클로프로필-피리딘-3-카르보니트릴 (250 mg, 1.40 mmol)의 교반 용액에 피페라진 (603 mg, 7.00 mmol)을 첨가한 후, 생성된 용액을 80℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가하고, 생성된 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH로 용리)를 통한 후속 정제로 6-시클로프로필-2-피페라진-1-일-피리딘-3-

카르보니트릴을 점성 액체 (297 mg, 93%)로서 수득하였다.

[1085] 중간체 42

[1086] 

[1087] 단계 (i): 2-클로로-6-에틸-피리딘-3-카르보니트릴

[1088] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2,6-디클로로피리딘-3-카르보니트릴 (0.25 g, 1.445 mmol)의 교반 용액에 에틸보론산 (0.117 g, 1.590 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (0.499 g, 3.613 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.053 g, 0.0723 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완전한 전환을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20-30% EtOAc)하여 2-클로로-6-에틸-피리딘-3-카르보니트릴을 무색 액체 (0.195 g, 80%)로서 수득하였다.

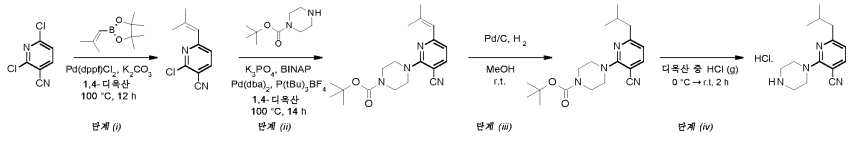
[1089] 단계 (ii): tert-부틸 4-(3-시아노-6-에틸-2-피리딜)피페라진-1-카르복실레이트

[1090] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-클로로-6-에틸-피리딘-3-카르보니트릴 (0.195 g, 1.170 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (0.262 g, 1.40 mmol), 및 이어서 K_3PO_4 (0.404 g, 2.93 mmol) 및 BINAP (0.029 g, 0.0468 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $P(tBu)_3.BF_4$ (0.014 g, 0.0468 mmol), 및 이어서 $Pd(dba)_2$ (0.034 g, 0.058 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 14시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 25-30% EtOAc)하여 목적 화합물을 연황색 액체 (0.125 g, 34%)로서 수득하였다.

[1091] 단계 (iii): 6-에틸-2-피페라진-1-일-피리딘-3-카르보니트릴 히드로클로라이드

[1092] tert-부틸 4-(3-시아노-6-에틸-2-피리딜)피페라진-1-카르복실레이트 (0.12 g, 0.379 mmol)를 0℃에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl (10 mL) 중에 용해시킨 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 6-에틸-2-피페라진-1-일-피리딘-3-카르보니트릴 히드로클로라이드를 회백색 고체 (0.08 g, 84%)로서 수득하였다.

[1093] 중간체 43

[1094] 

[1095] 단계 (i): 2-클로로-6-(2-메틸프로프-1-에닐)피리딘-3-카르보니트릴

[1096] 1,4-디옥산 (15 mL) 중 2,6-디클로로피리딘-3-카르보니트릴 (0.50 g, 2.89 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (0.578 g, 3.18 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (0.998 g, 7.225 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.106 g, 0.145 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20-30% EtOAc)하여 2-클로로-6-(2-메틸프로프-1-에닐)피리딘-3-카르보니트릴을 무색 검 (0.22 g, 40%)으로서 수득하였다.

[1097] 단계 (ii): tert-부틸 4-[3-시아노-6-(2-메틸프로프-1-에닐)-2-피리딜]피페라진-1-카르복실레이트

[1098] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-클로로-6-(2-메틸프로프-1-에닐)피리딘-3-카르보니트릴 (0.220 g, 1.14 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (0.319 g, 1.71 mmol), 및 이어서 K_3PO_4 (0.606 g, 2.86 mmol) 및 BINAP (0.071 g, 0.114 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $P(tBu)_3.BF_4$ (0.033 g, 0.114 mmol), 및 이어서 $Pd(dba)_2$ (0.033 g, 0.057 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 14시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20-30% EtOAc)하여 목적 화합물을 무색 검 (0.15 g, 38%)으로서 수득하였다.

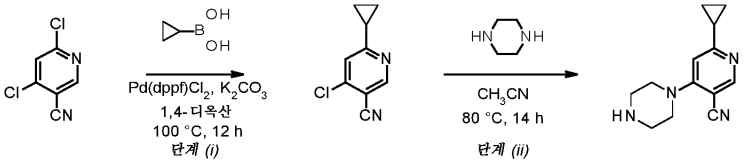
[1099] 단계 (iii): tert-부틸 4-(3-시아노-6-이소부틸-2-피리딜)피페라진-1-카르복실레이트

[1100] MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 4-[3-시아노-6-(2-메틸프로프-1-에닐)-2-피리딜]피페라진-1-카르복실레이트 (0.15 g, 0.434 mmol)의 교반 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 파르 수소화기를 사용하여 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 10% Pd/C (0.04 g) 상에서 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 예상 수소화 화합물을 무색의 점성 액체 (0.12 g, 80%)로서 수득하였다.

[1101] 단계 (iv): 6-이소부틸-2-피페라진-1-일-피리딘-3-카르보니트릴 히드로클로라이드

[1102] tert-부틸 4-(3-시아노-6-이소부틸-2-피리딜)피페라진-1-카르복실레이트 (0.12 g, 0.348 mmol)를 0℃에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl (10 mL) 중에 용해시킨 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 6-이소부틸-2-피페라진-1-일-피리딘-3-카르보니트릴 히드로클로라이드를 회백색 고체 (0.087 g, 89%)로서 수득하였다.

[1103] 중간체 44

[1104] 

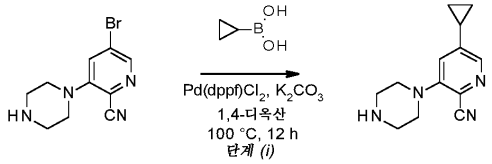
[1105] 단계 (i): 4-클로로-6-시클로프로필-피리딘-3-카르보니트릴

[1106] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 4,6-디클로로피리딘-3-카르보니트릴 (0.50 g, 2.89 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필보론산 (0.273 g, 3.18 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (0.998 g, 7.225 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.106 g, 0.145 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC 및 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20-30% EtOAc)하여 목적 4-클로로-6-시클로프로필-피리딘-3-카르보니트릴을 무색 고체 (0.175 g, 34%)로서 수득하였다.

[1107] 단계 (ii): 6-시클로프로필-4-피페라진-1-일-피리딘-3-카르보니트릴

[1108] 아세토니트릴 (10 mL) 중 4-클로로-6-시클로프로필-피리딘-3-카르보니트릴 (0.17 g, 0.952 mmol)의 교반 용액에 피페라진 (0.410 g, 4.76 mmol)을 첨가한 후, 생성된 용액을 80℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 2-4% MeOH로 용리)를 통한 후속 정제로 목적 6-시클로프로필-4-피페라진-1-일-피리딘-3-카르보니트릴을 점착성 액체 (0.18 g, 82%)로서 수득하였다.

[1109] 중간체 45

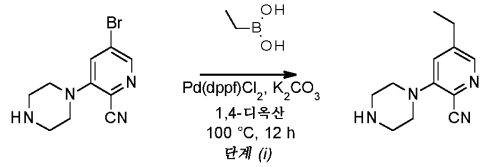


[1110]

[1111] 단계 (i): 5-시클로프로필-3-피페라진-1-일-피리딘-2-카르보니트릴

[1112] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 5-브로모-3-피페라진-1-일-피리딘-2-카르보니트릴 (300 mg, 1.12 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필보론산 (116 mg, 1.35 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (388 mg, 2.81 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (41 mg, 0.056 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC 및 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)하여 목적 5-시클로프로필-3-피페라진-1-일-피리딘-2-카르보니트릴을 무색 검 (155 mg, 60%)으로서 수득하였다.

[1113] 중간체 46

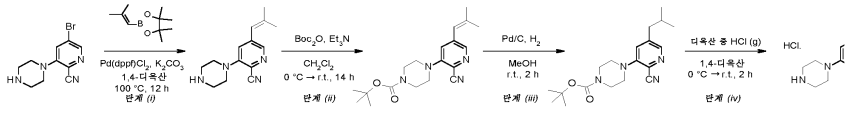


[1114]

[1115] 단계 (i): 5-에틸-3-피페라진-1-일-피리딘-2-카르보니트릴

[1116] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 5-브로모-3-피페라진-1-일-피리딘-2-카르보니트릴 (350 mg, 1.31 mmol)의 교반 용액에 에틸보론산 (116 mg, 1.57 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (453 mg, 3.28 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (48 mg, 0.066 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC 및 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)하여 5-에틸-3-피페라진-1-일-피리딘-2-카르보니트릴을 무색 검 (250 mg, 88%)으로서 수득하였다.

[1117] 중간체 47



[1118]

[1119] 단계 (i): 5-(2-메틸프로프-1-에닐)-3-피페라진-1-일-피리딘-2-카르보니트릴

[1120] 1,4-디옥산 (15 mL) 중 5-브로모-3-피페라진-1-일-피리딘-2-카르보니트릴 (0.30 g, 1.12 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (245 mg, 1.35 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (388 mg, 2.81 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (41 mg, 0.056 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 5-(2-메틸프로프-1-에닐)-3-피페라진-1-일-피리딘-2-카르보니트릴을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 그대로 후속 단계에서 사용하였다.

[1121] 단계 (ii): tert-부틸 4-[2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-에닐)-3-피리딜]피페라진-1-카르복실레이트

[1122] CH_2Cl_2 (10 mL) 중 5-(2-메틸프로프-1-에닐)-3-피페라진-1-일-피리딘-2-카르보니트릴의 빙냉 용액에 Et_3N (0.392 mL, 2.81 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0℃에서 10분 동안 교반한 후, Boc-무수물 (0.368 g, 1.68 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 추가로 14시간 동안 계속되도록 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출을 수행하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20-30% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-[2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-에닐)-3-피리딜]피페라진-1-카르복실레이트를 무색 검 (2 단계에 걸쳐 0.15 g, 39%)으로서 수득하였다.

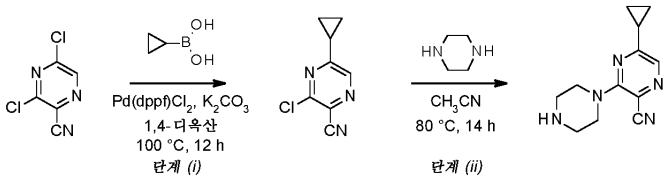
[1123] 단계 (iii): tert-부틸 4-(2-시아노-5-이소부틸-3-피리딜)피페라진-1-카르복실레이트

[1124] MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 4-[2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-에닐)-3-피리딜]피페라진-1-카르복실레이트 (0.15 g, 0.438 mmol)의 교반 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 파르 수소화기를 사용하여 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 10% Pd/C (0.04 g) 상에서 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 목적 화합물을 무색 검 (0.12 g, 83%)으로서 수득하였다.

[1125] 단계 (iv): 5-이소부틸-3-피페라진-1-일-피리딘-2-카르보니트릴 히드로클로라이드

[1126] tert-부틸 4-(2-시아노-5-이소부틸-3-피리딜)피페라진-1-카르복실레이트 (0.12 g, 0.348 mmol)를 0℃에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl (10 mL) 중에 용해시킨 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 목적 히드로클로라이드 염을 회백색 고체 (0.088 g, 90%)로서 수득하였다.

[1127] 중간체 48

[1128] 

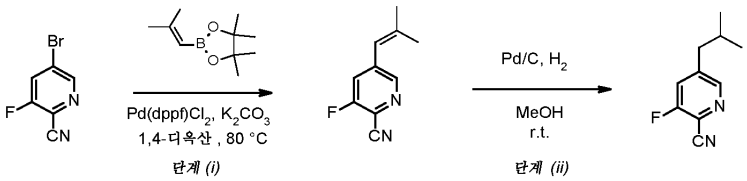
[1129] 단계 (i): 3-클로로-5-시클로프로필-피라진-2-카르보니트릴

[1130] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 3,5-디클로로피라진-2-카르보니트릴 (0.50 g, 2.87 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필보론산 (296 mg, 3.45 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (993 mg, 7.18 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (105 mg, 0.144 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC 및 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)하여 목적 3-클로로-5-시클로프로필-피라진-2-카르보니트릴을 무색 검 (310 mg, 60%)으로서 수득하였다.

[1131] 단계 (ii): 5-시클로프로필-3-피페라진-1-일-피라진-2-카르보니트릴

[1132] 아세토니트릴 (15 mL) 중 3-클로로-5-시클로프로필-피라진-2-카르보니트릴 (0.30 g, 1.67 mmol)의 교반 용액에 피페라진 (0.72 g, 8.35 mmol)을 첨가한 후, 생성된 용액을 80℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물을 첨가한 다음, 생성된 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 2-4% MeOH로 용리)를 통한 후속 정제로 목적 5-시클로프로필-3-피페라진-1-일-피라진-2-카르보니트릴을 점착성 액체 (0.30 g, 79%)로서 수득하였다.

[1133] 중간체 49

[1134] 

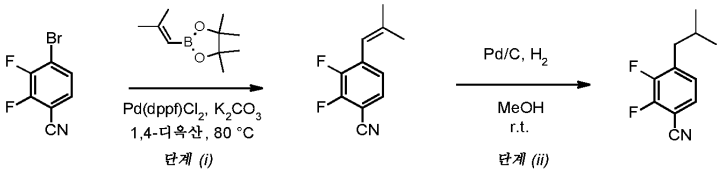
[1135] 단계 (i): 3-플루오로-5-(2-메틸프로프-1-에닐)피리딘-2-카르보니트릴

[1136] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 5-브로모-3-플루오로-피리딘-2-카르보니트릴 (500 mg, 2.49 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (544 mg, 2.99 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (860 mg, 6.22 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (182 mg, 0.249 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 6시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20-25% EtOAc)하여 3-플루오로-5-(2-메틸프로프-1-에닐)피리딘-2-카르보니트릴을 무색 검 (385 mg, 88%)으로서 수득하였다.

[1137] 단계 (ii): 3-플루오로-5-이소부틸-피리딘-2-카르보니트릴

[1138] MeOH (10 mL) 중 3-플루오로-5-(2-메틸프로프-1-에닐)피리딘-2-카르보니트릴 (300 mg, 1.70 mmol)의 교반 용액을 주위 온도에서 3시간 동안 파르 수소화기를 사용하여 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 10% Pd/C (0.050 g) 상에서 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 예상 수소화 화합물을 점성 액체 (270 mg, 89%)로서 수득하였다.

[1139] 중간체 50

[1140] 

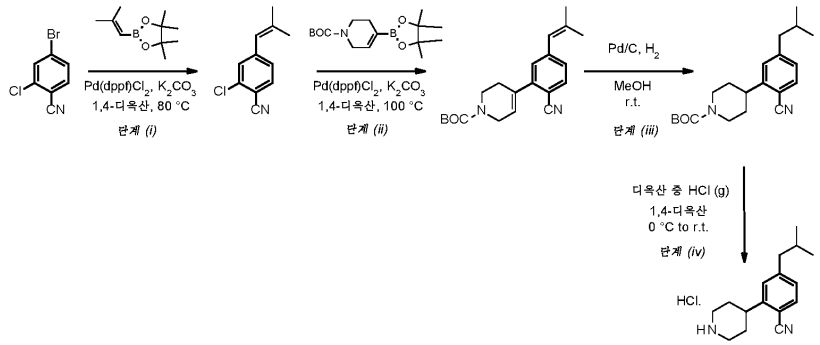
[1141] 단계 (i): 2,3-디플루오로-4-(2-메틸프로프-1-에닐)벤조니트릴

[1142] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 4-브로모-2,3-디플루오로-벤조니트릴 (200 mg, 0.917 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (200 mg, 1.10 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (317 mg, 2.29 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (67 mg, 0.092 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 6시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 15-20% EtOAc)하여 2,3-디플루오로-4-(2-메틸프로프-1-에닐)벤조니트릴을 무색 검 (160 mg, 90%)으로서 수득하였다.

[1143] 단계 (ii): 2,3-디플루오로-4-이소부틸-벤조니트릴

[1144] MeOH (5 mL) 중 2,3-디플루오로-4-(2-메틸프로프-1-에닐)벤조니트릴 (160 mg, 0.828 mmol)의 교반 용액을 주위 온도에서 3시간 동안 파르 수소화기를 사용하여 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 10% Pd/C (0.025 g) 상에서 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산 중 40-45% EtOAc)에 의해 정제하여 예상 수소화 화합물을 무색 검 (121 mg, 75%)으로서 수득하였다.

[1145] 중간체 51



[1146]

[1147] 단계 (i): 2-클로로-4-(2-메틸프로프-1-에닐)벤조니트릴

[1148] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 4-브로모-2-클로로-벤조니트릴 (1.00 g, 4.62 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (1.01 g, 5.54 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (1.60 g, 11.5 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (169 mg, 0.23 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 6시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 15-20% EtOAc)하여 2-클로로-4-(2-메틸프로프-1-에닐)벤조니트릴을 무색 검 (665 mg, 75%)으로서 수득하였다.

[1149] 단계 (ii): tert-부틸 4-[2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-에닐)페닐]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트

[1150] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-클로로-4-(2-메틸프로프-1-에닐)벤조니트릴 (300 mg, 1.57 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트 (581 mg, 1.88 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (541 mg, 3.91 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (115 mg, 0.16 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 진공 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 25-30% EtOAc)하여 tert-부틸 4-[2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-에닐)페닐]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트를 무색 검 (244 mg, 46%)으로서 수득하였다.

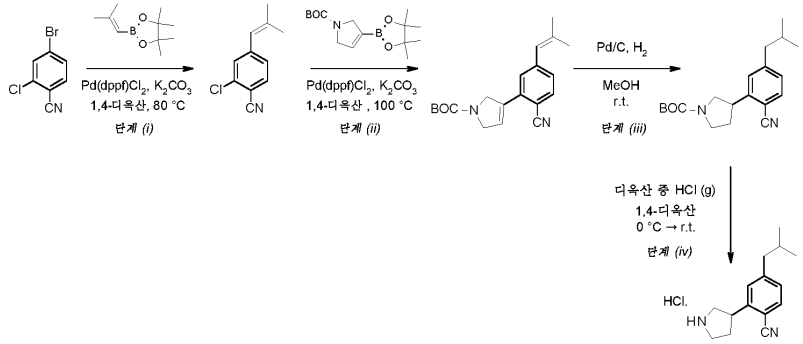
[1151] 단계 (iii): tert-부틸 4-(2-시아노-5-이소부틸-페닐)피페리딘-1-카르복실레이트

[1152] MeOH (5 mL) 중 tert-부틸 4-[2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-에닐)페닐]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트 (240 mg, 0.709 mmol)의 교반 용액을 10% Pd/C (0.045 g) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 3시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산 중 40-45% EtOAc)에 의해 정제하여 목적 수소화 화합물을 무색 검 (189 mg, 78%)으로서 수득하였다.

[1153] 단계 (iv): 4-이소부틸-2-(4-피페리딜)벤조니트릴 히드로클로라이드

[1154] tert-부틸 4-(2-시아노-5-이소부틸-페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (180 mg, 0.526 mmol)를 0℃에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl (3 mL) 중에 용해시킨 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 추가로 5시간 동안 교반을 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 추가로 헥산으로 연화처리하여 목적 히드로클로라이드 염을 회백색 고체 (132 mg, 90%)로서 수득하였다.

[1155] 중간체 52



[1156]

[1157] 단계 (i): 2-클로로-4-(2-메틸프로프-1-에닐)벤조니트릴

[1158] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 4-브로모-2-클로로-벤조니트릴 (1.00 g, 4.62 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (1.01 g, 5.54 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (1.60 g, 11.5 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (169 mg, 0.23 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 6시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 15-20% EtOAc)하여 2-클로로-4-(2-메틸프로프-1-에닐)벤조니트릴을 무색 검 (665 mg, 75%)으로서 수득하였다.

[1159] 단계 (ii): tert-부틸 3-[2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-에닐)페닐]-2,5-디히드로피롤-1-카르복실레이트

[1160] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-클로로-4-(2-메틸프로프-1-에닐)벤조니트릴 (200 mg, 1.04 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,5-디히드로피롤-1-카르복실레이트 (370 mg, 1.25 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (361 mg, 2.61 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (38 mg, 0.052 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 진공 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 25-30% EtOAc)하여 tert-부틸 3-[2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-에닐)페닐]-2,5-디히드로피롤-1-카르복실레이트를 무색 검 (190 mg, 56%)으로서 수득하였다.

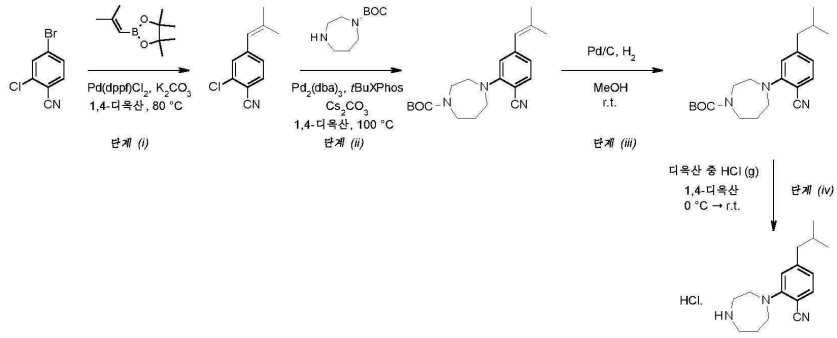
[1161] 단계 (iii): tert-부틸 3-(2-시아노-5-이소부틸-페닐)피롤리딘-1-카르복실레이트

[1162] MeOH (5 mL) 중 tert-부틸 3-[2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-에닐)페닐]-2,5-디히드로피롤-1-카르복실레이트 (190 mg, 0.586 mmol)의 교반 용액을 주위 온도에서 3시간 동안 파르 수소화기를 사용하여 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 10% Pd/C (0.025 g) 상에서 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산 중 40-45% EtOAc)에 의해 정제하여 목적 수소화 화합물을 무색 검 (143 mg, 74%)으로서 수득하였다.

[1163] 단계 (iv): 4-이소부틸-2-피롤리딘-3-일-벤조니트릴 히드로클로라이드

[1164] tert-부틸 3-(2-시아노-5-이소부틸-페닐)피롤리딘-1-카르복실레이트 (140 mg, 0.426 mmol)를 0℃에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl (2 mL) 중에 용해시킨 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 추가로 5시간 동안 교반을 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 헥산으로 추가로 연화처리하여 목적 히드로클로라이드 염을 수득하고, 이를 그대로 하기 알킬화 반응에 사용하였다 (102 mg, 90%).

[1165] 중간체 53



[1166]

[1167] 단계 (i): 2-클로로-4-(2-메틸프로프-1-에닐)벤조니트릴

[1168] 중간체 51 및 중간체 52의 단계 (i)에 언급된 기재된 프로토콜에 따라 합성하였다.

[1169] 단계 (ii): tert-부틸 4-[2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-에닐)페닐]-1,4-디아제판-1-카르복실레이트

[1170] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 2-클로로-4-(2-메틸프로프-1-에닐)벤조니트릴 (178 mg, 0.929 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (223 mg, 1.11 mmol), 및 이어서 Cs_2CO_3 (756 mg, 2.32 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링한 후, tBuXPhos (20 mg, 0.046 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (43 mg, 0.046 mmol)을 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응의 완전한 전환이 TLC에 의해 관찰될 때까지 반응물을 14시간 동안 100℃가 되게 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 35-40% EtOAc)하여 목적 치환된 니트릴을 무색 검 (135 mg, 41%)으로서 수득하였다.

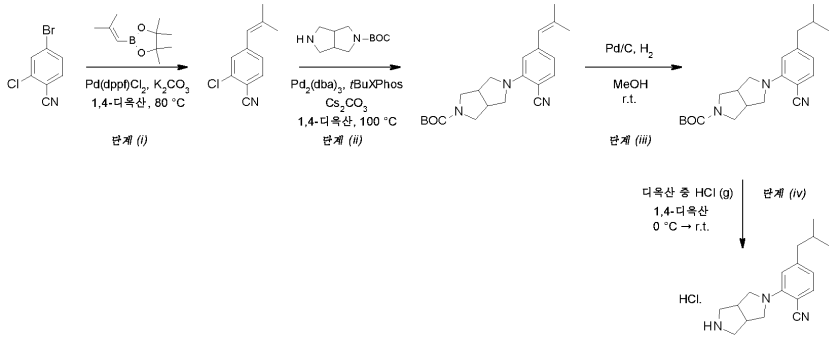
[1171] 단계 (iii): tert-부틸 4-(2-시아노-5-이소부틸-페닐)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트

[1172] MeOH (5 mL) 중 tert-부틸 4-[2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-에닐)페닐]-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (130 mg, 0.364 mmol)의 교반 용액을 10% Pd/C (30 mg) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 3시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산 중 40-45% EtOAc)에 의해 정제하여 목적 수소화 화합물을 무색 검 (102 mg, 78%)으로서 수득하였다.

[1173] 단계 (iv): 2-(1,4-디아제판-1-일)-4-이소부틸-벤조니트릴 히드로클로라이드

[1174] 1,4-디옥산 (1 mL) 중 tert-부틸 4-(2-시아노-5-이소부틸-페닐)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.279 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 디옥산 (2 mL) 중 HCl (g)을 첨가한 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 5시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 추가로 헥산으로 연화처리하여 목적 히드로클로라이드 염을 회백색 고체 (70 mg, 84%)로서 수득하였다.

[1175] 중간체 54



[1176]

[1177] 단계 (i): 2-클로로-4-(2-메틸프로프-1-에닐)벤조니트릴

[1178] 중간체 51 및 중간체 52의 단계 (i)에 언급된 기재된 프로토콜에 따라 합성하였다.

[1179] 단계 (ii): tert-부틸 2-[2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-에닐)페닐]-1,3,3a,4,6,6a-헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-5-카르복실레이트

[1180] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-클로로-4-(2-메틸프로프-1-에닐)벤조니트릴 (250 mg, 1.30 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 2,3,3a,4,6,6a-헥사히드로-1H-피롤로[3,4-c]피롤-5-카르복실레이트 (332 mg, 1.57 mmol), 및 이어서 Cs_2CO_3 (1.06 g, 3.26 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링한 후, tBuXPhos (28 mg, 0.065 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (60 mg, 0.065 mmol)을 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응의 완전한 전환이 TLC에 의해 관찰될 때까지 반응물을 14시간 동안 100℃가 되게 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 35-40% EtOAc)하여 예상 치환된 니트릴을 무색 검 (216 mg, 45%)으로서 수득하였다.

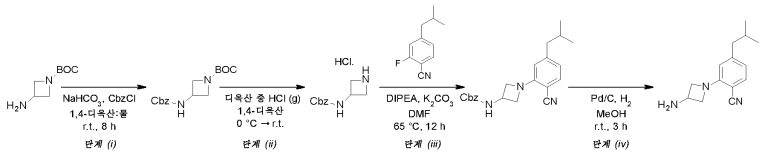
[1181] 단계 (iii): tert-부틸 2-(2-시아노-5-이소부틸-페닐)-1,3,3a,4,6,6a-헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-5-카르복실레이트

[1182] MeOH (5 mL) 중 tert-부틸 2-[2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-에닐)페닐]-1,3,3a,4,6,6a-헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-5-카르복실레이트 (198 mg, 0.539 mmol)의 교반 용액을 10% Pd/C (40 mg) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 3시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산 중 40-45% EtOAc)에 의해 정제하여 목적 수소화 화합물을 무색 검 (171 mg, 86%)으로서 수득하였다.

[1183] 단계 (iv): 2-(2,3,3a,4,6,6a-헥사히드로-1H-피롤로[3,4-c]피롤-5-일)-4-이소부틸-벤조니트릴 히드로클로라이드

[1184] 1,4-디옥산 (1 mL) 중 tert-부틸 2-(2-시아노-5-이소부틸-페닐)-1,3,3a,4,6,6a-헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-5-카르복실레이트 (170 mg, 0.46 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 디옥산 (2 mL) 중 HCl (g)을 첨가한 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 추가로 5시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 수득된 조 히드로클로라이드 염을 그대로 하기 반응에 사용하였다 (135 mg 조 물질).

[1185] 중간체 55

[1186] 

[1187] 단계 (i): tert-부틸 3-(벤질옥시카르보닐아미노)아제티딘-1-카르복실레이트

[1188] 0℃에서 1,4-디옥산:물 혼합물 (7:3, 10 mL) 중 tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트 (300 mg, 1.74 mmol)의 교반 용액에 $NaHCO_3$ (366 mg, 4.35 mmol), 및 이어서 톨루엔 중 50 wt% 벤질 클로로포르메이트 용액 (0.87 mL, 2.61 mmol)을 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 8시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 농축 건조시키고, EtOAc 및 물로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30-35% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(벤질옥시카르보닐아미노)아제티딘-1-카르복실레이트를 점착성 액체 (185 mg, 35%)로서 수득하였다.

[1189] 단계 (ii): 벤질 N-(아제티딘-3-일)카르바메이트 히드로클로라이드

[1190] 1,4-디옥산 (1 mL) 중 tert-부틸 3-(벤질옥시카르보닐아미노)아제티딘-1-카르복실레이트 (185 mg, 0.603 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 디옥산 (5 mL) 중 HCl (g)을 첨가한 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서

추가로 5시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 수득된 조 히드로클로라이드 염을 그대로 하기 반응에 사용하였다 (135 mg 조 물질).

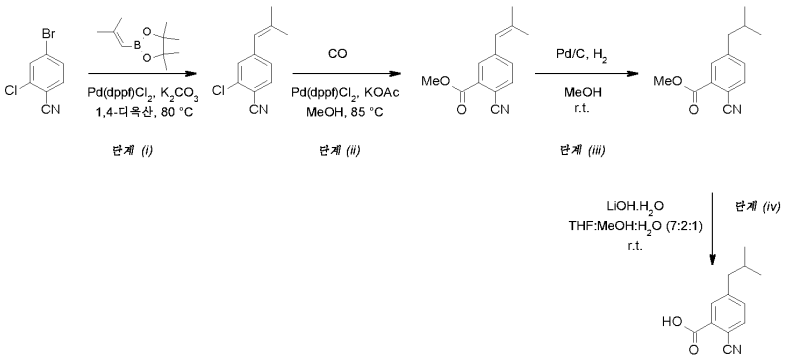
[1191] 단계 (iii): 벤질 N-[1-(2-시아노-5-이소부틸-페닐)아제티딘-3-일]카르바메이트

[1192] 실온에서 DMF (5 mL) 중 벤질 N-(아제티딘-3-일)카르바메이트 히드로클로라이드 (135 mg, 0.556 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.24 mL, 1.390 mmol) 및 K_2CO_3 (154 mg, 1.112 mmol)을 첨가하였다. 후속적으로, 2-플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (109 mg, 0.612 mmol)을 이 혼합물에 실온에서 첨가한 후, 반응물을 12시간 동안 65℃가 되게 하였다. 용액을 냉각시키고, 냉수를 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 유기 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 예상 니트릴을 점착성 액체 (2 단계에 걸쳐 100 mg, 46%)로서 수득하였다.

[1193] 단계 (iv): 2-(3-아미노아제티딘-1-일)-4-이소부틸-벤조니트릴

[1194] MeOH (5 mL) 중 벤질 N-[1-(2-시아노-5-이소부틸-페닐)아제티딘-3-일]카르바메이트 (100 mg, 0.275 mmol)의 교반 용액을 10% Pd/C (40 mg) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 3시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 목적 수소화 화합물을 무색 검 (51 mg, 80%)으로서 수득하고, 그대로 후속 반응 단계에서 사용하였다.

[1195] 중간체 56

[1196] 

[1197] 단계 (i): 2-클로로-4-(2-메틸프로프-1-에닐)벤조니트릴

[1198] 중간체 51 및 중간체 52의 단계 (i)에 언급된 기재된 프로토콜에 따라 합성하였다.

[1199] 단계 (ii): 메틸 2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-에닐)벤조에이트

[1200] MeOH (25 mL) 중 2-클로로-4-(2-메틸프로프-1-에닐)벤조니트릴 (3.50 g, 18.3 mmol)의 교반 용액에 아세트산칼륨 (4.48 g, 45.7 mmol), 및 이어서 $Pd(dppf)Cl_2$ (668 mg, 0.913 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링한 후, 반응물을 파르 장치를 사용하여 5 Kg/cm^2 CO 압력 하에 12시간 동안 85℃가 되게 하였다. 반응의 완전한 전환을 TLC 및 LC-MS를 통해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 1-2% MeOH)에 의해 정제하여 예상 메틸 에스테르를 점착성 액체 (983 mg, 25%)로서 수득하였다.

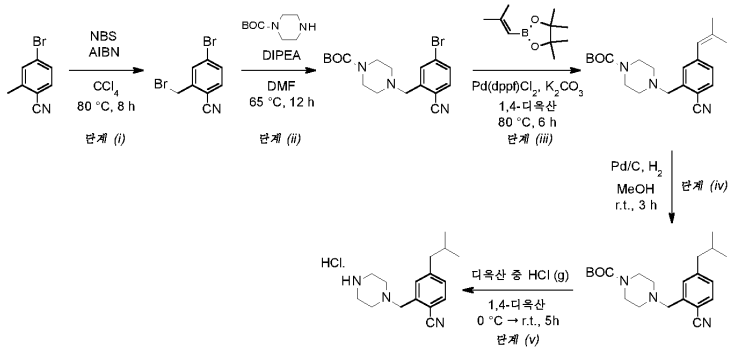
[1201] 단계 (iii): 메틸 2-시아노-5-이소부틸-벤조에이트

[1202] MeOH (5 mL) 중 메틸 2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-에닐)벤조에이트 (200 mg, 0.929 mmol)의 교반 용액을 10% Pd/C (40 mg) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 3시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 무색 검을 그대로 후속 단계에서 사용하였다 (168 mg, 83%).

[1203] 단계 (iv): 2-시아노-5-이소부틸-벤조산

[1204] THF:MeOH:H_2O (7:2:1, 10 mL) 중 메틸 2-시아노-5-이소부틸-벤조에이트 (165 mg, 0.759 mmol)의 빙냉 용액에 수산화리튬 1수화물 (48 mg, 1.14 mmol)을 첨가한 후, 용액을 실온에서 8시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC 및 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 물 및 에틸 아세테이트로 추출한 후, 수성 상을 1 M HCl로 중화시켰다. 카르복실산을 에틸 아세테이트로 추출한 후, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 관심 조 카르복실산을 무색 검 (122 mg, 79%)으로서 수득하였다.

[1205] 중간체 57



[1206]

[1207] 단계 (i): 4-브로모-2-(브로모메틸)벤조니트릴

[1208] CCl_4 (80 mL) 중 4-브로모-2-메틸-벤조니트릴 (8.00 g, 40.8 mmol)의 교반 용액에 NBS (7.99 g, 44.9 mmol), 및 이어서 AIBN (335 mg, 2.04 mmol)을 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 반응 혼합물을 80℃로 8시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉각시켰다. 냉수 및 에틸 아세테이트로 추출한 후, 합한 유기 층을 후속적으로 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 추가로 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20-30% EtOAc)에 의해 정제하여 목적 할라이드를 회백색 고체 (2.02 g, 18%)로서 수득하였다.

[1209] 단계 (ii): tert-부틸 4-[(5-브로모-2-시아노-페닐)메틸]피페라진-1-카르복실레이트

[1210] DMF (8 mL) 중 Boc-보호된 피페라진 (500 mg, 2.68 mmol)의 교반 용액에 4-브로모-2-(브로모메틸)벤조니트릴 (886 mg, 3.22 mmol), 및 이어서 DIPEA (1.17 mL, 6.71 mmol)를 첨가한 후, 반응을 65℃에서 12시간 동안 계속하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 확인함), 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-[(5-브로모-2-시아노-페닐)메틸]피페라진-1-카르복실레이트를 점착성 액체 (880 mg, 86%)로서 수득하였다.

[1211] 단계 (iii): tert-부틸 4-[[2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-에닐)페닐]메틸]피페라진-1-카르복실레이트

[1212] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 tert-부틸 4-[(5-브로모-2-시아노-페닐)메틸]피페라진-1-카르복실레이트 (850 mg, 2.24 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (448 mg, 2.46 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (772 mg, 5.59 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, Pd(dppf)Cl_2 (164 mg, 0.224 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 6시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 15-20% EtOAc)하여 tert-부틸 4-[[2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-에닐)페닐]메틸]피페라진-1-카르복실레이트를 무색 검 (740 mg, 93%)으로서 수득하였다.

[1213] 단계 (iv): tert-부틸 4-[(2-시아노-5-이소부틸-페닐)메틸]피페라진-1-카르복실레이트

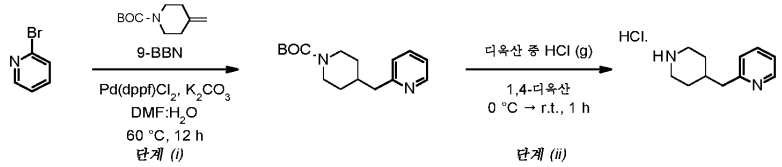
[1214] MeOH (20 mL) 중 tert-부틸 4-[[2-시아노-5-(2-메틸프로프-1-에닐)페닐]메틸]피페라진-1-카르복실레이트 (730 mg, 2.054 mmol)의 교반 용액을 주위 온도에서 3시간 동안 파르 수소화기를 사용하여 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에

10% Pd/C (80 mg) 상에서 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 수소화 화합물을 그대로 후속 단계에서 사용하였다 (무색 검, 650 mg, 89%).

[1215] 단계 (v): 4-이소부틸-2-(피페라진-1-일메틸)벤조니트릴 히드로클로라이드

[1216] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 4-[(2-시아노-5-이소부틸-페닐)메틸]피페라진-1-카르복실레이트 (550 mg, 1.54 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 디옥산 (10 mL) 중 HCl (g)을 첨가한 후, 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 5시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 수득된 조 히드로클로라이드 염을 그대로 하기 반응에 사용하였다 (450 mg 조 물질).

[1217] 중간체 58

[1218] 

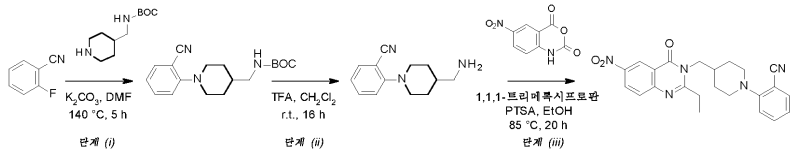
[1219] 단계 (i): tert-부틸 4-(2-피리딜메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1220] 0.5 M 9-BBN (15.2 mL, 7.60 mmol) 중 tert-부틸 4-메틸렌피페리딘-1-카르복실레이트 (1.50 g, 7.60 mmol)의 용액을 80℃에서 1시간 동안 교반한 후, DMF:H_2O (9:1, 10 mL) 중 2-브로모피리딘 (1.00 g, 6.33 mmol), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (258 mg, 0.316 mmol) 및 K_2CO_3 (1.14 g, 8.23 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC 및 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 겔 상에서 후속 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-20% EtOAc)하여 tert-부틸 4-(2-피리딜메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 무색 오일 (997 mg, 57%)로서 수득하였다.

[1221] 단계 (ii): 2-(4-피페리딜메틸)피리딘 히드로클로라이드

[1222] 0℃에서 디옥산 (10 mL) 중 4 M HCl (g) 중 tert-부틸 4-(2-피리딜메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (990 mg, 3.58 mmol)의 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 불활성 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시켜 예상 히드로클로라이드 염을 회백색 고체 (747 mg, 98%)로서 수득하였다.

[1223] 중간체 59

[1224] 

[1225] 단계 (i): tert-부틸 N-[[1-(2-시아노페닐)-4-피페리딜]메틸]카르바메이트

[1226] 건조 DMF (200 mL) 중 2-플루오로벤조니트릴 (10.0 g, 82.6 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 (피페리딘-4-일메틸)카르바메이트 (21.2 g, 99.1 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (22.8 g, 165.1 mmol)을 첨가한 후, 용액을 5시간 동안 140℃가 되게 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 (헥산 중 15-20% EtOAc) 상에서 후속 칼럼 크로마토그래피하여 tert-부틸 N-[[1-(2-시아노페닐)-4-피페리딜]메틸]카르바메이트를 무색 고체 (17.7 g, 68%)로서 수득하였다.

[1227] 단계 (ii): 2-[4-(아미노메틸)-1-피페리딜]벤조니트릴

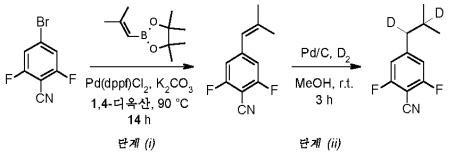
[1228] 무수 메틸렌 클로라이드 (300 mL) 중 tert-부틸 N-[[1-(2-시아노페닐)-4-피페리딜]메틸]카르바메이트 (13.6 g, 43.1 mmol)의 빙냉 용액에 트리플루오로아세트산 (4.95 mL, 64.7 mmol)을 조심스럽게 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 이 온도에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완전한

전환이 TLC에 의해 확인되었을 때, 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하여 반응 혼합물을 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 2-[4-(아미노메틸)-1-피페리딜]벤조니트릴을 연황색 액체 (7.98 g, 86%)로서 수득하였다.

[1229] 단계 (iii): 2-[4-[(2-에틸-6-니트로-4-옥소-퀴나졸린-3-일)메틸]-1-피페리딜]벤조니트릴

[1230] 무수 EtOH (10 mL) 중 2-[4-(아미노메틸)-1-피페리딜]벤조니트릴 (4.00 g, 18.6 mmol)의 교반 용액에 6-니트로-1H-3,1-벤족사진-2,4-디온 (3.87 g, 18.6 mmol) 및 PTSA (320 mg, 1.86 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 85℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 시점에, 1,1,1-트리메톡시프로판 (22.2 mL, 149.6 mmol)을 첨가하고, 교반을 85℃에서 추가로 18시간 동안 계속하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 결정됨), 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 생성된 침전물을 여과하여 2-[4-[(2-에틸-6-니트로-4-옥소-퀴나졸린-3-일)메틸]-1-피페리딜]벤조니트릴을 황색 고체 (4.19 g, 54%)로서 수득하였다.

[1231] 중간체 60

[1232] 

[1233] 본 발명의 다수의 화합물에 대한 중간체로서 사용된 중간체 60, 2,6-디플루오로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴, 중간체 10의 중수소화 유사체를 하기와 같이 제조하였다:

[1234] 단계 (i): 2,6-디플루오로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴

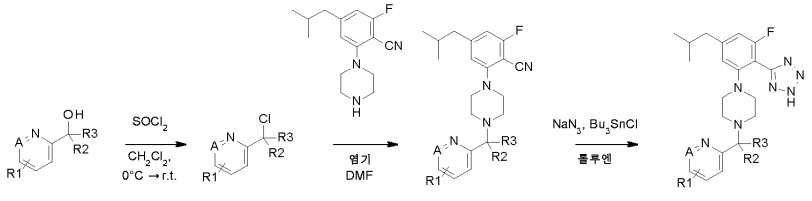
[1235] 1,4-디옥산 (75 mL) 중 4-브로모-2,6-디플루오로벤조니트릴 (5.0 g, 22.93 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (5.01 g, 27.52 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (7.92 g, 57.34 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.839 g, 1.147 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 90℃로 14시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 용해시키고, 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 이와 같이 수득된 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 15-20% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 2,6-디플루오로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴을 무색 검 (3.6 g, 81%)으로서 수득하였다.

[1236] 단계 (ii): 4-(1,2-디듀테리오-2-메틸-프로필)-2,6-디플루오로-벤조니트릴

[1237] MeOH (10 mL) 중 2,6-디플루오로-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴 (1 g, 5.18 mmol)의 교반 용액을 주위 온도에서 3시간 동안 파르 수소화기를 사용하여 2 Kg/cm^2 D_2 압력 하에 10% Pd/C (0.10 g) 상에서 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 증발시켰다. 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피에 의해 헥산 중 10-13% EtOAc를 사용하여 정제하여 4-(1,2-디듀테리오-2-메틸-프로필)-2,6-디플루오로-벤조니트릴을 연황색 액체 (0.92 g, 90%)로서 수득하였다.

[1238] 본 발명의 화합물의 제조를 위한 일반적 합성 방법

[1239] 방법 A:

[1240] 

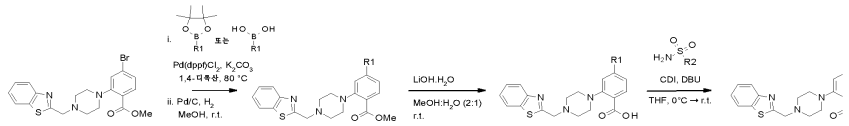
[1241] CH_2Cl_2 중 화합물 1 (1 당량)의 교반 용액에 0℃에서 $SOCl_2$ (2.5 당량)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응

물을 실온에 도달하도록 하고, 이 온도에서 1 내지 3시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 차가운 중탄산나트륨 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1242] 0℃에서 DMF 중 중간체 2 (1 당량)의 교반 용액에 DIPEA 또는 K_2CO_3 (2 내지 2.5 당량)를 첨가한 후, 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 관심 헤테로아릴 클로라이드 2 (1.2 당량)를 첨가하고, 반응을 실온에서 밤새 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 2-3%의 MeOH로 용리시키면서 정제하였다.

[1243] 톨루엔 중 니트릴 3 (1 당량), NaN_3 (5 내지 8 당량) 및 Bu_3SnCl (5 내지 8 당량)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 반응의 완결이 TLC에 의해 확인될 때까지 140℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 이와 같이 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰다. 유기 상을 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 4-5%의 MeOH로 예상 화합물을 용리시키면서 정제하였다.

[1244] 방법 B:

[1245] 

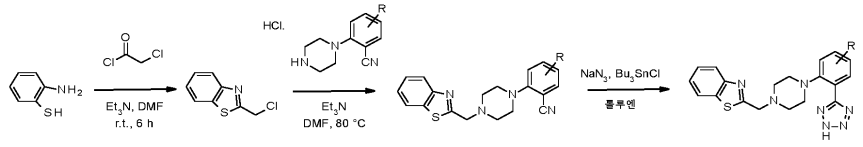
[1246] 1,4-디옥산 중 중간체 3 (1 당량)의 교반 용액에 관심 치환된 보론산 또는 보론산 피나콜 에스테르 (1.2 당량), 및 이어서 K_2CO_3 (2.5 당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.1 당량)를 첨가한 후, 반응의 완결이 TLC에 의해 관찰될 때까지 반응물을 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피하여 목적 화합물을 수득하였다.

[1247] 필요한 경우, MeOH 중 치환된 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)벤조에이트 (1 당량)의 용액을 주위 온도에서 파르 수소화기를 사용하여 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 10% Pd/C 상에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 층® 상에서 여과하고, 임의로 이어서 적절한 용매 (예를 들어, 디에틸 에테르) 중에서 연화처리하였다.

[1248] 수소화 후, MeOH:H_2O (2:1 비) 중 치환된 메틸 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)벤조에이트 (1 당량) 및 수산화리튬 1수화물 (2 당량)의 용액을 실온에서 교반하였다. TLC 및 LC-MS에 의해 결정 시 가수분해 반응이 완결된 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 유기 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 역세척하였다. 수성 상을 후속적으로 1 M 시트르산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 카르복실산을 수득하고, 이를 어떠한 정제도 없이 그대로 후속 단계에서 사용하였다.

[1249] THF 중 카르복실산 (1 당량)의 용액에 0℃에서 CDI (2 당량)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 15분 동안 교반되도록 하였다. 다음에, DBU (2 당량) 및 관심 치환된 술폰아미드 (1.2 당량)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 용액을 증발 건조시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 최종적으로, CH_2Cl2 중 MeOH의 혼합물을 사용하는 실리카 겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피는 예상 화합물의 단리를 가능하게 하였다.

[1250] 방법 C:

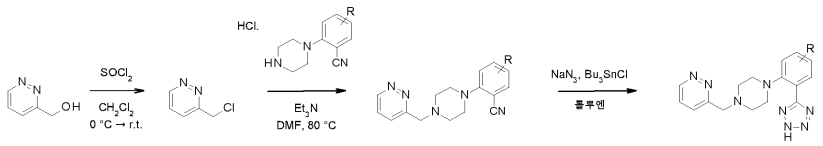
[1251] 

[1252] DMF (25 mL) 중 2-아미노벤젠티올 (1.0 g, 8.0 mmol) 및 Et_3N (3.32 mL, 24.0 mmol)의 용액을 0℃에서 교반하고, 이어서 2-클로로아세틸 클로라이드 (1.35 g, 12.0 mmol)를 조심스럽게 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 6시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸을 추가 정제 없이 하기 단계에서 사용하였다 (1.22 g, 조 물질).

[1253] 0℃에서 DMF 중 관심 치환된 니트릴 (1 당량)의 교반 용액에 트리에틸아민 (2.5-3 당량)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 후속적으로, 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (1.5 당량)을 첨가하고, 반응을 80℃에서 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1254] 톨루엔 중 중간체 (1 당량), NaN_3 (5 내지 8 당량) 및 Bu_3SnCl (5 내지 8 당량)을 함유하는 니트릴의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 150℃에서 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 이와 같이 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰다. 유기 층을 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1255] 방법 D:

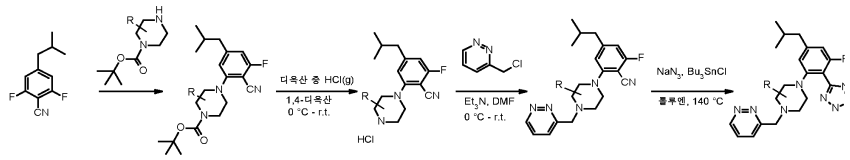
[1256] 

[1257] CH_2Cl_2 (300 mL) 중 3-(히드록시메틸)피리다진 (30 g, 272.72 mmol)의 교반 용액에 $SOCl_2$ (48.46 mL, 681.81 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 차가운 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 3-(클로로메틸)피리다진 (31 g, 88%)을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1258] 0℃에서 DMF 중 관심 치환된 니트릴 (1 당량)의 교반 용액에 트리에틸아민 (3 당량)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 후속적으로, 3-(클로로메틸)피리다진 (1.5 당량)을 첨가하고, 반응을 80℃에서 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1259] 톨루엔 중 중간체 (1 당량), NaN_3 (5 내지 8 당량) 및 Bu_3SnCl (5 내지 8 당량)을 함유하는 니트릴의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 150℃에서 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 이와 같이 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰다. 유기 층을 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1260] 방법 E:

[1261] 

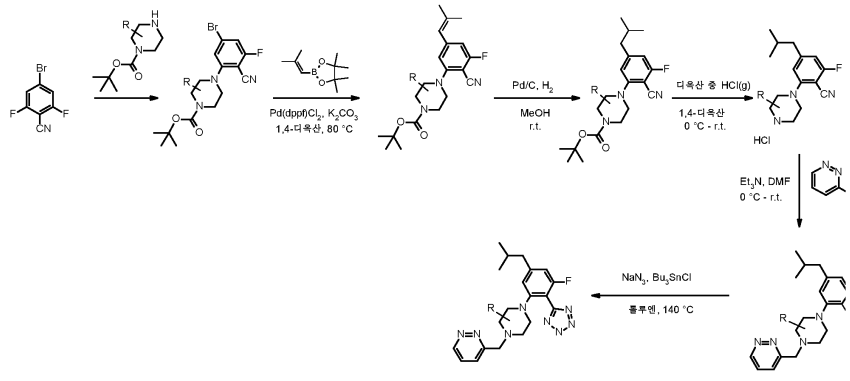
[1262] DMF 또는 DMSO 중 관심 치환된 피페라진 (1.1-1.2 당량)의 실온에서 교반 용액에 K_2CO_3 (3 당량) 또는 DIPEA (2.5 내지 3 당량)를 첨가하였다. 후속적으로, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (1 당량)을 이 혼합물에 실온에서 첨가한 후, 반응의 완결이 TLC에 의해 확인될 때까지 반응물을 80-100℃가 되게 하였다. 용액을 냉각시키고, 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 유기 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1263] 후속 단계에서, 단리된 SNAr 생성물 (1 당량)을 1,4-디옥산 중에 용해시키고, 여기에 디옥산 중 HCl (g)을 0℃에서 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 완전한 전환이 수득될 때까지 (TLC를 통함) 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 이어서 조 잔류물을 헥산으로 세척하였다. 조 화합물을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1264] 0℃에서 DMF 중 니트릴 (1 당량)의 교반 용액에 트리에틸아민 (3 내지 3.5 당량) 또는 K_2CO_3 (2 당량)을 적가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 후속적으로, 3-(클로로메틸)피리다진 (1.2 당량)을 첨가하고, 반응을 실온에서 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1265] 톨루엔 중 중간체 (1 당량), NaN_3 (5 내지 8 당량) 및 Bu_3SnCl (5 내지 8 당량)을 함유하는 니트릴의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140-150℃에서 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 이와 같이 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰다. 유기 층을 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1266] 방법 F:

[1267] 

[1268] DMF 또는 DMSO 중 관심 치환된 피페라진 (1.2 당량)의 실온에서 교반 용액에 K_2CO_3 또는 DIPEA (2.5-3 당량)를 첨가하였다. 후속적으로, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (1 당량)을 이 혼합물에 실온에서 첨가한 후, 반응의 완결이 TLC에 의해 확인될 때까지 반응물을 80-100℃가 되게 하였다. 용액을 냉각시키고, 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 유기 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1269] 1,4-디옥산 중 단리된 SNAr 생성물 (1 당량)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-

1,3,2-디옥사보롤란 (1.2 당량), 및 이어서 K_2CO_3 (2.5 당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, Pd(dppf)Cl_2 (0.1 당량)를 첨가한 후, TLC에 의해 반응의 완결이 관찰될 때까지 반응물을 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피하여 관심 화합물을 수득하였다.

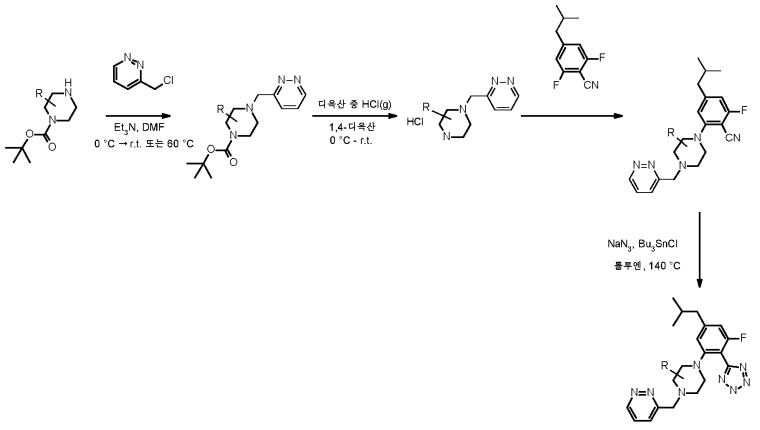
[1270] 스즈키 커플링 후에, 주위 온도에서 파르 수소화기를 사용하는 수소화를 수행하였다. 따라서, 스즈키 생성물 (1 당량)을 10% Pd/C의 존재 하에 MeOH 중에 용해시키면서, 반응물을 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 두었다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 예상 수소화 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 그대로 하기 탈보호에서 사용하였다.

[1271] 후속 단계에서, 단리된 화합물 (1 당량)을 1,4-디옥산 중에 용해시키고, 여기에 디옥산 중 HCl (g)을 0℃에서 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 완전한 전환이 수득될 때까지 (TLC를 통함) 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 이어서 조 잔류물을 헥산으로 세척하였다. 조 화합물을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1272] 0℃에서 DMF 중 탈보호된 화합물 (1 당량)의 교반 용액에 트리에틸아민 (3 내지 4 당량) 또는 DIPEA (2.5 내지 3 당량) 또는 Cs_2CO_3 (1.5 당량)을 적가한 후, 반응을 실온에서 10분 동안 계속하였다. 후속적으로, 3-(클로로메틸)피리다진 (1.2 당량)을 첨가하고, 반응을 실온에서 계속하거나 또는 60-80℃로 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1273] 최종 반응에서, 톨루엔 중 중간체 (1 당량), NaN_3 (5 내지 8 당량) 및 Bu_3SnCl (5 내지 8 당량)을 함유하는 니트릴의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 이와 같이 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰다. 유기 층을 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1274] 방법 G:



[1275]

[1276] 0℃에서 DMF 중 관심 치환된 피페라진 (1 당량)의 교반 용액에 트리에틸아민 또는 DIPEA (3 내지 4 당량)를 적가한 후, 반응을 실온에서 10분 동안 계속하였다. 후속적으로, 3-(클로로메틸)피리다진 (1.2 당량)을 첨가한 후, 반응을 계속하고, 전환을 진행하기 위해 필요한 경우에 60℃가 되게 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

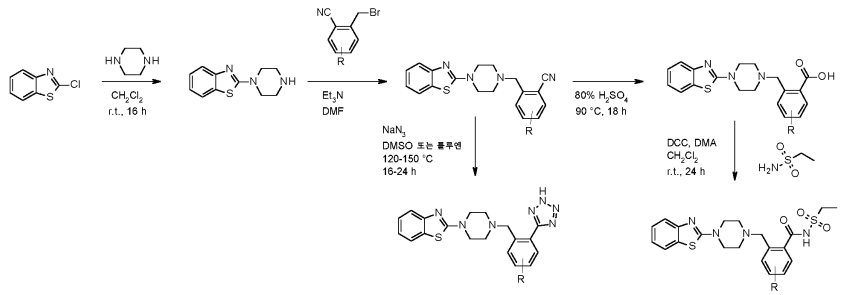
[1277] 알킬화 반응 후, 단리된 화합물 (1 당량)을 1,4-디옥산 중에 용해시키고, 여기에 디옥산 중 HCl (g)을 0℃에서

첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 완전한 전환이 수득될 때까지 (TLC를 통함) 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 이어서 조 잔류물을 헥산으로 세척하였다. 조 화합물을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1278] 단리된 화합물을 SNAr 반응에 사용하였다. 따라서, DMF 또는 DMSO 중 탈보호된 화합물 (1.0 당량)의 교반 용액에 실온에서 DIPEA 및/또는 K_2CO_3 (각각의 염기에 대해 2.5 당량)을 첨가하였다. 후속적으로, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (1.1 당량)을 이 혼합물에 실온에서 첨가한 후, 반응의 완결이 TLC에 의해 확인될 때까지 반응물을 60-80℃가 되게 하였다. 용액을 냉각시키고, 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 유기 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1279] 최종 단계에서, 톨루엔 중 중간체 (1 당량), NaN_3 (5 내지 8 당량) 및 Bu_3SnCl (5 내지 8 당량)을 함유하는 니트릴의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 이와 같이 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰다. 유기 층을 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1280] 방법 H:



[1281]

[1282] 건조 메틸렌 클로라이드 (20 mL) 중 2-클로로-1,3-벤조티아졸 (2.0 g, 11.80 mmol)의 용액에 피페라진 (6.1 g, 71.00 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 시간 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 목적 화합물 (2.5 g, 96%)을 무색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 직접 사용하였다.

[1283] 0℃에서 무수 DMF (10 mL) 중 2-피페라진-1-일-1,3-벤조티아졸 (100 mg, 0.45 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.132 mL, 0.95 mmol) 및 관심 치환된 2-(브로모메틸)벤조니트릴 (0.45 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온 또는 100℃에서 계속 교반하였다. TLC에 의해 결정 시 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 메틸렌 클로라이드 또는 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔의 칼럼 상에서 정제하였다.

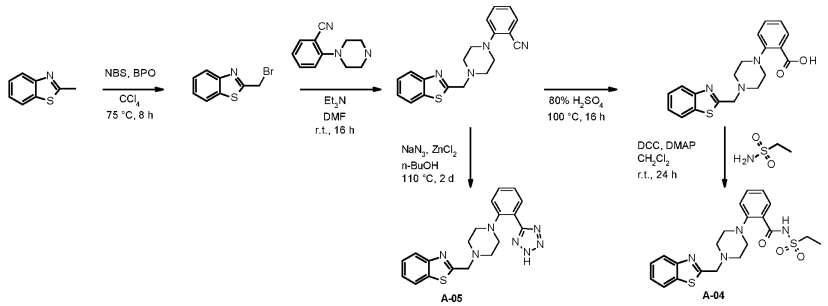
[1284] 80% 황산 (5 mL) 중 수득된 니트릴 (1.34 mmol)의 용액을 90℃에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, pH를 2 M 수성 수산화나트륨을 사용하여 ~5로 조정하였다. 수성 상을 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드 중 5-10% 메탄올)를 사용하여 정제하였다.

[1285] 실온에서 건조 메틸렌 클로라이드 (5 mL) 중 치환된 2-[[4-(1,3-벤조티아졸-2-일)피페라진-1-일]메틸]벤조산 (0.33 mmol)의 용액에 DCC (700 mg, 3.3 mmol), 및 이어서 DMAP (41 mg, 0.33 mmol) 및 에탄술폰아미드 (36 mg, 0.37 mmol)를 첨가한 후, 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이 시간 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기 층을 10% 수성 시트르산, 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 추가로 실리카 겔의 칼럼 상에서 헥산 중 EtOAc를 사용하여 정제하였다.

[1286] DMSO 또는 톨루엔 (2-5 mL) 중 치환된 2-[[4-(1,3-벤조티아졸-2-일)피페라진-1-일]메틸]벤조니트릴 (0.15

mmol)의 용액에 NaN_3 (79 mg, 1.22 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.33 mL, 1.22 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 16-24시간 동안 120-150℃가 되게 하였다. 이 시간 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기 층을 10% NaOH 용액으로 세척하고, 후속적으로 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시켰다. 수성 상을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 잔류 고체를 추가로 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 5-10%의 MeOH로 용리시키면서 정제하였다.

[1287] 방법 I:

[1288] 

[1289] 건조 사염화탄소 (4 mL) 중 2-메틸-1,3-벤조티아졸 (100 mg, 1.30 mmol)의 용액에 NBS (238 mg, 1.30 mmol), 벤조일 퍼옥시드 (62 mg, 0.20 mmol)를 첨가하고, 반응물을 75℃에서 8시간 동안 교반하였다. 이 시간 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 헤테로아릴 브로마이드를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 직접 사용하였다.

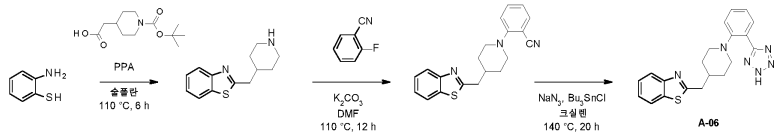
[1290] 2-(브로모메틸)벤조[d]티아졸 (82 mg, 0.4 mmol)을 0℃에서 건조 DMF (2.5 mL) 중 2-피페라진-1-일벤조니트릴 (100 mg, 0.4 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (130 mg, 0.13 mmol)과 함께 천천히 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 혼합물을 빙수에 붓고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류 고체를 수득하고, 이를 실리카 겔 (20% EtOAc /80% 헥산)의 칼럼 상에서 정제하였다 (무색 고체, 15 mg, 11%).

[1291] 80% H_2SO_4 (2.8 mL) 중 2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]벤조니트릴 (400 mg, 1.20 mmol)의 용액을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 다음에, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, pH를 2 M 수성 NaOH 용액을 사용하여 ~5로 조정하였다. 수성 상을 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 80% EtOAc /20% 헥산)하여 카르복실산 (250 mg, 59%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1292] 건조 메틸렌 클로라이드 (5 mL) 중 수득된 카르복실산 (100 mg, 0.2 mmol)의 용액에 DCC (580 mg, 2.8 mmol), 및 이어서 DMAP (345 mg, 2.8 mmol) 및 에탄술폰아미드 (24 mg, 0.24 mmol)를 첨가한 후, 현탁액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응이 TLC에 의해 완전한 전환을 나타낼 때, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기 층을 10% 수성 시트르산, 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류 고체를 실리카 겔 칼럼 (50% 에틸 아세테이트 /50% 헥산)에 의해 정제하여 2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-N-에틸술포닐-벤즈아미드 A-04 (20 mg, 22%)를 무색 고체로서 수득하였다.

[1293] n-부탄올 (3 mL) 중 2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]벤조니트릴 (100 mg, 0.20 mmol)의 용액에 NaN_3 (194 mg, 2.90 mmol) 및 촉매량의 $ZnCl_2$ (27 mg, 0.20 mmol)를 첨가한 후, 현탁액을 110℃에서 2일 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 10% 메탄올 /90% 메틸렌 클로라이드)하여 예상 테트라졸 A-05 (10 mg, 13%)를 무색 고체로서 수득하였다.

[1294] 방법 J:

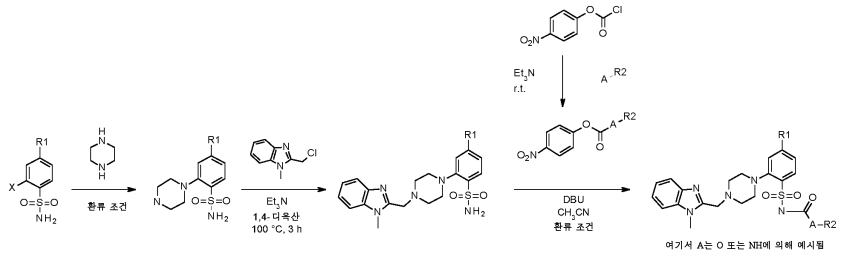
[1295] 

[1296] 술포란 (10 mL) 중 2-아미노벤젠티올 (0.5 g, 4.0 mmol)의 교반 용액에 피페리딘 유도체 (1.16 g, 4.8 mmol), 및 이어서 PPA (2.5 mL, 16.0 mmol)를 첨가한 후, 튜브를 밀봉하고, 생성된 혼합물을 110℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 10% NaOH 용액으로 염기성화시키고, CH_2Cl_2(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 EtOAc 20-30%로 용리시키면서 정제하여 2-(4-피페리딜메틸)-1,3-벤조티아졸을 무색 고체 (710 mg, 77%)로서 수득하였다.

[1297] DMF (20 mL) 중 2-(4-피페리딜메틸)-1,3-벤조티아졸 (700 mg, 3.0 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (1.25 g, 9.0 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 15분 동안 계속 교반하였다. 2-플루오로벤조니트릴 (0.55 g, 4.5 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 110℃에서 12시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산 중 40-50% EtOAc)에 의해 정제하여 목적 니트릴을 무색 고체 (405 mg, 40%)로서 수득하였다.

[1298] 밀봉된 튜브에서 크실렌 (5 mL) 중 니트릴 (70 mg, 0.21 mmol)의 교반 용액에 NaN_3 (100 mg, 1.7 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.45 mL, 1.7 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 140℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 이와 같이 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2(2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 조 화합물을 추가로 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 4-5%의 MeOH로 용리시키면서 정제하고, 이어서 디에틸 에테르로 연화처리하여 A-06을 무색 고체 (41 mg, 51%)로서 수득하였다.

[1299] 방법 K:

[1300] 

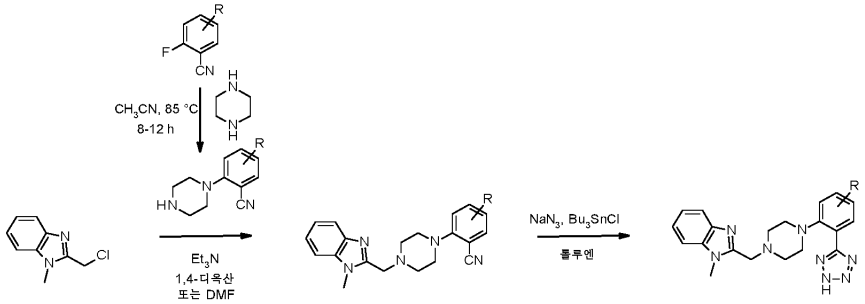
[1301] CH_3CN (10 mL) 중 관심 치환된 페닐술폰아미드 (2.65 mmol)의 교반 용액에 피페라진 (6.6 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 TLC에 의한 반응의 완결이 관찰될 때까지 80℃에서 환류시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에 증발시키고, 수득된 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-4% MeOH)에 의해 정제하여 SNAr 생성물을 수득하였다.

[1302] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 정제된 술폰아미드 (1.57 mmol)의 빙냉 용액에 트리에틸아민 (0.66 mL, 4.71 mmol), 및 이어서 2-(클로로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (0.425 g, 2.355 mmol)을 첨가하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링하면서 반응 혼합물을 100℃에서 교반하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 잔류 고체를 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산 중 45-50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 알킬화 피페라진 유도체를 수득하였다.

[1303] CH_2Cl_2 또는 CH_3CN (20 mL) 중 (4-니트로페닐) 클로로포르메이트 (0.5 g, 2.48 mmol)의 빙냉 용액에 선택된 1급 알콜 또는 아민 (4.975 mmol), 이어서 트리에틸아민 또는 DIPEA (6.2 mmol)를 첨가하였다. 반응의 완결이 TLC에 의해 관찰될 때까지 생성된 용액을 실온에서 교반하였다. 다음에, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켜 예상 생성물을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 그대로 후속 단계에서 사용하였다.

[1304] CH_3CN (5 mL) 중 알킬화 술폰아미드 (0.25 mmol)의 교반 용액에 선택된 카르바메이트 또는 카르보네이트 (0.375 mmol), 및 이어서 DBU (57 mg, 0.375 mmol)를 첨가하였다. TLC에 의한 반응의 완결에 도달할 때까지 생성된 용액을 환류시켰다. 다음에, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1305] 방법 L:

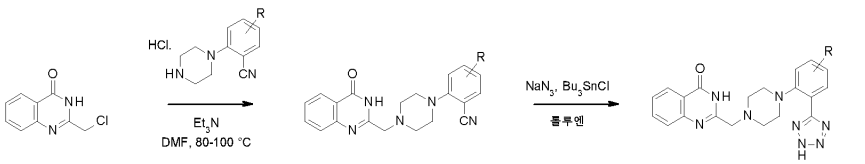
[1306] 

[1307] 0℃에서 아세토니트릴 중 치환된 2-플루오로벤조니트릴 (1 당량)의 교반 용액에 피페라진 (5 당량)을 첨가한 후, 생성된 용액을 85℃에서 8-12시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시키고, 물을 첨가하고, 이어서 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1308] 1,4-디옥산 또는 DMF 중 치환된 2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (1.0 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민 (3.0 mmol)을 실온에서 첨가하고, 이어서 10분 후에 2-(클로로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (1.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온 또는 100℃에서 4-6시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 잔류 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 MeOH로 용리시키면서 정제하여 예상 화합물을 수득하였다.

[1309] 톨루엔 중 니트릴 함유 중간체 (1 당량), NaN_3 (8 당량) 및 Bu_3SnCl (8 당량)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 150℃에서 18-24시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 이와 같이 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰다. 유기 층을 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 연화처리 또는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1310] 방법 M:

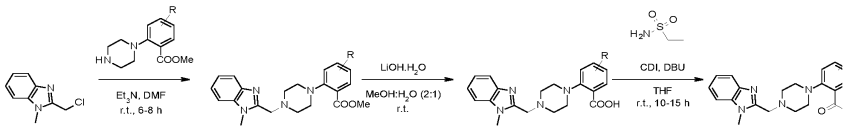
[1311] 

[1312] DMF 중 관심 치환된 2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (1 당량)의 교반 용액에 트리에틸아민 (2.5-3 당량)을 실온에서 첨가하고, 이어서 10분 후에 2-(클로로메틸)퀴나졸린-4-(3H)-온 (1.2-1.5 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온 또는 80-100℃에서 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서

건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 잔류 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1313] 톨루엔 중 중간체 (1 당량), NaN_3 (5 내지 8 당량) 및 Bu_3SnCl (5 내지 8 당량)을 함유하는 니트릴의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14-24시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 이와 같이 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰다. 유기 층을 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 연화 처리 또는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1314] 방법 N:

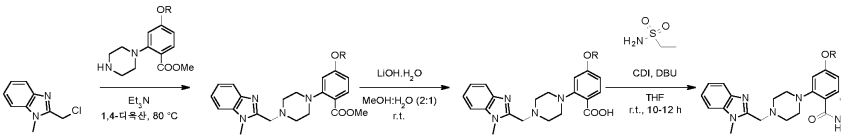
[1315] 

[1316] DMF (20 mL) 중 중간체 12 (1.58 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (0.66 mL, 4.76 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 이어서 10분 후에 2-(클로로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (0.32 g, 1.74 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 6-8시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20-30% EtOAc)에 의해 추가로 정제하여 예상 친핵성 치환 생성물을 수득하였다.

[1317] MeOH:H_2O (2:1) 중 수득된 에스테르 (0.52 mmol) 및 수산화리튬 1수화물 (25 mg, 1.04 mmol)의 용액을 실온에서 교반하였다. 반응의 완결을 TLC 및 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류 고체를 물로 희석하였다. 에틸 아세테이트로 추출한 후, 수성 상을 시트르산으로 중화시켰다. 카르복실산을 에틸 아세테이트로 추출한 후, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 관심 조 카르복실산을 수득하였다. 산을 추가 정제 없이 그대로 후속 단계에서 사용하였다.

[1318] 0℃에서 무수 THF (10 mL) 중 치환된 2-(4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산 (0.42 mmol)의 용액에 CDI (139 mg, 0.85 mmol), 및 이어서 DBU (0.13 mL, 0.85 mmol) 및 에탄술폰아미드 (46 mg, 0.47 mmol)를 첨가한 후, 용액을 실온에서 10-15시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 결정 시 반응이 완결된 후, 혼합물을 증발 건조시켰다. 수득된 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 고체를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-5% MeOH)에 의해 추가로 정제하였다.

[1319] 방법 O:

[1320] 

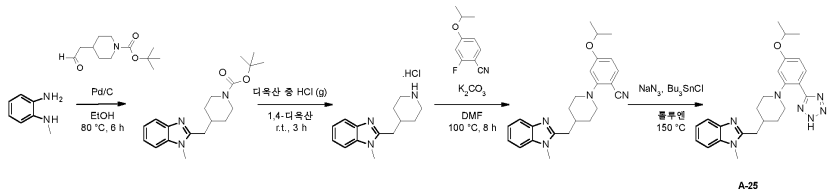
[1321] 1,4-디옥산 (30 mL) 중 중간체 13 (1.79 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (0.62 mL, 4.49 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 이어서 10분 후에 2-(클로로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (0.39 g, 2.15 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하였다.

[1322] 반응의 완결이 TLC 및 LC-MS에 의해 확인될 때까지 MeOH:H_2O (2:1) 중 수득된 에스테르 (0.88 mmol) 및 수산화리튬 1수화물 (42 mg, 1.75 mmol)의 용액을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류 고체를 물로 희석하였다. 에틸 아세테이트로 추출한 후, 수성 상을 시트르산으로 중화

시켰다. 카르복실산을 에틸 아세테이트로 추출한 후, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 관심 조 화합물을 수득하였다. 산을 추가 정제 없이 그대로 후속 단계에서 사용하였다.

[1323] 0℃에서 무수 THF (5 mL) 중 4-알콕시-2-(4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산 (0.24 mmol)의 용액에 CDI (79 mg, 0.49 mmol), 및 이어서 DBU (0.074 mL, 0.49 mmol) 및 에탄술폰아미드 (32 mg, 0.29 mmol)를 첨가한 후, 용액을 실온에서 교반하였다. TLC에 의해 결정 시 반응이 완결된 후, 혼합물을 증발 건조시켰다. 수득된 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 고체를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-10% MeOH)에 의해 추가로 정제하였다.

[1324] 방법 P:

[1325] 

A-25

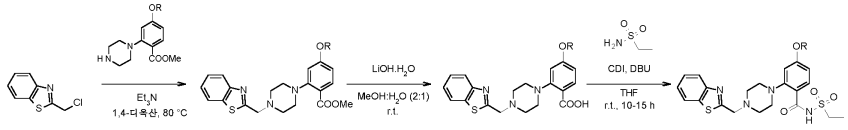
[1326] EtOH (30 mL) 중 N-2-메틸벤젠-1,2-디아민 (0.5 g, 4.09 mmol) 및 tert-부틸 4-(2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.93 g, 4.09 mmol)의 교반 용액에 Pd/C (100 mg)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 증발 건조시켰다. 물을 수득된 잔류물에 첨가하고, 이어서 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 혼합물을 수득하고, 이를 추가로 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산 중 35-45% EtOAc)를 통해 정제하여 목적 스캐폴드를 연황색 고체 (0.62 g, 46%)로서 수득하였다.

[1327] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.5 g, 1.52 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 디옥산 (20 mL) 중 HCl (g)의 용액을 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 용액을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시키고, 후속적으로 헥산으로 세척하여 조 히드로클로라이드 염을 수득하고, 이를 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다 (0.36 g 조 물질).

[1328] DMF (10 mL) 중 1-메틸-2-(피페리딘-4-일메틸)-1H-벤조[d]이미다졸 히드로클로라이드 (100 mg, 0.38 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (156 mg, 1.12 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 계속 교반하였다. 2-플루오로-4-이소프로폭시벤조니트릴 (80 mg, 0.45 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 100℃에서 8시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 목적 니트릴을 회백색 고체 (90 mg, 61%)로서 수득하였다.

[1329] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (5 mL) 중 니트릴 (85 mg, 0.22 mmol), NaN_3 (114 mg, 1.75 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.44 mL, 1.75 mmol)의 용액을 150℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류 고체를 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 이와 같이 수득된 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 5-6%의 MeOH로 용리시키면서 추가로 정제하여 A-25를 회백색 고체 (7 mg, 7%)로서 수득하였다.

[1330] 방법 Q:

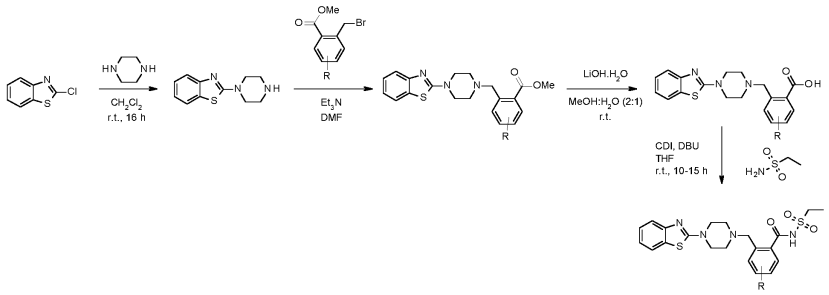
[1331] 

[1332] 1,4-디옥산 (30 ml) 중 중간체 13 (1.79 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (0.62 ml, 4.49 mmol)을 0℃에서 첨가한 후, 10분 후에 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.39 g, 2.15 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하였다.

[1333] 반응의 완결이 TLC 및 LC-MS에 의해 확인될 때까지 MeOH:H_2O (2:1) 중 수득된 에스테르 (0.70 mmol) 및 수산화리튬 1수화물 (34 mg, 1.41 mmol)의 용액을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 물을 잔류 고체에 첨가하였다. 에틸 아세테이트로 추출한 후, 수성 상을 시트르산으로 중화시켰다. 카르복실산을 에틸 아세테이트로 추출한 후, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 관심 조 화합물을 수득하였다. 산을 추가 정제 없이 그대로 후속 단계에서 사용하였다.

[1334] 0℃에서 무수 THF (8 mL) 중 4-알콕시-2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)벤조산 (0.36 mmol)의 용액에 CDI (118 mg, 0.73 mmol), 및 이어서 DBU (0.10 mL, 0.73 mmol) 및 에탄술폰아미드 (48 mg, 0.43 mmol)를 첨가한 후, 용액을 실온에서 교반하였다. TLC에 의해 결정 시 반응이 완결된 후, 혼합물을 증발 건조시켰다. 물을 수득된 잔류물에 첨가하고, 이어서 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 고체를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-10% MeOH)에 의해 추가로 정제하였다.

[1335] 방법 R:

[1336] 

[1337] 건조 메틸렌 클로라이드 (20 mL) 중 2-클로로-1,3-벤조티아졸 (2.0 g, 11.80 mmol)의 용액에 피페라진 (6.1 g, 71.00 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 시간 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 목적 화합물 (2.5 g, 96%)을 무색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 직접 사용하였다.

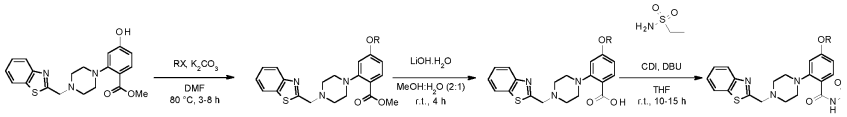
[1338] 0℃에서 무수 DMF (30 mL) 중 2-피페라진-1-일-1,3-벤조티아졸 (0.23 g, 1.04 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.36 mL, 2.70 mmol) 및 관심 치환된 메틸 2-(브로모메틸)벤조에이트 (0.90 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 실온 또는 100℃에서 계속 교반하였다. TLC에 의해 결정 시 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔의 칼럼 (CH_2Cl_2 중 2-5% MeOH) 상에서 정제하였다.

[1339] 반응의 완결이 TLC 및 LC-MS에 의해 확인될 때까지 MeOH:H_2O (2:1) 중 수득된 에스테르 (0.35 mmol) 및 수산화리튬 1수화물 (17 mg, 0.70 mmol)의 용액을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 물을 잔류 고체에 첨가하였다. 에틸 아세테이트로 추출한 후, 수성 상을 시트르산으로 중화시켰다. 카르복실산을 에틸 아세테이트로 추출한 후, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진

공 하에 농축시켜 관심 조 화합물을 수득하였다. 산을 추가 정제 없이 그대로 후속 단계에서 사용하였다.

[1340] 0℃에서 건조 THF (5 mL) 중 치환된 2-((4-(벤조[d]티아졸-2-일)피페라진-1-일)메틸)벤조산 (0.24 mmol)의 용액에 CDI (79 mg, 0.48 mmol), 및 이어서 DBU (0.07 mL, 0.48 mmol) 및 에탄술폰아미드 (32 mg, 0.29 mmol)를 첨가한 후, 용액을 실온에서 10-15시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 결정 시 반응이 완결된 후, 혼합물을 증발 건조시켰다. 물을 수득된 잔류물에 첨가하고, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 조 고체를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-10% MeOH)에 의해 추가로 정제하였다.

[1341] 방법 S:

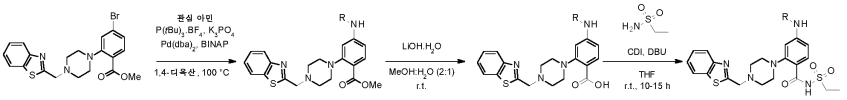
[1342] 

[1343] DMF (10 mL) 중 메틸 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-히드록시벤조에이트 (200 mg, 0.52 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 K_2CO_3 (144 mg, 1.04 mmol)을 첨가한 후, 용액을 실온으로 가온되도록 하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 관심 알킬 할라이드 (0.78 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 80℃가 되게 하고, 이 온도에서 3-8시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 EtOAc로 용리시키면서 정제하여 메틸 4-알콕시-2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)벤조에이트를 수득하였다.

[1344] MeOH:H_2O (2:1) 중 수득된 에스테르 (0.38 mmol) 및 수산화리튬 1수화물 (18 mg, 0.75 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC 및 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류 고체를 물로 희석하였다. 에틸 아세테이트로 추출한 후, 수성 상을 시트르산으로 중화시켰다. 카르복실산을 에틸 아세테이트로 추출한 후, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 관심 조 카르복실산을 수득하였다. 산을 추가 정제 없이 그대로 후속 단계에서 사용하였다.

[1345] 0℃에서 무수 THF (10 mL) 중 치환된 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)벤조산 (0.31 mmol)의 용액에 CDI (101 mg, 0.63 mmol), 및 이어서 DBU (0.095 mL, 0.63 mmol) 및 에탄술폰아미드 (41 mg, 0.38 mmol)를 첨가한 후, 용액을 실온에서 10-15시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 결정 시 반응이 완결된 후, 혼합물을 증발 건조시켰다. 물을 수득된 잔류물에 첨가하고, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 고체를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-10% MeOH)에 의해 추가로 정제하였다.

[1346] 방법 T:

[1347] 

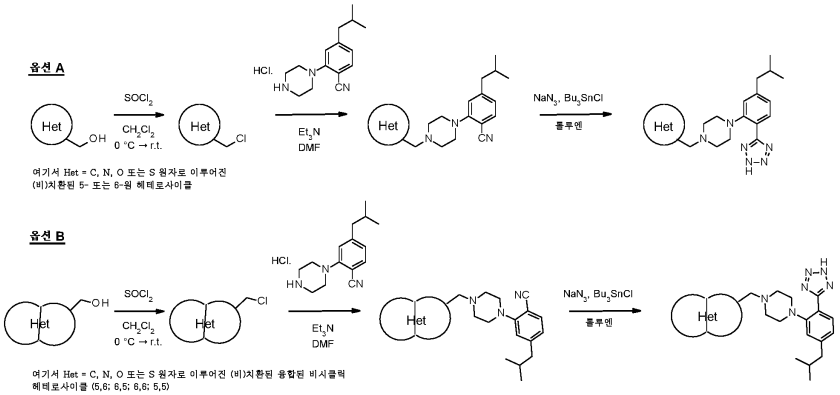
[1348] 1,4-디옥산 중 중간체 3 (1 당량)의 교반 용액에 치환된 관심 아민 (1.5 당량), 및 이어서 K_3PO_4 (2 당량) 및 $P(tBu)_3.BF_4$ (1 당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dba)_2$ (0.1 당량) 및 BINAP (0.2 당량)를 첨가한 후, 반응의 완결이 TLC에 의해 관찰될 때까지 반응물을 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피하여 목적 화합물을 수득하였다.

[1349] 부흐발트 커플링 후, MeOH:H_2O (2:1 비) 중 치환된 메틸 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)벤조에이트 (1 당량) 및 수산화리튬 1수화물 (2 당량)의 용액을 실온에서 교반하였다. TLC 및 LC-MS에 의해 결정 시 가

수분해 반응이 완결된 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 물을 유기 잔류물에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 역세척하였다. 수성 상을 후속적으로 1 M 시트르산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 카르복실산을 수득하고, 이를 어떠한 정제도 없이 그대로 후속 단계에서 사용하였다.

[1350] THF 중 카르복실산 (1 당량)의 용액에 0℃에서 CDI (2 당량)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 15분 동안 교반되도록 하였다. 다음에, DBU (2 당량) 및 에탄술폰아미드 (1.2 당량)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 유지하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 용액을 증발 건조시키고, 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 최종적으로, CH_2Cl2 중 MeOH의 혼합물을 사용하는 실리카 겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피는 예상 화합물의 단리를 가능하게 하였다.

[1351] 방법 U:

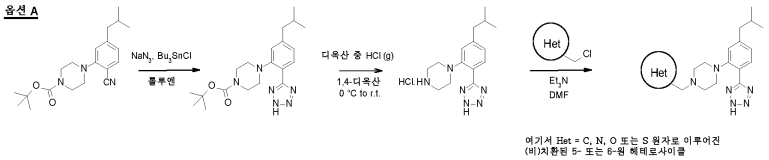
[1352] 

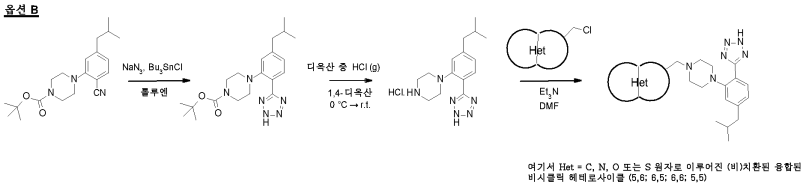
[1353] CH_2Cl_2 중 3-(히드록시메틸) 헤테로사이클 (1 당량)의 교반 용액에 $SOCl_2$ (2 당량)를 0℃에서 첨가하고, 반응물을 1 내지 3시간 동안 교반되도록 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 차가운 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 3-(클로로메틸) 헤테로사이클을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1354] 0℃에서 DMF 중 중간체 1 (1 당량)의 교반 용액에 트리에틸아민 (3-4 당량)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 후속적으로, 3-(클로로메틸) 헤테로사이클 (1.2 당량)을 첨가하고, 반응을 실온에서 계속하거나 또는 60-80℃로 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1355] 톨루엔 중 니트릴 함유 중간체 (1 당량), NaN_3 (8 당량) 및 Bu_3SnCl (8 당량)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140-150℃에서 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 이와 같이 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰다. 유기 층을 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다.

[1356] 방법 V:





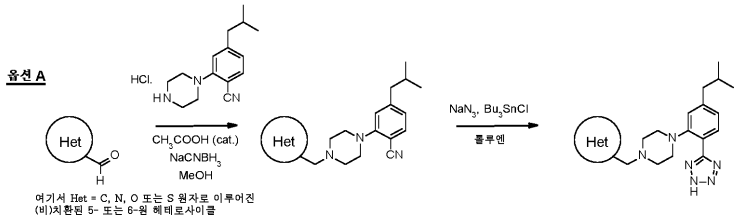
[1357]

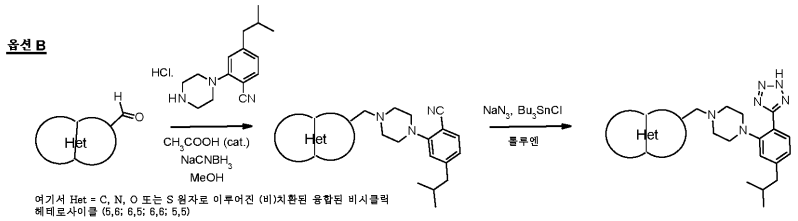
[1358] 톨루엔 중 Boc-보호된 4-이소부틸-2-피페라진-1-일벤조니트릴 (1 당량), NaN_3 (8 당량) 및 Bu_3SnCl (8 당량)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140-150℃에서 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 이와 같이 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰다. 유기 층을 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다.

[1359] 1,4-디옥산 중 Boc-보호된 테트라졸 (1 당량)의 교반 용액에 0℃에서 디옥산 중 과량의 HCl (g)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 완전한 전환이 TLC에 의해 확인될 때까지 실온에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시킨 다음, 적절한 용매 (예를 들어, 헥산) 중에서 연화처리하였다. 수득된 조 고체를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1360] 0℃에서 DMF 중 히드로클로라이드 염 (1 당량)을 함유하는 테트라졸의 교반 용액에 트리에틸아민 (3-4 당량)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 후속적으로, 3-(클로로메틸) 헤테로사이클 (1.2 당량)을 첨가하고, 반응을 실온에서 계속하거나 또는 60-80℃로 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1361] 방법 W:



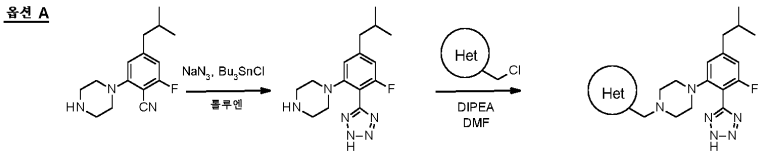


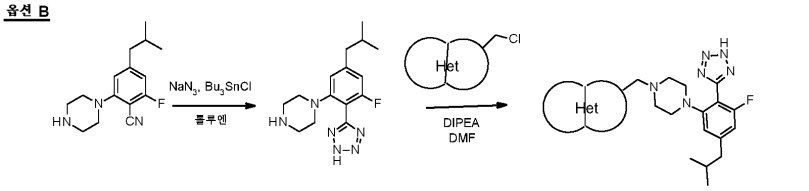
[1362]

[1363] 0℃에서 MeOH 중 중간체 1 (1 당량)의 교반 용액에 관심 헤테로시클릭 알데히드 (1.05 당량)를 첨가하고, 이어서 촉매량의 아세트산을 첨가한 후, 이민 형성이 완결될 때까지 반응물을 실온에서 교반하였다. 후속적으로, 소듐 시아노보로히드라이드 (3 당량)를 첨가한 후, 반응을 실온에서 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1364] 톨루엔 중 니트릴 함유 중간체 (1 당량), NaN_3 (8 당량) 및 Bu_3SnCl (8 당량)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140-150℃에서 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 이와 같이 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰다. 유기 층을 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다.

[1365] 방법 X:



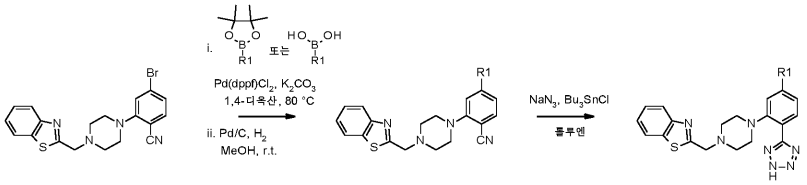


[1366]

[1367] 톨루엔 중 중간체 2 (1 당량), NaN_3 (8 당량) 및 Bu_3SnCl (8 당량)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140-150℃에서 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 이와 같이 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰다. 유기 층을 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다.

[1368] 0℃에서 DMF 중 중간체 테트라졸 (1 당량)의 교반 용액에 DIPEA (2.5 당량)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 후속적으로, 3-(클로로메틸) 헤테로사이클 (1.2 당량)을 첨가하고, 반응을 실온에서 계속하거나 또는 60-80℃로 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1369] 방법 Y:



[1370]

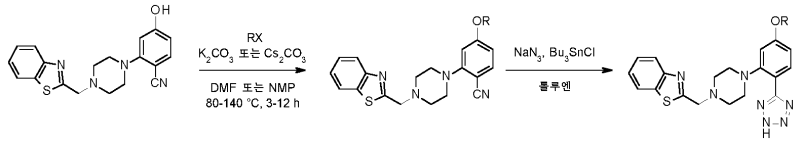
[1371] 1,4-디옥산 중 중간체 19 (1 당량)의 교반 용액에 관심 치환된 보론산 또는 보론산 피나콜 에스테르 (1.2 당량), 및 이어서 K_2CO_3 (2.5 당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.1 당량)를 첨가한 후, 반응의 완결이 TLC에 의해 관찰될 때까지 반응물을 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피하여 목적 화합물을 수득하였다.

[1372] 필요한 경우, MeOH 중 치환된 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴 (1 당량)의 용액을 주위

온도에서 파르 수소화기를 사용하여 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 10% Pd/C 상에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 층® 상에서 여과하고, 임의로 이어서 적절한 용매 (예를 들어, 디에틸 에테르) 중에서 연화처리하였다.

[1373] 수소화 후, 톨루엔 중 치환된 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴 (1 당량), NaN_3 (8 당량) 및 Bu_3SnCl (8 당량)의 용액을 밀봉된 튜브에서 140-150℃에서 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 이와 같이 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰다. 유기 층을 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다.

[1374] 방법 Z:

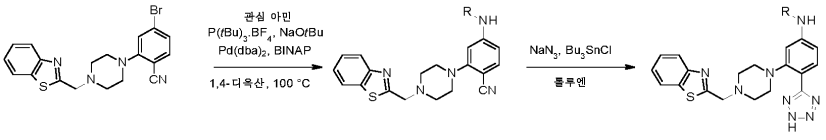


[1375]

[1376] DMF 또는 NMP (15 mL) 중 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-히드록시벤조니트릴 (1 당량, 250 mg, 0.71 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 K_2CO_3 또는 Cs_2CO_3 (2 당량, 1.43 mmol)을 첨가한 후, 용액을 실온으로 가온되도록 하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 관심 알킬 할라이드 (1.2 당량, 0.78 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 80℃ (DMF) 또는 140℃(NMP)가 되게 하고, 이 온도에서 3-12시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1377] 알킬화 후, 톨루엔 중 치환된 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴 (1 당량), NaN_3 (8 당량) 및 Bu_3SnCl (8 당량)의 용액을 밀봉된 튜브에서 140-150℃에서 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 이와 같이 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰다. 유기 층을 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하고, 선택된 적절한 용매 (예를 들어, 디에틸 에테르)로 연화처리하였다.

[1378] 방법 AA:



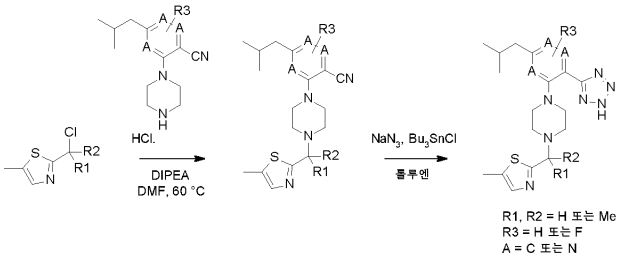
[1379]

[1380] 1,4-디옥산 중 중간체 19 (1 당량)의 교반 용액에 치환된 관심 아민 (1.5 당량), 및 이어서 NaOtBu (1.5-2 당량) 및 $P(tBu)_3.BF_4$ (1.5-2 당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dba)_2$ (0.1 당량) 및 BINAP (0.2 당량)를 첨가한 후, TLC에 의해 반응의 완결이 관찰될 때까지 반응물을 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피하여 목적 치환된 니트릴을 수득하였다.

[1381] 부흐발트 커플링 후, 톨루엔 중 치환된 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴 (1 당량), NaN_3 (8 당량) 및 Bu_3SnCl (8 당량)의 용액을 밀봉된 튜브에서 140-150℃에서 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 이와 같이 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰다. 유기 층을 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고,

CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하고, 필요한 경우, 선택된 적절한 용매 (예를 들어, 디에틸 에테르)로 연화처리하여 예상 치환된 테트라졸을 수득하였다.

[1382] 방법 AB:

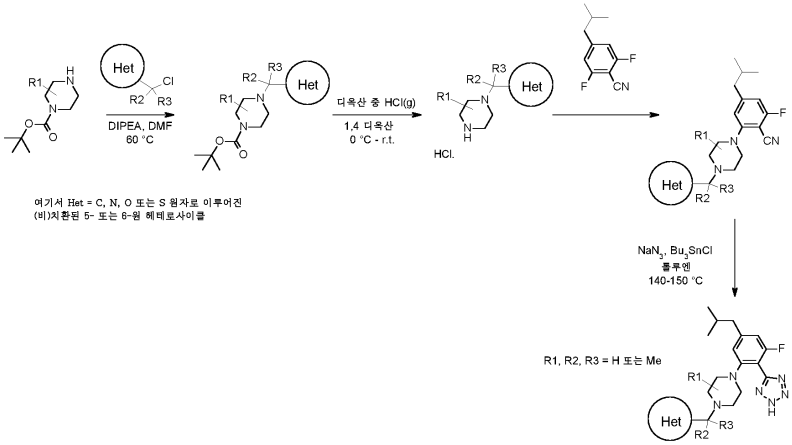


[1383]

[1384] 0℃에서 DMF 중 관심 치환된 니트릴 (1 당량)의 교반 용액에 DIPEA (2.5 당량)를 첨가한 후, 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 임의로 치환된 2-(클로로메틸)-5-메틸-티아졸 (1.2 당량)을 첨가하고, 반응을 60℃에서 8-12시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 2-3%의 MeOH로 용리시키면서 정제하였다.

[1385] 반응의 완결이 TLC에 의해 확인될 때까지 톨루엔 중 수득된 니트릴 (1 당량), NaN_3 (5 내지 8 당량) 및 Bu_3SnCl (5 내지 8 당량)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140-145℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 이와 같이 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰다. 유기 상을 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 4-5%의 MeOH로 예상 화합물을 용리시키면서 정제하였다.

[1386] 방법 AC:



[1387]

[1388] 0℃에서 DMF 중 관심 치환된 피페라진 (1 당량)의 교반 용액에 DIPEA (2.5 당량)를 적가한 후, 반응을 실온에서 10분 동안 계속하였다. 후속적으로, 헤테로아릴 클로라이드 (1.2 당량)를 첨가한 후, 반응을 계속하고, 전환을 진행하기 위해 필요한 경우에 60℃가 되게 하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수 및 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

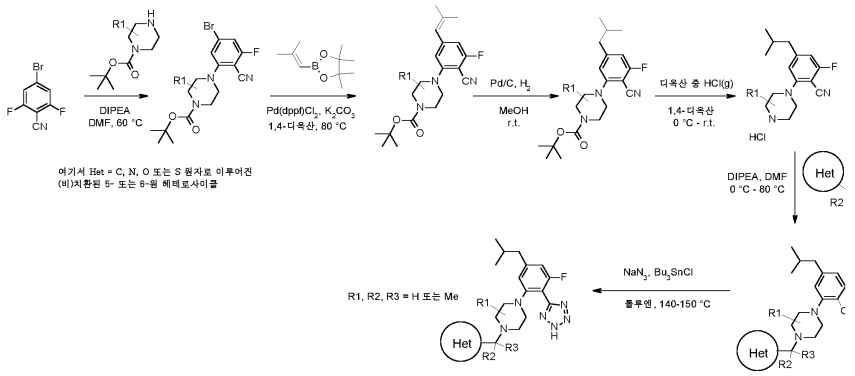
[1389] 알킬화 반응 후, 단리된 화합물 (1 당량)을 1,4-디옥산 중에 용해시키고, 여기에 디옥산 중 HCl (g)을 0℃에서 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 완전한 전환이 수득될 때까지 (TLC를 통해 결정됨) 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 이어서 조 잔류물을 헥산으로 세

척하였다. 조 화합물을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1390] 단리된 화합물을 SNAr 반응에 사용하였다. 따라서, 실온에서 DMF 중 탈보호된 화합물 (1.0 당량)의 교반 용액에 DIPEA (2.5 당량) 및/또는 K_2CO_3 (2.0 당량)을 첨가하였다. 후속적으로, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (1.1 당량)을 이 혼합물에 실온에서 첨가한 후, 반응물을 65℃가 되게 하였다. 반응의 완결이 TLC에 의해 확인될 때, 용액을 냉각시키고, 냉수를 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 유기 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1391] 최종 단계에서, 톨루엔 중 중간체 (1 당량), NaN_3 (5 내지 8 당량) 및 Bu_3SnCl (5 내지 8 당량)을 함유하는 니트릴의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140-150℃에서 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 이와 같이 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰다. 유기 층을 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1392] 방법 AD:



[1393]

[1394] DMF 중 관심 치환된 피페라진 (1.2 당량)의 교반 용액에 DIPEA (2.5 당량)를 실온에서 첨가하였다. 후속적으로, 4-브로모-2,6-디플루오로벤조니트릴 (1 당량)을 이 혼합물에 실온에서 첨가한 후, 반응의 완결이 TLC에 의해 확인될 때까지 반응물을 60℃가 되게 하였다. 용액을 냉각시키고, 냉수를 첨가하고, 이어서 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 유기 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1395] 1,4-디옥산 중 단리된 SNAr 생성물 (1 당량)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (1.2 당량), 및 이어서 K_2CO_3 (2.5 당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.1 당량)를 첨가한 후, 반응의 완결이 TLC에 의해 관찰될 때까지 반응물을 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피하여 관심 화합물을 수득하였다.

[1396] 스즈키 커플링 후에, 주위 온도에서 파르 수소화기를 사용하는 수소화를 수행하였다. 따라서, 스즈키 생성물 (1 당량)을 10% Pd/C의 존재 하에 MeOH 중에 용해시키면서, 반응물을 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 두었다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 예상 수소화 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 그대로 하기 탈보호에서 사용하였다.

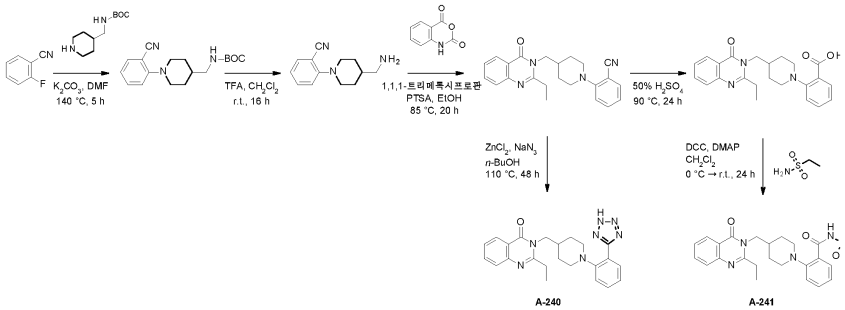
[1397] 후속 단계에서, 단리된 화합물 (1 당량)을 1,4-디옥산 중에 용해시키고, 여기에 디옥산 중 HCl (g)을 0℃에서 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 완전한 전환이 수득될 때까지 (TLC를 통함) 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 이어서 조 잔류물을 헥산으로 세척하였다. 조 화합물을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1398] 0℃에서 DMF 중 탈보호된 화합물 (1 당량)의 교반 용액에 DIPEA (3 당량)를 적가한 후, 반응을 실온에서 10분

동안 계속하였다. 후속적으로, 관심 헤테로아릴 클로라이드 (1.2 당량)를 첨가하고, 반응을 실온에서 계속하거나 또는 80℃로 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1399] 최종 반응에서, 톨루엔 중 중간체 (1 당량), NaN_3 (5 내지 8 당량) 및 Bu_3SnCl (5 내지 8 당량)을 함유하는 니트릴의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140-150℃에서 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 이와 같이 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰다. 유기 층을 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1400] 방법 AE:



[1401]

[1402] 건조 DMF (15 mL) 중 2-플루오로벤조니트릴 (2.00 g, 16.51 mmol)의 용액에 tert-부틸 (피페리딘-4-일메틸)카르바메이트 (3.54 g, 16.51 mmol) 및 K_2CO_3 (4.56 g, 33.02 mmol)을 첨가한 후, 용액을 5시간 동안 140℃가 되게 하였다. 이 시간 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 후속 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 15% EtOAc)하여 tert-부틸 N-[[1-(2-시아노페닐)-4-피페리딜]메틸]카르바메이트를 무색 고체 (2.50 g, 48%)로서 수득하였다.

[1403] 후속 단계에서, 단리된 화합물 (1.00 g, 3.17 mmol)을 메틸렌 클로라이드 (10 mL) 중에 용해시키고, 여기에 트리플루오로아세트산 (1.00 mL, 12.7 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 이 온도에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완전한 전환이 수득되었을 때 (TLC를 통함), 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 메탄올 중에 재용해시키고, pH를 염기성 앰버라이트™를 사용하여 ~10으로 조정하였다. 슬러리를 여과하고, 메탄올로 세척하고, 이어서 여과물을 감압 하에 농축시켜 2-[4-(아미노메틸)-1-피페리딜]벤조니트릴 (594 mg, 87%)을 수득하였다. 수득된 니트릴을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1404] 무수 EtOH (5 mL) 중 2-[4-(아미노메틸)-1-피페리딜]벤조니트릴 (2.70 g, 12.54 mmol)의 용액에 1H-3,1-벤족사진-2,4-디온 (2.05 g, 12.54 mmol) 및 PTSA 1수화물 (239 mg, 1.25 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 85℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 시점에, 1,1,1-트리메톡시프로판 (15.0 mL, 100.3 mmol)을 첨가하고, 교반을 85℃에서 추가로 18시간 동안 계속하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 결정됨), 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 생성된 침전물을 단리하여 2-[4-[(2-에틸-4-옥소-퀴나졸린-3-일)메틸]-1-피페리딜]벤조니트릴을 무색 고체 (2.01 g, 43%)로서 수득하였다.

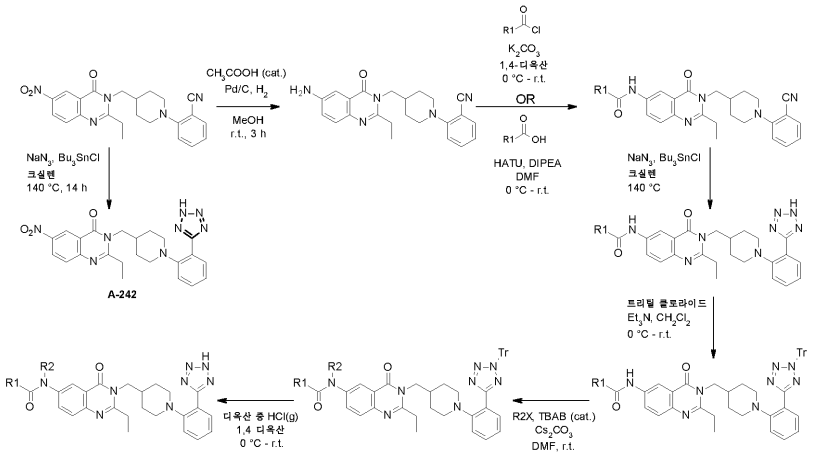
[1405] 80% 황산 (5 mL) 중 2-[4-[(2-에틸-4-옥소-퀴나졸린-3-일)메틸]-1-피페리딜]벤조니트릴 (450 mg, 1.21 mmol)의 용액을 90℃에서 24시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, pH를 2 N 수성 수산화나트륨을 사용하여 ~5로 조정하였다. 수성 상을 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산 중 20% EtOAc)를 사용하여 정제하여 관심 카르복실산을 무색 고체 (350 mg, 74%)로서 수득하였다.

[1406] 실온에서 건조 메틸렌 클로라이드 (5 mL) 중 2-[4-[(2-에틸-4-옥소-퀴나졸린-3-일)메틸]-1-피페리딜]벤조산 (75 mg, 0.19 mmol)의 용액에 DCC (395 mg, 1.92 mmol), 및 이어서 DMAP (234 mg, 1.9 mmol) 및 에탄술폰아미드

(32 mg, 0.29 mmol)를 첨가한 후, 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이 시간 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기 층을 10% 수성 시트르산, 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 추가로 실리카 겔 칼럼 (헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 예상 아실술폰아미드 A-241을 무색 고체 (31 mg, 33%)로서 수득하였다.

[1407] n-부탄올 (5 mL) 중 2-[4-[(2-에틸-4-옥소-퀴나졸린-3-일)메틸]-1-피페리딜]벤조니트릴 (300 mg, 0.81 mmol)의 용액에 NaN_3 (63 mg, 0.97 mmol) 및 $ZnCl_2$ (121 mg, 0.89 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 2일 동안 110℃가 되게 하였다. 이 시간 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기 층을 10% NaOH 용액으로 세척하고, 후속적으로 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시켰다. 수성 상을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 추가로 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20% EtOAc)를 통해 정제하여 목적 테트라졸 A-240을 무색 고체 (54 mg, 16%)로서 수득하였다.

[1408] 방법 AF:

[1409] 

[1410] 무수 MeOH (20 mL) 중 중간체 59 (200 mg, 0.479 mmol)의 교반 용액에 촉매량의 아세트산 및 10% Pd/C (50 mg)를 첨가하면서, 반응물을 주위 온도에서 3시간 동안 파르 수소화기를 사용하여 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 두었다. LC-MS에 의해 반응의 완결을 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 예상 수소화 화합물을 수득하고, 이를 그대로 하기 아미드 커플링에서 사용하였다.

[1411] 0℃에서 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-[4-[(6-아미노-2-에틸-4-옥소-퀴나졸린-3-일)메틸]-1-피페리딜]벤조니트릴 (185 mg, 0.478 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (132 mg, 0.955 mmol), 및 이어서 관심 아실 클로라이드 (0.573 mmol)를 첨가하였다. 대안적으로, 아미드 커플링을 DMF (5 mL) 중 2-[4-[(6-아미노-2-에틸-4-옥소-퀴나졸린-3-일)메틸]-1-피페리딜]벤조니트릴 (185 mg, 0.478 mmol)의 용액을 0℃에서 교반함으로써 수행하고, 여기에 관심 카르복실산 (0.525 mmol), HATU (218 mg, 0.573 mmol) 및 DIPEA (0.21 mL, 1.19 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응 혼합물을 TLC에 의해 완전한 전환이 관찰될 때까지 실온에서 14시간 동안 교반되도록 하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-5%의 MeOH)에 의해 정제하였다.

[1412] 다음에, 크실렌 중 중간체 (1 당량), NaN_3 (8 당량) 및 Bu_3SnCl (8 당량)을 함유하는 니트릴의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 이와 같이 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰다. 유기 층을 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH)에 의해 정제하였다.

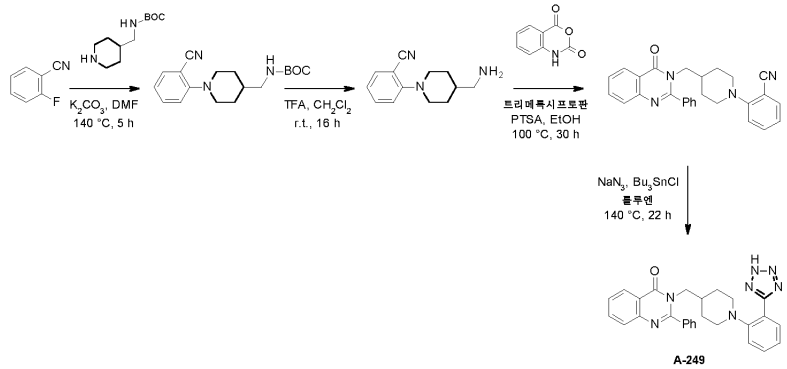
[1413] 0℃에서 무수 CH_2Cl_2 중 관심 테트라졸 (1.85 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (0.39 mL, 2.77 mmol)을 첨가한 후, 트

리틸 클로라이드 (0.50 mL, 2.03 mmol)를 조심스럽게 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 반응의 완결이 TLC에 의해 확인될 때까지 실온에서 계속 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 후, 수득된 조 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하였다.

[1414] DMF (5 mL) 중 관심 N-아실-6-아미노-2-에틸-3-[[1-[2-(2-트리티오테트라졸-5-일)페닐]-4-피페리딜]메틸]퀴나졸린-4-온 (0.125 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3 (81 mg, 0.250 mmol)을 첨가하고, 이어서 각각 관심 알킬/아릴 할라이드 (0.150 mmol) 및 촉매량의 TBAB를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 14시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 유기 잔류물을 디에틸 에테르를 사용하여 연화처리하여 예상 알킬화 중간체를 수득하였다.

[1415] 최종 단계에서, 알킬화 중간체 (1 당량, 0.105 mmol)를 1,4-디옥산 중에 용해시키고, 여기에 디옥산 (5 mL) 중 HCl (g)을 0℃에서 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 완전한 전환이 수득될 때까지 (TLC를 통함)이 온도에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 이어서 선택된 적절한 용매 (예를 들어, 디에틸 에테르)로 연화처리하였다.

[1416] 방법 AG:

[1417] 

A-249

[1418] 실온에서 건조 DMF (25 mL) 중 tert-부틸 (피페리딘-4-일메틸)카르바메이트 (2.12 g, 9.91 mmol) 및 K_2CO_3 (2.28 g, 16.5 mmol)의 교반 용액에 2-플루오로벤조니트릴 (1.00 g, 8.26 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 140℃로 5시간 동안 두었다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 빙냉수를 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물의 후속 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산 중 15-20% EtOAc)하여 tert-부틸 N-[[1-(2-시아노페닐)-4-피페리딜]메틸]카르바메이트를 무색 고체 (1.30 g, 50%)로서 수득하였다.

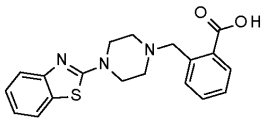
[1419] 후속 단계에서, 단리된 화합물 (1.20 g, 3.80 mmol)을 무수 메틸렌 클로라이드 (30 mL) 중에 용해시키고, 여기에 트리플루오로아세트산 (0.58 mL, 7.61 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 이 온도에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완전한 전환이 TLC에 의해 확인되었을 때, 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하여 반응 혼합물을 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 2-[4-(아미노메틸)-1-피페리딜]벤조니트릴을 연황색 액체 (573 mg, 70%)로서 수득하였다.

[1420] 무수 EtOH (5 mL) 중 2-[4-(아미노메틸)-1-피페리딜]벤조니트릴 (500 mg, 2.32 mmol)의 교반 용액에 1H-3,1-벤족사진-2,4-디온 (455 mg, 2.79 mmol) 및 PTSA (40 mg, 0.23 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이 시점에, 트리메톡스메틸벤젠 (3.20 mL, 18.6 mmol)을 첨가하고, 교반을 100℃에서 추가로 25시간 동안 계속하였다. 반응의 완결 시 (TLC에 의해 결정됨), 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 생성된 침전물을 여과하여 2-[4-[(4-옥소-2-페닐-퀴나졸린-3-일)메틸]-1-피페리딜]벤조니트릴을 연황색 고체 (528 mg, 54%)로서 수득하였다.

[1421] 톨루엔 (5 mL) 중 2-[4-[(4-옥소-2-페닐-퀴나졸린-3-일)메틸]-1-피페리딜]벤조니트릴 (200 mg, 0.476 mmol), NaN_3 (247 mg, 3.80 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.03 mL, 3.80 mmol)의 용액을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 22시간 동안

교반하였다. 반응 혼합물의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 수득된 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중에 재용해시켰다. 유기 층을 10% NaOH 용액으로 세척하고, 후속적으로 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시켰다. 수성 상을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)를 통해 추가로 정제하여 예상 테트라졸 2-페닐-3-[[1-[2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-피페리딜]메틸]퀴나졸린-4-온 A-249를 황색 고체 (42 mg, 19%)로서 수득하였다.

[1422] 화합물 A-01:

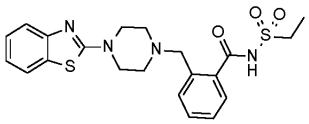


[1423]

[1424] 방법 H를 통해 2-(피페라진-1-일)벤조[d]티아졸 (100 mg, 0.45 mmol) 및 2-(브로모메틸)벤조니트릴 (89 mg, 0.45 mmol)을 실온에서 2시간 동안 혼합하여 제조하였다. CH_2Cl_2로 수성 후처리한 다음, 헥산 중 70% EtOAc를 사용하여 실리카 겔의 칼럼 상에서 크로마토그래피하여 2-[[4-(1,3-벤조티아졸-2-일)피페라진-1-일]메틸]벤조니트릴 (20 mg, 13%)을 무색 고체로서 고순도로 수득하였다.

[1425] 90℃에서 밤새 교반한 후, 80% 황산 용액 중 니트릴 (450 mg, 1.34 mmol)의 후속 가수분해를 완결하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 10%의 MeOH)하여 예상 화합물 A-01을 무색 고체 (290 mg, 61%)로서 수득하였다.

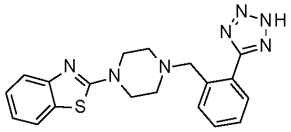
[1426] 화합물 A-02:



[1427]

[1428] 방법 H를 통해 무수 메틸렌 클로라이드 (5 mL) 중 2-[[4-(1,3-벤조티아졸-2-일)피페라진-1-일]메틸]벤조산 (120 mg, 0.33 mmol), DCC (700 mg, 3.3 mmol), DMAP (41 mg, 0.33 mmol) 및 에탄술폰아미드 (36 mg, 0.37 mmol)의 용액으로부터 제조하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산 중 75% EtOAc 사용)를 수행하여 화합물 A-02 (18 mg, 11%)를 무색 고체로서 고순도로 수득하였다.

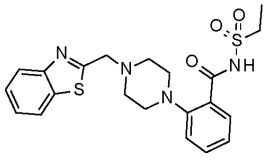
[1429] 화합물 A-03:



[1430]

[1431] 방법 H를 통해 120℃에서 16시간 동안 교반된 DMSO 중 2-[[4-(1,3-벤조티아졸-2-일)피페라진-1-일]메틸]벤조니트릴 (50 mg, 0.15 mmol) 및 NaN_3 (100 mg, 1.5 mmol)의 용액으로부터 제조하였다. 수성 후처리, 및 이어서 실리카 겔 칼럼 (10% 메탄올 /90% 메틸렌 클로라이드)을 통해 추가로 정제하여 화합물 A-03 (25 mg, 44%)을 무색 고체로서 수득하였다.

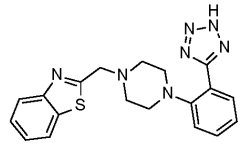
[1432] 화합물 A-04:



[1433]

[1434] 방법 I를 통해 제조하였다.

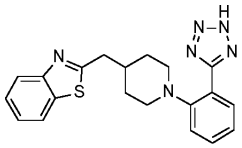
[1435] 화합물 A-05:



[1436]

[1437] 방법 I를 통해 제조하였다.

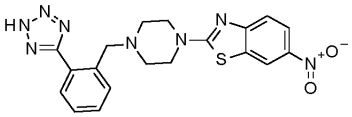
[1438] 화합물 A-06:



[1439]

[1440] 방법 J를 통해 제조하였다.

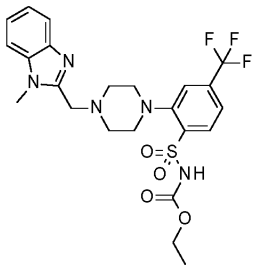
[1441] 화합물 A-07:



[1442]

[1443] 방법 H에 기재된 것과 유사한 방식으로 6-니트로-2-피페라진-1-일)벤조[d]티아졸 (200 mg, 0.757 mmol) 및 2-(브로모메틸)벤조니트릴 (148 mg, 0.757 mmol)을 실온에서 14시간 동안 혼합하여 제조하였다. CH_2Cl_2로 수성 후처리한 다음, CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH를 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피하여 2-[[4-(6-니트로-1,3-벤조티아졸-2-일)피페라진-1-일]메틸]벤조니트릴 (138 mg, 48%)을 연갈색 고체로서 고순도로 수득하였다. 밀봉된 튜브에서 18시간 동안 140℃에서 톨루엔 (5 mL) 중 치환된 니트릴 (70 mg, 0.184 mmol), NaN_3 (96 mg, 1.48 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.40 mL, 1.48 mmol)을 혼합함으로써 후속 테트라졸 형성을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 실리카 겔 칼럼(CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)을 통해 추가로 정제하여 화합물 A-07을 연황색 고체 (40 mg, 51%)로서 수득하였다.

[1444] 화합물 A-08:



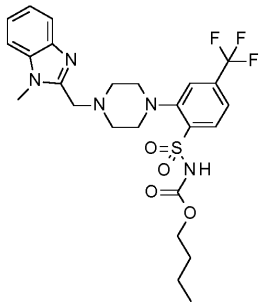
[1445]

[1446] 방법 K를 통해 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드 (1.0 g, 3.289 mmol)로부터 제조하여 2-(피페라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드를 회백색 고체 (0.90 g, 89%)로서 수득하였다. 2-(클로로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 및 Et_3N을 첨가하여 친핵성 치환을 수행함으로써, 100℃에서 3시간 후에 예상 화합물을 수득하였다. 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 45-50%)를 수행한 후, 2-(4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드를 회백색 고체 (0.62 g, 31%)로서 수득하였다.

[1447] 술폰아미드 (0.15 g, 0.331 mmol)를 에틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (104 mg, 0.496 mmol) 및 DBU (75 mg, 0.375 mmol)와 환류 온도에서 14시간 동안 혼합하여 목적 최종 생성물을 수득하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 35-40%)하여 에틸 N-[2-[4-[(1-메틸벤즈이미다졸-2-일)메틸]피

페라진-1-일]-4-(트리플루오로메틸)페닐]술포닐카르바메이트를 회백색 고체 (35 mg, 20%)로서 수득하였다.

[1448] 화합물 A-09:

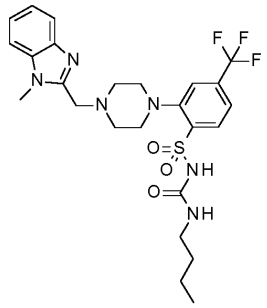


[1449]

[1450] 방법 K를 통해 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드 (1.0 g, 3.289 mmol)로부터 제조하여 2-(피페라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드를 회백색 고체 (0.90 g, 89%)로서 수득하였다. 2-(클로로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 및 Et_3N을 첨가하여 친핵성 치환을 수행함으로써, 100℃에서 3시간 후에 예상 화합물을 수득하였다. 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 45-50%)를 수행한 후, 2-(4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드를 회백색 고체 (0.62 g, 31%)로서 수득하였다.

[1451] 술폰아미드 (0.075 g, 0.165 mmol)를 부틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (60 mg, 0.248 mmol) 및 DBU (57 mg, 0.375 mmol)와 환류 온도에서 14시간 동안 혼합하여 목적 최종 생성물을 수득하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 35-40%)하여 부틸 N-[2-[4-[(1-메틸벤즈이미다졸-2-일)메틸]피페라진-1-일]-4-(트리플루오로메틸)페닐]술포닐카르바메이트를 백색 고체 (10 mg, 14%)로서 수득하였다.

[1452] 화합물 A-10:

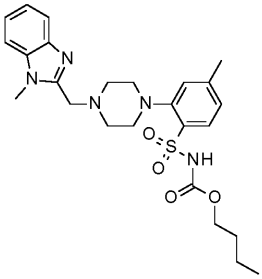


[1453]

[1454] 방법 K를 통해 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드 (1.0 g, 3.289 mmol)로부터 제조하여 2-(피페라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드를 회백색 고체 (0.90 g, 89%)로서 수득하였다. 2-(클로로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 및 Et_3N을 첨가하여 친핵성 치환을 수행함으로써, 100℃에서 3시간 후에 예상 화합물을 수득하였다. 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 45-50%)를 수행한 후, 2-(4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드를 회백색 고체 (0.62 g, 31%)로서 수득하였다.

[1455] 술폰아미드 (0.15 g, 0.33 mmol)를 4-니트로페닐 부틸카르바메이트 (0.118 g, 0.496 mmol) 및 DBU (75 mg, 0.496 mmol)와 14시간 동안 환류 온도에서 혼합하여 목적 최종 생성물을 수득하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 35-40%)하여 1-부틸-3-[2-[4-[(1-메틸벤즈이미다졸-2-일)메틸]피페라진-1-일]-4-(트리플루오로메틸)페닐]술포닐-우레아를 회백색 고체 (40 mg, 22%)로서 수득하였다.

[1456] 화합물 A-11:

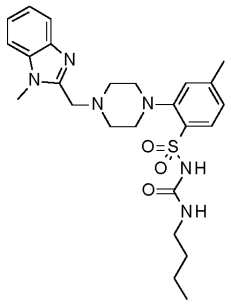


[1457]

[1458] 방법 K를 통해 2-플루오로-4-메틸-벤젠술폰아미드 (0.5 g, 2.65 mmol)로부터 제조하여 4-메틸-2-(피페라진-1-일)벤젠술폰아미드를 회백색 고체 (0.42 g, 63%)로서 수득하였다. 2-(클로로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 및 Et_3N을 첨가하여 친핵성 치환을 수행함으로써, 100℃에서 3시간 후에 예상 화합물을 수득하였다. 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 45-50%)를 수행한 후, 4-메틸-2-(4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤젠술폰아미드를 회백색 고체 (0.46 g, 74%)로서 수득하였다.

[1459] 술폰아미드 (0.1 g, 0.25 mmol)를 부틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (90 mg, 0.375 mmol) 및 DBU (57 mg, 0.375 mmol)와 환류 온도에서 14시간 동안 혼합하여 목적 최종 생성물을 수득하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 35-40%)하여 부틸 N-[4-메틸-2-[4-[(1-메틸벤즈이미다졸-2-일)메틸]피페라진-1-일]페닐]술포닐카르바메이트를 백색 고체 (10 mg, 8%)로서 수득하였다.

[1460] 화합물 A-12:

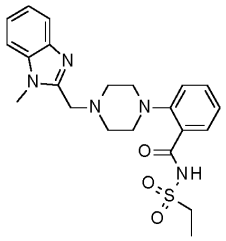


[1461]

[1462] 방법 K를 통해 2-플루오로-4-메틸-벤젠술폰아미드 (0.5 g, 2.65 mmol)로부터 제조하여 4-메틸-2-(피페라진-1-일)벤젠술폰아미드를 회백색 고체 (0.42 g, 63%)로서 수득하였다. 2-(클로로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 및 Et_3N을 첨가하여 친핵성 치환을 수행함으로써, 100℃에서 3시간 후에 예상 화합물을 수득하였다. 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 45-50%)를 수행한 후, 4-메틸-2-(4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤젠술폰아미드를 회백색 고체 (0.46 g, 74%)로서 수득하였다.

[1463] 술폰아미드 (0.1 g, 0.25 mmol)를 4-니트로페닐 부틸카르바메이트 (90 mg, 0.375 mmol) 및 DBU (57 mg, 0.375 mmol)와 14시간 동안 환류 온도에서 혼합하여 목적 최종 생성물을 수득하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 35-40%)하여 1-부틸-3-[4-메틸-2-[4-[(1-메틸벤즈이미다졸-2-일)메틸]피페라진-1-일]페닐]술포닐-우레아를 백색 고체 (20 mg, 14%)로서 수득하였다.

[1464] 화합물 A-13:



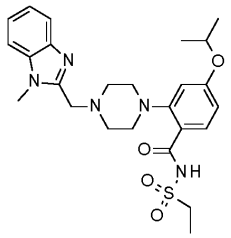
[1465]

[1466] 방법 N을 통해 2-(클로로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (0.32 mg, 1.74 mmol)을 DMF (20 mL) 중 메틸 2-(피페라진-1-일)벤조에이트 (0.35 g, 1.58 mmol) 및 Et_3N (0.66 mL, 4.76 mmol)의 용액에 첨가하여 친핵성 치환을 수행함으로써 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반한 후, 예상 화합물을 수득하였다. 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 25-30%)를 수행한 후, 메틸 2-(4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트를 중간 수율 (195 mg, 34%)로 수득하였다.

[1467] MeOH/H_2O (2:1) 중 수산화리튬 1수화물 (25 mg, 1.04 mmol)의 존재 하에 에스테르 (190 mg, 0.52 mmol)의 후속 가수분해를 실온에서 3시간 교반 후 완결하였다. 방법 N에 기재된 바와 같은 수성 후처리로 조 산 (155 mg)을 수득하고, 이를 그대로 후속 반응에 사용하였다.

[1468] 이에 따라, 카르복실산 (150 mg, 0.42 mmol)을 THF 중 CDI (139 mg, 0.85 mmol)와 0℃에서 혼합한 다음, 15분 후에 DBU (0.13 mL, 0.85 mmol) 및 에탄술폰아미드 (46 mg, 0.47 mmol)를 첨가하고, 실온에서 반응 혼합물의 12시간 교반 후 예상 최종 생성물을 수득하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)하여 N-에틸술포닐-2-[4-[(1-메틸벤즈이미다졸-2-일)메틸]피페라진-1-일]벤즈아미드를 회백색 고체 (34 mg, 18%)로서 수득하였다.

[1469] 화합물 A-14:



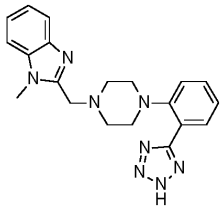
[1470]

[1471] 방법 O를 통해 2-(클로로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (0.39 g, 2.15 mmol)을 1,4-디옥산 (30 mL) 중 메틸 4-이소프로폭시-2-(피페라진-1-일)벤조에이트 (0.5 g, 1.79 mmol) 및 Et_3N (0.62 mL, 4.49 mmol)의 용액에 첨가하여 친핵성 치환을 수행함으로써 제조하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반한 후, 예상 화합물을 수득하였다. 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 30-40%)를 수행한 후, 메틸 4-이소프로폭시-2-(4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트를 중간 수율 (380 mg, 50%)로 수득하였다.

[1472] MeOH/H_2O (2:1) 중 수산화리튬 1수화물 (42 mg, 1.75 mmol)의 존재 하에 에스테르 (370 mg, 0.88 mmol)의 후속 가수분해를 실온에서 4시간 교반 후 완결하였다. 방법 O에 기재된 바와 같은 수성 후처리로 조 산을 수득하고, 이를 그대로 후속 반응에 사용하였다.

[1473] 이에 따라, 카르복실산 (100 mg, 0.24 mmol)을 THF 중 CDI (79 mg, 0.49 mmol)와 0℃에서 혼합한 다음, 15분 후에 DBU (0.074 mL, 0.49 mmol) 및 에탄술폰아미드 (32 mg, 0.29 mmol)를 첨가하고, 실온에서 반응 혼합물의 11시간 교반 후 예상 최종 생성물을 수득하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-6% MeOH)하여 N-에틸술포닐-4-이소프로폭시-2-[4-[(1-메틸벤즈이미다졸-2-일)메틸]피페라진-1-일]벤즈아미드를 연황색 고체 (10 mg, 8%)로서 수득하였다.

[1474] 화합물 A-15:

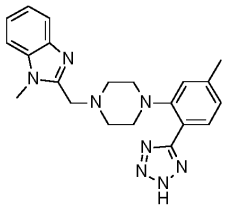


[1475]

[1476] 방법 L을 통해 DMF (40 mL) 중 2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (334 mg, 1.78 mmol)로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.74 mL, 5.34 mmol) 및 2-(클로로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (354 mg, 1.96 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하여 예상 친핵성 치환 화합물을 회백색 고체 (265 mg, 45%)로서 수득하였다.

[1477] 밀봉된 튜브에서 크실렌 (8 mL) 중 니트릴 (260 mg, 0.78 mmol), NaN_3 (408 mg, 6.28 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.54 mL, 6.28 mmol)을 140℃에서 18시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 n-펜탄으로 연화처리하여 목적 테트라졸을 회백색 고체 (8 mg, 10%)로서 수득하였다.

[1478] 화합물 A-16:

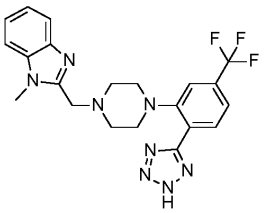


[1479]

[1480] 방법 L을 통해 1,4-디옥산 (40 mL) 중 4-메틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (400 mg, 1.98 mmol)로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.82 mL, 6.0 mmol) 및 2-(클로로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (400 mg, 2.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 교반하여 예상 친핵성 치환 화합물을 회백색 고체 (306 mg, 45%)로서 수득하였다.

[1481] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (8 mL) 중 니트릴 (300 mg, 0.87 mmol), NaN_3 (451 mg, 6.95 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.7 mL, 6.95 mmol)을 150℃에서 22시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 n-펜탄으로 연화처리하여 목적 테트라졸을 연황색 고체로서 풍부한 순도 (13 mg, 4%)로 수득하였다.

[1482] 화합물 A-17:

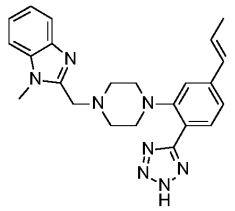


[1483]

[1484] 방법 L을 통해 1,4-디옥산 (50 mL) 중 2-(피페라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (500 mg, 1.95 mmol)로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.81 mL, 5.87 mmol) 및 2-(클로로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (353 mg, 2.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반하여 예상 니트릴을 회백색 고체 (352 mg, 45%)로서 수득하였다.

[1485] 톨루엔 (8 mL) 중 니트릴 (300 mg, 0.75 mmol), NaN_3 (390 mg, 6.00 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.5 mL, 6.00 mmol)을 밀봉된 튜브에서 24시간 동안 150℃에서 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 n-펜탄으로 연화처리하여 목적 테트라졸을 풍부한 순도를 갖는 무색 고체 (19 mg, 6%)로서 수득하였다.

[1486] 화합물 A-18:

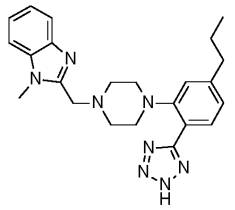


[1487]

[1488] 방법 L을 통해 1,4-디옥산 (25 mL) 중 중간체 11 (270 mg, 1.18 mmol)로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.5 mL, 3.56 mmol) 및 2-(클로로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (236 mg, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산 중 30-40% EtOAc) 후에 예상 친핵성 치환 화합물을 연황색 고체 (284 mg, 64%)로서 수득하였다.

[1489] 톨루엔 (5 mL) 중 니트릴 (140 mg, 0.37 mmol), NaN_3 (196 mg, 3.0 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.75 mL, 3.0 mmol)을 밀봉된 튜브에서 20시간 동안 150℃에서 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)하여 목적 테트라졸을 연황색 고체 (18 mg, 12%)로서 수득하였다.

[1490] 화합물 A-19:

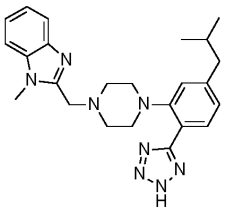


[1491]

[1492] MeOH (20 mL) 중 2-(4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)-4-(프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴 (140 mg, 0.37 mmol)의 교반 용액을 10% Pd/C (15.0 mg) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 3시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 증발시켰다. 무색 점착성 액체 (93 mg, 65%)를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1493] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 22시간 동안 톨루엔 (5 mL) 중 니트릴 (90 mg, 0.24 mmol), NaN_3 (125 mg, 1.9 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.48 mL, 1.9 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다 (방법 L의 최종 단계에 기재된 바와 같음). 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)하여 목적 테트라졸을 회백색 고체 (13 mg, 13%)로서 수득하였다.

[1494] 화합물 A-20:



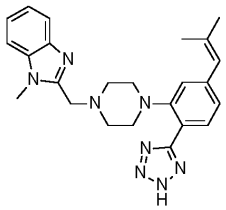
[1495]

[1496] MeOH (10 mL) 중 2-(4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴 (85 mg, 0.22 mmol)의 교반 용액을 10% Pd/C (15.0 mg) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 3시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 증발시켰다. 무색 점착성 액체 (60 mg, 70%)를 추가 정제 없이 후

속 단계에서 사용하였다.

[1497] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (5 mL) 중 니트릴 (60 mg, 0.155 mmol), NaN_3 (81 mg, 1.24 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.34 mL, 1.24 mmol)을 150℃에서 20시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다 (방법 L의 최종 단계에 기재된 바와 같음). 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)하여 예상 테트라졸을 무색 고체 (8 mg, 12%)로서 수득하였다.

[1498] 화합물 A-21:



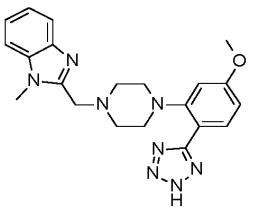
[1499]

[1500] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 4-브로모-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (200 mg, 0.75 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 Et_3N (0.31 mL, 2.25 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온으로 가온되도록 하였다. 10분 후, 2-(클로로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (149 mg, 0.82 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30-40% EtOAc)하여 목적 니트릴 (153 mg, 49%)을 수득하였다.

[1501] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 4-브로모-2-(4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴 (150 mg, 0.37 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (73 mg, 0.4 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (151 mg, 1.0 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (27 mg, 0.04 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 6시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 진공 하에 용매를 증발시키고, 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)하여 2-(4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴 (89 mg, 63%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1502] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (5 mL) 중 니트릴 (80 mg, 0.20 mmol), NaN_3 (108 mg, 1.7 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.42 mL, 1.7 mmol)을 150℃에서 20시간 동안 혼합함으로써 방법 L의 최종 단계에 기재된 바와 같은 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)하여 예상 테트라졸을 무색 고체 (7 mg, 8%)로서 수득하였다.

[1503] 화합물 A-22:



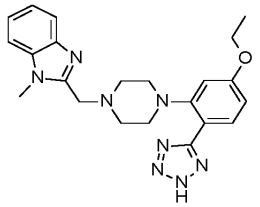
[1504]

[1505] 방법 L을 통해 1,4-디옥산 (30 mL) 중 4-메톡시-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (500 mg, 2.30 mmol)로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.82 mL, 6.9 mmol) 및 2-(클로로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (400 mg, 2.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 교반하여 4-메톡시-2-(4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 연황색 고체 (358 mg, 43%)로서 수득하였다.

[1506] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (8 mL) 중 니트릴 (350 mg, 0.9 mmol), NaN_3 (503 mg, 7.7 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.66

mL, 7.7 mmol)을 150℃에서 20시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5% MeOH)하여 2-[[4-[5-메톡시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1-메틸-벤즈이미다졸을 연황색 고체 (12 mg, 3%)로서 수득하였다.

[1507] 화합물 A-23:

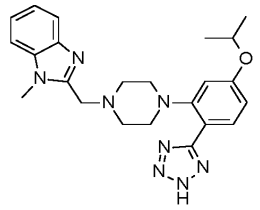


[1508]

[1509] 방법 L을 통해 1,4-디옥산 (30 mL) 중 4-에톡시-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (500 mg, 2.16 mmol)로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.89 mL, 6.5 mmol) 및 2-(클로로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (430 mg, 2.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반하여 목적 니트릴을 회백색 고체 (304 mg, 37%)로서 수득하였다.

[1510] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (8 mL) 중 니트릴 (300 mg, 0.8 mmol), NaN_3 (415 mg, 6.4 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.60 mL, 6.4 mmol)을 150℃에서 22시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 5% MeOH)하여 목적 테트라졸을 회백색 고체 (12 mg, 4%)로서 수득하였다.

[1511] 화합물 A-24:

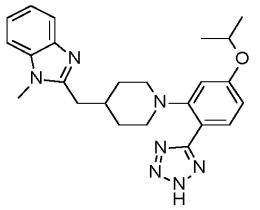


[1512]

[1513] 방법 L을 통해 1,4-디옥산 (30 mL) 중 4-이소프로폭시-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (500 mg, 2.04 mmol)로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.85 mL, 6.11 mmol) 및 2-(클로로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (405 mg, 2.24 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반하여 목적 니트릴을 회백색 고체 (365 mg, 46%)로서 수득하였다.

[1514] 톨루엔 (8 mL) 중 니트릴 (250 mg, 0.6 mmol), NaN_3 (333 mg, 5.1 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.28 mL, 5.1 mmol)을 밀봉된 튜브에서 21시간 동안 150℃에서 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 5% MeOH)하여 2-[[4-[5-이소프로폭시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1-메틸-벤즈이미다졸을 연황색 고체 (8 mg, 3%)로서 수득하였다.

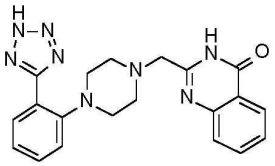
[1515] 화합물 A-25:



[1516]

[1517] 방법 P를 통해 제조하였다.

[1518] 화합물 A-26:

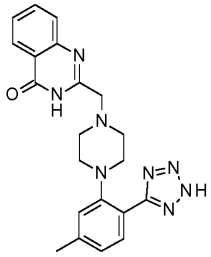


[1519]

[1520] 방법 M을 통해 DMF (8 mL) 중 2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (70 mg, 0.38 mmol)로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.16 mL, 1.13 mmol) 및 2-(클로로메틸)퀴나졸린-4-(3H)-온 (80 mg, 0.41 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하여 예상 친핵성 치환 화합물을 연황색 고체 (70 mg, 54%)로서 수득하였다.

[1521] 밀봉된 튜브에서 크실렌 (5 mL) 중 니트릴 (69 mg, 0.20 mmol), NaN_3 (104 mg, 1.60 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.39 mL, 1.60 mmol)을 140℃에서 22시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 n-펜탄으로 연화처리하여 목적 테트라졸을 갈색 고체 (38 mg, 50%)로서 수득하였다.

[1522] 화합물 A-27:

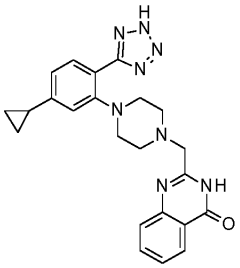


[1523]

[1524] 방법 M을 통해 DMF (30 mL) 중 4-메틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (400 mg, 1.99 mmol)로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.83 mL, 5.96 mmol) 및 2-(클로로메틸)퀴나졸린-4-(3H)-온 (425 mg, 2.19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 8시간 동안 교반하여 예상 친핵성 치환 화합물을 회백색 고체 (321 mg, 45%)로서 수득하였다.

[1525] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (300 mg, 0.83 mmol), NaN_3 (434 mg, 6.68 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.7 mL, 6.68 mmol)을 150℃에서 22시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 n-펜탄으로 연화처리하여 목적 테트라졸을 회백색 고체로서 풍부한 순도 (26 mg, 8%)로 수득하였다.

[1526] 화합물 A-28:



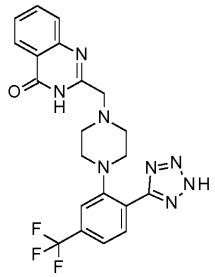
[1527]

[1528] 방법 M을 통해 중간체 37 (0.100 g, 0.440 mmol) 및 2-(클로로메틸)퀴나졸린-4-(3H)-온 (0.128 g, 0.660 mmol)으로부터 제조하였다. 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 45-50% EtOAc)하여 4-4-시클로프로필-2-(4-((4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 (0.11 g, 65%)로 수득하였다.

[1529] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.10 g, 0.259 mmol), 아지드화나트륨 (0.135 g, 2.076 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.676 g, 2.076 mmol)을 140℃에서 15시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 M에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 디에틸

에테르를 사용한 최종 연화처리로 2-[[4-[5-시클로프로필-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-3H-퀴나졸린-4-온을 회백색 고체 (11 mg, 10%)로서 수득하였다.

[1530] 화합물 A-29:

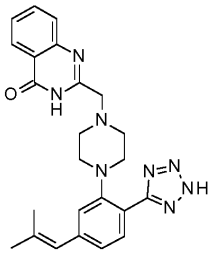


[1531]

[1532] 방법 M을 통해 DMF (30 mL) 중 2-(피페라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (400 mg, 1.57 mmol)로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.66 mL, 4.70 mmol) 및 2-(클로로메틸)퀴나졸린-4-(3H)-온 (335 mg, 1.72 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 8시간 동안 교반하여 예상 친핵성 치환 화합물을 회백색 고체 (343 mg, 53%)로서 수득하였다.

[1533] 밀봉된 튜브에서 24시간 동안 150℃에서 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (300 mg, 0.73 mmol), NaN_3 (377 mg, 5.80 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.45 mL, 5.80 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 n-펜탄으로 연화처리하여 예상 테트라졸을 회백색 고체로서 풍부한 순도 (31 mg, 9%)로 수득하였다.

[1534] 화합물 A-30:

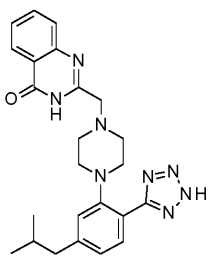


[1535]

[1536] 방법 M을 통해 DMF (40 mL) 중 4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (중간체 1에 대한 반응식, 처음 2 단계 후에 수득됨) (500 mg 조 물질, 2.07 mmol)로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.86 mL, 6.21 mmol) 및 2-(클로로메틸)퀴나졸린-4-(3H)-온 (484 mg, 2.5 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)하여 4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-2-(4-((4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 중간 수율 (403 mg, 49%)로 수득하였다.

[1537] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (5 mL) 중 니트릴 (80 mg, 0.20 mmol), NaN_3 (104 mg, 1.6 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.40 mL, 1.6 mmol)을 150℃에서 22시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)하여 예상 테트라졸을 회백색 고체 (23 mg, 26%)로서 수득하였다.

[1538] 화합물 A-31:

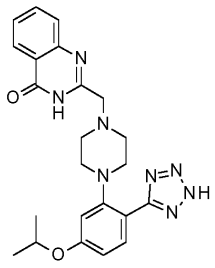


[1539]

[1540] MeOH (20 mL) 중 4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-2-(4-((4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴 (300 mg, 0.37 mmol)의 교반 용액을 10% Pd/C (30 mg) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 3시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 증발시켰다. 무색 점착성 고체 (240 mg)를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1541] 밀봉된 튜브에서 24시간 동안 150℃에서 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (230 mg, 0.57 mmol), NaN_3 (298 mg, 4.6 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.15 mL, 4.6 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다 (방법 M의 최종 단계에 기재된 바와 같음). 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)하여 2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-3H-퀴나졸린-4-온을 연황색 고체 (34 mg, 13%)로서 수득하였다.

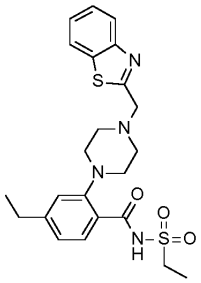
[1542] 화합물 A-32:

[1543] 

[1544] 방법 M을 통해 DMF (30 mL) 중 4-이소프로폭시-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (500 mg, 2.04 mmol)로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.85 mL, 6.11 mmol) 및 2-(클로로메틸)퀴나졸린-4-(3H)-온 (436 mg, 2.24 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 10시간 동안 교반하여 목적 니트릴을 회백색 고체 (321 mg, 39%)로서 수득하였다.

[1545] 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (300 mg, 0.74 mmol), NaN_3 (389 mg, 5.94 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.49 mL, 5.94 mmol)을 밀봉된 튜브에서 24시간 동안 150℃에서 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 n-펜탄으로 연화처리하여 목적 테트라졸을 회백색 고체 (13 mg, 4%)로서 수득하였다.

[1546] 화합물 A-33:

[1547] 

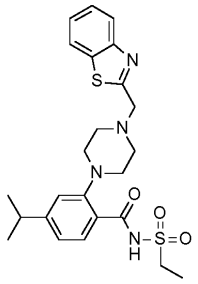
[1548] 방법 B를 통해 제조하였다. 1,4-디옥산 (15 mL) 중 중간체 3 (160 mg, 0.36 mmol)의 교반 용액에 에틸보론산 (32 mg, 0.43 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (124 mg, 0.90 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (26 mg, 0.04 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 10시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시킨 다음, 실리카 겔 (헥산 중 40-45% EtOAc) 상에서 칼럼 크로마토그래피하여 예상 화합물 (124 mg, 88%)을 수득하였다.

[1549] MeOH:H_2O (10 mL, 2:1 비) 중 수산화리튬 1수화물 (15 mg, 0.61 mmol)의 존재 하에 에스테르 (120 mg, 0.30 mmol)의 후속 가수분해를 실온에서 4시간 교반 후 완결하였다. 방법 B에 기재된 바와 같은 수성 후처리로 조

산 (108 mg 조 물질)을 수득하고, 이를 그대로 후속 반응에 사용하였다.

[1550] 이에 따라, 카르복실산 (100 mg, 0.26 mmol)을 THF (10 mL) 중 CDI (85 mg, 0.52 mmol)와 0℃에서 혼합하고, 이어서 15분 후에 DBU (0.08 mL, 0.52 mmol) 및 에탄술폰아미드 (34 mg, 0.31 mmol)를 첨가하고, 실온에서 반응 혼합물의 10시간 교반 후 예상 최종 생성물을 수득하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-7% MeOH)하여 2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-4-에틸-N-에틸술포닐-벤즈아미드를 회백색 고체 (10 mg, 8%)로서 수득하였다.

[1551] 화합물 A-34:



[1552]

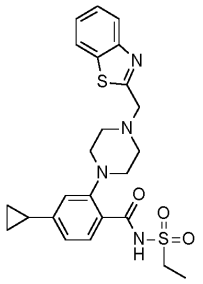
[1553] 방법 B를 통해 제조하였다. 1,4-디옥산 (50 mL) 중 중간체 3 (0.5 g, 1.12 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (0.23 g, 1.34 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (0.39 g, 2.80 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.08 g, 0.11 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 40-45% EtOAc)하여 목적 화합물 (384 mg, 84%)을 수득하였다.

[1554] MeOH (25 mL) 중 메틸 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-(프로프-1-엔-2-일)벤조에이트 (380 mg, 0.93 mmol)의 용액을 10% Pd/C (40 mg) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 5시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 층® 상에서 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 화합물을 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 메틸 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-이소프로필벤조에이트를 무색 점착성 고체 (307 mg)로서 수득하였다.

[1555] MeOH:H_2O (25 mL, 2:1 비) 중 메틸 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-이소프로필벤조에이트 (300 mg, 0.73 mmol) 및 수산화리튬 1수화물 (35 mg, 1.46 mmol)의 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 가수분해 반응의 완결 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 물을 유기 잔류물에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 역세척하였다. 수성 상을 후속적으로 1 M 시트르산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 카르복실산 (178 mg)을 수득하고, 이를 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1556] THF (20 mL) 중 카르복실산 (170 mg, 0.43 mmol)의 용액에 0℃에서 CDI (139 mg, 0.86 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 다음에, DBU (0.13 mL, 0.86 mmol) 및 에탄술폰아미드 (56 mg, 0.52 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 유지하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 용액을 증발 건조시키고, 물을 첨가하고, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 최종적으로, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 7-8% MeOH)하여 예상 화합물을 회백색 고체 (40 mg, 19%)로서 단리시켰다.

[1557] 화합물 A-35:



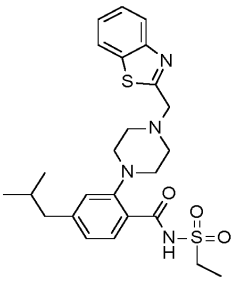
[1558]

[1559] 방법 B를 통해 제조하였다. 1,4-디옥산 (50 mL) 중 중간체 3 (400 mg, 0.90 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필보론산 (230 mg, 2.69 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (310 mg, 2.24 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (66 mg, 0.09 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 45-50% EtOAc)하여 예상 화합물 (309 mg, 85%)을 수득하였다.

[1560] MeOH:H_2O (15 mL, 2:1 비) 중 수산화리튬 1수화물 (35 mg, 1.47 mmol)의 존재 하에 에스테르 (300 mg, 0.74 mmol)의 후속 가수분해를 실온에서 5시간 교반 후 완결하였다. 방법 B에 기재된 바와 같은 수성 후처리로 조 산 (158 mg 조 물질)을 수득하고, 이를 그대로 후속 반응에 사용하였다.

[1561] 이에 따라, 카르복실산 (150 mg, 0.38 mmol)을 THF (20 mL) 중 CDI (124 mg, 0.76 mmol)와 0℃에서 혼합하고, 이어서 15분 후에 DBU (0.11 mL, 0.76 mmol) 및 에탄술폰아미드 (50 mg, 0.46 mmol)를 첨가하고, 실온에서 반응 혼합물의 8시간 교반 후 예상 최종 생성물을 수득하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-7% MeOH)하여 2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-4-시클로프로필-N-에틸술포닐-벤즈아미드를 회백색 고체 (30 mg, 16%)로서 수득하였다.

[1562] 화합물 A-36:



[1563]

[1564] 방법 B를 통해 제조하였다. 1,4-디옥산 (25 mL) 중 중간체 3 (250 mg, 0.56 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (122 mg, 0.67 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (193 mg, 1.40 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (40 mg, 0.06 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 10시간 동안 가열하였다. 완전한 전환이 TLC에 의해 확인될 때, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 35-40% EtOAc)하여 관심 화합물 (214 mg, 91%)을 수득하였다.

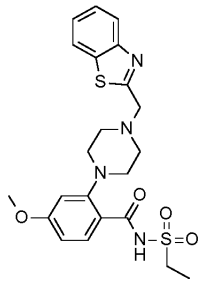
[1565] MeOH (20 mL) 중 메틸 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤조에이트 (210 mg, 0.50 mmol)의 용액을 10% Pd/C (20 mg) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 6시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 층® 상에서 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 화합물을 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 메틸 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-이소

부틸벤조에이트를 무색 점착성 고체 (183 mg)로서 수득하였다.

[1566] MeOH:H_2O (24 mL, 2:1 비) 중 수산화리튬 1수화물 (20 mg, 0.86 mmol)의 존재 하에 에스테르 (180 mg, 0.43 mmol)의 후속 가수분해를 실온에서 5시간 교반 후 완결하였다. 방법 B에 기재된 바와 같은 수성 후처리로 조 산 (126 mg 조 물질)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 그대로 하기 반응에 사용하였다.

[1567] THF (15 mL) 중 카르복실산 (120 mg, 0.29 mmol)의 용액에 0℃에서 CDI (95 mg, 0.59 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 다음에, DBU (0.09 mL, 0.59 mmol) 및 에탄술폰아미드 (38 mg, 0.35 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 유지하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 용액을 증발 건조시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 최종적으로, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH)하여 예상 화합물을 회백색 고체 (15 mg, 10%)로서 단리시켰다.

[1568] 화합물 A-37:



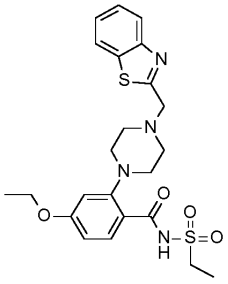
[1569]

[1570] 방법 S를 통해 아이오도메탄 (0.49 mL, 0.78 mmol)을 DMF (30 mL) 중 중간체 18 (200 mg, 0.52 mmol) 및 K_2CO_3 (144 mg, 1.04 mmol)의 용액에 첨가하여 제조하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반한 후, 예상 화합물을 수득하였다. 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 40-50%)를 수행한 후, 메틸 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-메톡시벤조에이트를 우수한 수율 (156 mg, 75%)로 수득하였다.

[1571] 실온에서 4시간 교반 후, MeOH:H_2O (2:1) 10 mL 중 수산화리튬 1수화물 (18 mg, 0.75 mmol)의 존재 하에 에스테르 (150 mg, 0.38 mmol)의 후속 가수분해를 완결하였다. 방법 S에 기재된 바와 같은 수성 후처리로 조 산 (128 mg)을 수득하고, 이를 그대로 다음 반응에 사용하였다.

[1572] 이에 따라, 카르복실산 (120 mg, 0.31 mmol)을 THF (10 mL) 중 CDI (101 mg, 0.63 mmol)와 0℃에서 혼합하고, 이어서 15분 후에 DBU (0.1 mL, 0.63 mmol) 및 에탄술폰아미드 (41 mg, 0.38 mmol)를 첨가하고, 실온에서 반응 혼합물의 12시간 교반 후 예상 최종 생성물을 수득하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-6% MeOH)하여 2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-N-에틸술포닐-4-메톡시-벤즈아미드를 연갈색 고체 (7 mg, 5%)로서 수득하였다.

[1573] 화합물 A-38:



[1574]

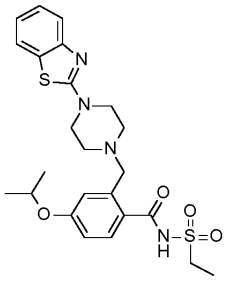
[1575] 방법 S를 통해 에틸 아이오다이드 (0.2 mL, 2.35 mmol)를 DMF (30 mL) 중 중간체 18 (600 mg, 1.56 mmol) 및 K_2CO_3 (432 mg, 3.13 mmol)의 용액에 첨가하여 제조하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반한 후, 예상 화합물을 수득하였다. 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 45-50%)를 수행한 후, 메틸 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-에톡시벤조에이트를 탁월한 수율 (582 mg, 90%)로 수

득하였다.

[1576] MeOH:H_2O (2:1) 30 mL 중 수산화리튬 1수화물 (68 mg, 2.82 mmol)의 존재 하에 에스테르 (580 mg, 1.41 mmol)의 후속 가수분해를 실온에서 5시간 교반 후 완결하였다. 방법 S에 기재된 바와 같은 수성 후처리로 조 산 (358 mg)을 수득하고, 이를 그대로 후속 반응에 사용하였다.

[1577] 이에 따라, 카르복실산 (350 mg, 0.89 mmol)을 THF (20 mL) 중 CDI (285 mg, 1.76 mmol)와 0℃에서 혼합하고, 이어서 15분 후에 DBU (0.26 mL,1.76 mmol) 및 에탄술폰아미드 (115 mg, 1.06 mmol)를 첨가하고, 실온에서 반응 혼합물의 12시간 교반 후 예상 최종 생성물을 수득하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-6% MeOH)하여 2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-4-에톡시-N-에틸술포닐-벤즈아미드를 회백색 고체 (16 mg, 4%)로서 수득하였다.

[1578] 화합물 A-39:



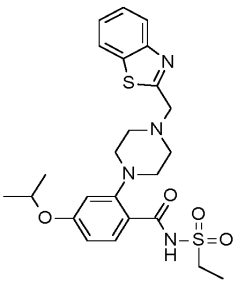
[1579]

[1580] 방법 R을 통해 DMF (30 mL) 중 2-(피페라진-1-일)벤조[d]티아졸 (0.23 g, 1.04 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.36 mL, 2.7 mmol) 및 메틸 2-(브로모메틸)-4-이소프로폭시벤조에이트 (0.25 g, 0.9 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)하여 메틸 2-((4-(벤조[d]티아졸-2-일)피페라진-1-일)메틸)-4-이소프로폭시벤조에이트를 중간 수율 (163 mg, 44%)로 수득하였다.

[1581] MeOH:H_2O (2:1) 중 수산화리튬 1수화물 (17 mg, 0.70 mmol)의 존재 하에 에스테르 (150 mg, 0.35 mmol)의 후속 가수분해를 실온에서 3시간 교반 후 완결하였다. 방법 R에 기재된 바와 같은 수성 후처리로 조 산 (106 mg)을 수득하고, 이를 그대로 후속 반응에 사용하였다.

[1582] 이에 따라, 카르복실산 (100 mg, 0.24 mmol)을 THF 중 CDI (79 mg, 0.48 mmol)와 0℃에서 혼합한 다음, 15분 후에 DBU (0.07 mL, 0.48 mmol) 및 에탄술폰아미드 (32 mg, 0.29 mmol)를 첨가하고, 실온에서 반응 혼합물의 12시간 교반 후 예상 최종 생성물을 수득하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH)하여 2-[[4-(1,3-벤조티아졸-2-일)피페라진-1-일]메틸]-N-에틸술포닐-4-이소프로폭시-벤즈아미드를 연황색 고체 (23 mg, 19%)로서 수득하였다.

[1583] 화합물 A-40:



[1584]

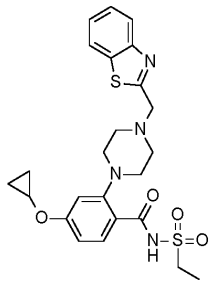
[1585] 방법 Q를 통해 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.39 g, 2.15 mmol)을 1,4-디옥산 (30 mL) 중 메틸 4-이소프로폭시-2-(피페라진-1-일)벤조에이트 (0.5 g, 1.79 mmol) 및 Et_3N (0.62 mL, 4.49 mmol)의 용액에 첨가하여 친핵성 치환을 수행함으로써 제조하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반한 후, 예상 화합물을 수득하였다. 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 30-40%)를 수행한 후, 메틸 2-(4-(벤조[d]티아

졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-이소프로폭시벤조에이트를 중간 수율 (322 mg, 42%)로 수득하였다.

[1586] MeOH:H_2O (2:1) 중 수산화리튬 1수화물 (34 mg, 1.41 mmol)의 존재 하에 에스테르 (300 mg, 0.70 mmol)의 후속 가수분해를 실온에서 3시간 교반 후 완결하였다. 방법 Q에 기재된 바와 같은 수성 후처리로 조 산을 수득하고, 이를 그대로 후속 반응에 사용하였다.

[1587] 이에 따라, 카르복실산 (150 mg, 0.36 mmol)을 THF 중 CDI (118 mg, 0.73 mmol)와 0℃에서 혼합하고, 이어서 15분 후에 DBU (0.10 mL, 0.73 mmol) 및 에탄술폰아미드 (48 mg, 0.43 mmol)를 첨가하고, 실온에서 반응 혼합물의 15시간 교반 후 예상 최종 생성물을 수득하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH)하여 2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-N-에틸술포닐-4-이소프로폭시-벤즈아미드를 회백색 고체 (13 mg, 7%)로서 수득하였다.

[1588] 화합물 A-41:



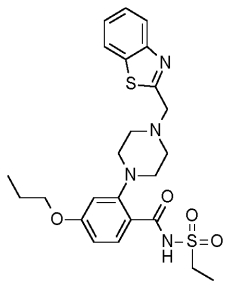
[1589]

[1590] 방법 S를 통해 브로모시클로프로판 (0.06 mL, 0.78 mmol)을 DMF (10 mL) 중 중간체 18 (200 mg, 0.52 mmol) 및 K_2CO_3 (144 mg, 1.04 mmol)의 용액에 첨가하여 제조하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반한 후, 예상 화합물을 수득하였다. 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 40-45%)를 수행한 후, 메틸 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-시클로프로폭시벤조에이트를 중간 수율 (106 mg, 48%)로 수득하였다.

[1591] 실온에서 5시간 교반 후, MeOH:H_2O (2:1) 8 mL 중 수산화리튬 1수화물 (11 mg, 0.48 mmol)의 존재 하에 에스테르 (100 mg, 0.24 mmol)의 후속 가수분해를 완결하였다. 방법 S에 기재된 바와 같은 수성 후처리로 조 산 (63 mg)을 수득하고, 이를 그대로 다음 반응에 사용하였다.

[1592] 이에 따라, 카르복실산 (60 mg, 0.15 mmol)을 THF (8 mL) 중 CDI (48 mg, 0.29 mmol)와 0℃에서 혼합하고, 이어서 15분 후에 DBU (0.044 mL, 0.29 mmol) 및 에탄술폰아미드 (19 mg, 0.18 mmol)를 첨가하고, 실온에서 반응 혼합물의 14시간 교반 후 예상 최종 생성물을 수득하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH)하여 2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-4-(시클로프로폭시)-N-에틸술포닐-벤즈아미드를 회백색 고체 (6 mg, 8%)로서 수득하였다.

[1593] 화합물 A-42:



[1594]

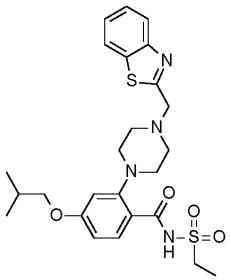
[1595] 방법 Q를 통해 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.40 g, 2.15 mmol)을 1,4-디옥산 (30 mL) 중 메틸 2-(피페라진-1-일)-4-프로폭시벤조에이트 (0.5 g, 1.79 mmol) 및 Et_3N (0.62 mL, 4.49 mmol)의 용액에 첨가하여 친핵성 치환을 수행함으로써 제조하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반한 후, 예상 화합물을 수득하였다. 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 35-40%)를 수행한 후, 메틸 2-(4-(벤조[d]티아졸-

2-일메틸)피페라진-1-일)-4-프로폭시벤조에이트를 중간 수율 (376 mg, 49%)로 수득하였다.

[1596] MeOH:H_2O (2:1) 중 수산화리튬 1수화물 (42 mg, 1.74 mmol)의 존재 하에 에스테르 (370 mg, 0.87 mmol)의 후속 가수분해를 실온에서 6시간 교반 후 완결하였다. 방법 Q에 기재된 바와 같은 수성 후처리로 조 산을 수득하고, 이를 그대로 후속 반응에 사용하였다.

[1597] 이에 따라, 카르복실산 (200 mg, 0.49 mmol)을 THF 중 CDI (158 mg, 0.97 mmol)와 0℃에서 혼합하고, 이어서 15분 후에 DBU (0.15 mL, 0.97 mmol) 및 에탄술폰아미드 (64 mg, 0.58 mmol)를 첨가하고, 실온에서 반응 혼합물의 14시간 교반 후 예상 최종 생성물을 수득하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH)하여 2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-N-에틸술포닐-4-프로폭시-벤즈아미드를 회백색 고체 (36 mg, 15%)로서 수득하였다.

[1598] 화합물 A-43:



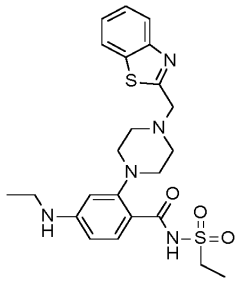
[1599]

[1600] 방법 S를 통해 1-브로모-2-메틸프로판 (0.26 mL, 2.35 mmol)을 DMF (35 mL) 중 중간체 18 (600 mg, 1.56 mmol) 및 K_2CO_3 (432 mg, 3.13 mmol)의 용액에 첨가하여 제조하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 교반한 후, 예상 화합물을 수득하였다. 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 40-50%)를 수행한 후, 메틸 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-이소부톡시벤조에이트를 우수한 수율 (545 mg, 79%)로 수득하였다.

[1601] 실온에서 4시간 교반 후, MeOH:H_2O (2:1) 30 mL 중 수산화리튬 1수화물 (59 mg, 2.46 mmol)의 존재 하에 에스테르 (540 mg, 1.23 mmol)의 후속 가수분해를 완결하였다. 방법 S에 기재된 바와 같은 수성 후처리로 조 산 (278 mg)을 수득하고, 이를 그대로 다음 반응에 사용하였다.

[1602] 이에 따라, 카르복실산 (270 mg, 0.63 mmol)을 THF (20 mL) 중 CDI (206 mg, 1.27 mmol)와 0℃에서 혼합한 다음, 15분 후에 DBU (0.19 mL, 1.27 mmol) 및 에탄술폰아미드 (83 mg, 0.76 mmol)를 첨가하고, 실온에서 반응 혼합물의 12시간 교반 후 예상 최종 생성물을 수득하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 7-8% MeOH)하여 2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-N-에틸술포닐-4-이소부톡시-벤즈아미드를 회백색 고체 (16 mg, 5%)로서 수득하였다.

[1603] 화합물 A-44



[1604]

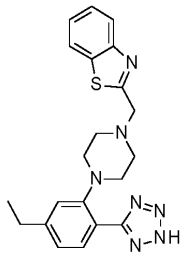
[1605] 방법 T를 통해 제조하였다. 1,4-디옥산 (25 mL) 중 중간체 3 (300 mg, 0.67 mmol)의 교반 용액에 에틸아민 (45 mg, 1.01 mmol), 및 이어서 K_3PO_4 (285 mg, 1.34 mmol) 및 $P(tBu)_3.BF_4$ (194 mg, 0.67 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링한 후, $Pd(dba)_2$ (62 mg, 0.07 mmol) 및 BINAP (89 mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 12시간 동안 100℃가 되게 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였

다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)하여 관심 화합물을 점착성 고체 (214 mg, 78%)로서 수득하였다.

[1606] MeOH:H_2O (15 mL, 2:1 비) 중 수산화리튬 1수화물 (23 mg, 0.97 mmol)의 존재 하에 에스테르 (200 mg, 0.49 mmol)의 후속 가수분해를 실온에서 6시간 교반 후 완결하였다. 방법 T에 기재된 바와 같은 수성 후처리로 조산 (123 mg 조 물질)을 수득하고, 이를 그대로 후속 반응에 사용하였다.

[1607] THF (15 mL) 중 카르복실산 (120 mg, 0.30 mmol)의 용액에 0℃에서 CDI (98 mg, 0.60 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 다음에, DBU (0.09 mL, 0.60 mmol) 및 에탄술폰아미드 (40 mg, 0.36 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 유지하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 용액을 증발 건조시키고, 물을 첨가하고, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 최종적으로, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH)하여 예상 화합물을 연황색 고체 (8 mg, 5%)로서 단리하였다.

[1608] 화합물 A-45

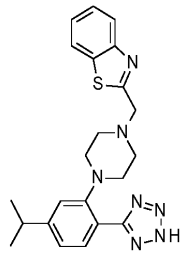


[1609]

[1610] 방법 Y를 통해 제조하였다. 1,4-디옥산 (30 mL) 중 중간체 19 (300 mg, 0.73 mmol)의 교반 용액에 에틸보론산 (64 mg, 0.87 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (250 mg, 1.82 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (53 mg, 0.073 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 진공 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30-40% EtOAc)하여 목적 화합물을 우수한 수율 (182 mg, 69%)로 수득하였다.

[1611] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (180 mg, 0.50 mmol), NaN_3 (258 mg, 3.97 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.08 mL, 3.97 mmol)을 140℃에서 15시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 Y에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 회백색 고체 (19 mg, 10%)로서 수득하였다.

[1612] 화합물 A-46



[1613]

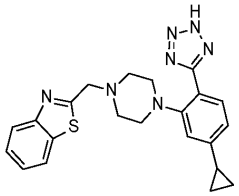
[1614] 방법 Y를 통해 제조하였다. 1,4-디옥산 (30 mL) 중 중간체 19 (300 mg, 0.73 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (146 mg, 0.87 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (250 mg, 1.82 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (53 mg, 0.073 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30-40%

EtOAc)하여 목적 화합물을 우수한 수율 (232 mg, 85%)로 수득하였다.

[1615] MeOH (20 mL) 중 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-(프로프-1-엔-2-일)벤조니트릴 (230 mg, 0.61 mmol)의 용액을 10% Pd/C (23 mg) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 3시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 층® 상에서 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 조 화합물을 그대로 후속 단계에서 사용하였다 (182 mg 조 물질).

[1616] 밀봉된 튜브에서 16시간 동안 140℃에서 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (180 mg, 0.48 mmol), NaN_3 (249 mg, 3.82 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.96 mL, 3.82 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 테트라졸을 회백색 고체 (21 mg, 11%)로서 수득하였다.

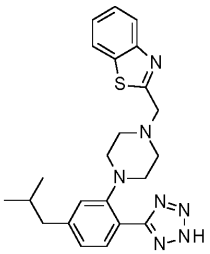
[1617] 화합물 A-47

[1618] 

[1619] 방법 Y를 통해 제조하였다. 1,4-디옥산 (30 mL) 중 중간체 19 (300 mg, 0.73 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필보론산 (187 mg, 2.18 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (250 mg, 1.82 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (53 mg, 0.073 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 80℃로 10시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30-40% EtOAc)하여 목적 화합물을 적당한 수율 (105 mg, 39%)로 수득하였다.

[1620] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (100 mg, 0.27 mmol), NaN_3 (139 mg, 2.14 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.53 mL, 2.14 mmol)을 140℃에서 18시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 Y에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 화합물 A-47을 연갈색 고체 (9 mg, 8%)로서 수득하였다.

[1621] 화합물 A-48:

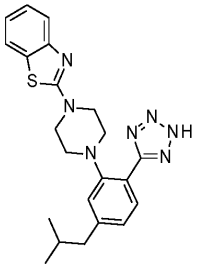
[1622] 

[1623] 방법 U를 통해 DMF (15 mL) 중 중간체 1 (200 mg, 0.71 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.40 mL, 2.86 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (156 mg, 0.86 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 10시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-이소부틸벤조니트릴을 탁월한 수율 (234 mg, 84%)로 수득하였다.

[1624] 톨루엔 (20 mL) 중 니트릴 (230 mg, 0.59 mmol), NaN_3 (306 mg, 4.71 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.18 mL, 4.71 mmol)을 밀봉된 튜브에서 24시간 동안 150℃에서 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 5-6% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 테

트라졸을 연황색 고체 (42 mg, 16%)로서 수득하였다.

[1625] 화합물 A-49:

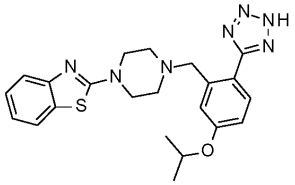


[1626]

[1627] 방법 U를 통해 DMF (15 mL) 중 중간체 1 (200 mg, 0.71 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.40 mL, 2.86 mmol) 및 2-클로로벤조[d]티아졸 (145 mg, 0.86 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일)피페라진-1-일)-4-이소부틸벤조니트릴을 적당한 수율 (114 mg, 43%)로 수득하였다.

[1628] 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (110 mg, 0.29 mmol), NaN_3 (152 mg, 2.33 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.58 mL, 2.33 mmol)을 밀봉된 튜브에서 24시간 동안 150℃에서 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 연황색 고체 (11 mg, 9%)로서 수득하였다.

[1629] 화합물 A-50:

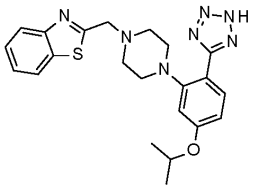


[1630]

[1631] DMF (30 ml) 중 2-(피페라진-1-일)벤조[d]티아졸 (0.16 g, 0.71 mmol)의 용액으로부터 방법 H를 통하여 제조하고, 여기에 Et_3N (0.25 ml, 1.8 mmol) 및 2-(브로모메틸)-4-이소프로폭시벤조니트릴 (0.15 g, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)하여 2-((4-(벤조[d]티아졸-2-일)피페라진-1-일)메틸)-4-이소프로폭시벤조니트릴을 중간 수율 (68 mg, 28%)로 수득하였다.

[1632] 톨루엔 (5 mL) 중 니트릴 (60 mg, 0.15 mmol), NaN_3 (79 mg, 1.22 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.30 mL, 1.22 mmol)을 밀봉된 튜브에서 24시간 동안 150℃에서 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 5-6% MeOH)하여 예상 테트라졸을 회백색 고체 (8 mg, 12%)로서 수득하였다.

[1633] 화합물 A-51

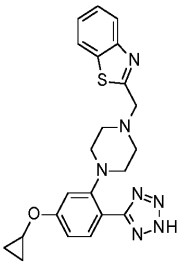


[1634]

[1635] 4-이소프로폭시-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (중간체 14, 0.50 g, 2.04 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.41 g, 2.24 mmol)로부터 방법 C를 통해 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 3시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-이소프로폭시벤조니트릴 (360 mg, 45%)을 수득하였다.

[1636] 밀봉된 튜브에서 24시간 동안 150℃에서 톨루엔 (6 mL) 중 니트릴 (100 mg, 0.25 mmol), NaN_3 (132 mg, 2.03 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.51 mL, 2.03 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응, 및 이어서 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-6% MeOH)하여 목적 테트라졸을 회백색 고체 (7 mg, 7%)로서 수득하였다.

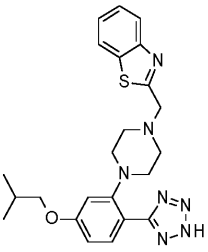
[1637] 화합물 A-52

[1638] 

[1639] 브로모시클로프로판 (124 mg, 1.03 mmol)을 NMP (20 mL) 중 중간체 20 (300 mg, 0.86 mmol) 및 Cs_2CO_3 (558 mg, 1.71 mmol)의 용액에 첨가하여 방법 Z를 통해 제조하였다. 반응 혼합물을 140℃에서 12시간 동안 교반한 후에 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 MeOH 3-4%)를 수행한 후, 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-시클로프로폭시벤조니트릴을 중간 수율 (141 mg, 42%)로 수득하였다.

[1640] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (130 mg, 0.33 mmol), NaN_3 (173 mg, 2.66 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.67 mL, 2.66 mmol)을 140℃에서 20시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 Z에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 2-[[4-[5-(시클로프로폭시)-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸을 회백색 고체 (12 mg, 8%)로서 수득하였다.

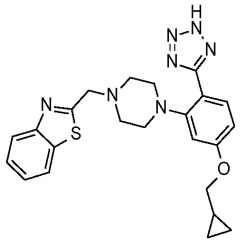
[1641] 화합물 A-53

[1642] 

[1643] 1-브로모-2-메틸프로판 (117 mg, 0.86 mmol)을 DMF (15 mL) 중 중간체 20 (250 mg, 0.71 mmol) 및 K_2CO_3 (197 mg, 1.43 mmol)의 용액에 첨가하여 방법 Z를 통해 제조하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반한 후, 예상 화합물을 수득하였다. 방법 Z에 기재된 바와 같은 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3%의 MeOH)를 수행한 후, 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-이소부톡시벤조니트릴을 우수한 수율 (245 mg, 84%)로 수득하였다.

[1644] 밀봉된 튜브에서 16시간 동안 140℃에서 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (240 mg, 0.59 mmol), NaN_3 (307 mg, 4.72 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.18 mL, 4.72 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 7-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 연갈색 고체 (10 mg, 4%)로서 수득하였다.

[1645] 화합물 A-54:

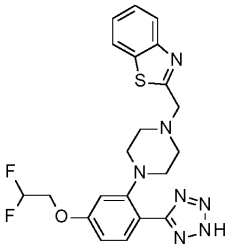


[1646]

[1647] 방법 Z를 통해 (브로모메틸)시클로프로판 (231 mg, 1.71 mmol)을 DMF (25 mL) 중 중간체 20 (500 mg, 1.43 mmol) 및 K_2CO_3 (394 mg, 2.85 mmol)의 용액에 첨가하여 제조하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 교반한 후, 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-(시클로프로필메톡시)벤조니트릴을 수득하였다. 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-5%의 MeOH)를 수행한 후, 목적 니트릴을 우수한 수율 (468 mg, 81%)로 수득하였다.

[1648] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (25 mL) 중 니트릴 (450 mg, 1.08 mmol), NaN_3 (560 mg, 8.60 mmol) 및 Bu_3SnCl (2.15 mL, 8.60 mmol)을 140℃에서 15시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 Z에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-7% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 연화처리로 목적 최종 화합물을 회백색 고체 (21 mg, 4%)로서 수득하였다.

[1649] 화합물 A-55:

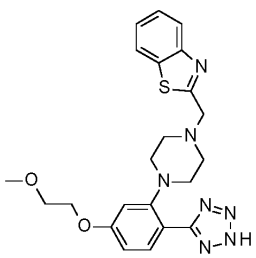


[1650]

[1651] 방법 Z를 통해 2-브로모-1,1-디플루오로에탄 (199 mg, 1.37 mmol)을 DMF (20 mL) 중 중간체 20 (400 mg, 1.14 mmol) 및 K_2CO_3 (316 mg, 2.28 mmol)의 용액에 첨가하여 제조하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반한 후, 예상 화합물을 수득하였다. 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 MeOH 2-3%)를 수행한 후, 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-(2,2-디플루오로에톡시)벤조니트릴을 탁월한 수율 (452 mg, 95%)로 수득하였다.

[1652] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (20 mL) 중 니트릴 (450 mg, 1.09 mmol), NaN_3 (565 mg, 8.69 mmol) 및 Bu_3SnCl (2.17 mL, 8.69 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 Z에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 7-8% MeOH) 및 디에틸 에테르 중에서의 궁극적인 연화처리로 목적 최종 화합물을 연황색 고체 (21 mg, 4%)로서 수득하였다.

[1653] 화합물 A-56:



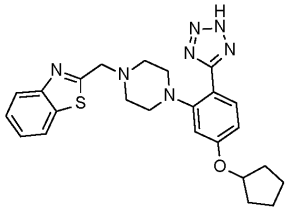
[1654]

[1655] 방법 Z를 통해 1-브로모-2-메톡시에탄 (143 mg, 1.03 mmol)을 DMF (20 mL) 중 중간체 20 (300 mg, 0.86 mmol)

및 K_2CO_3 (237 mg, 1.71 mmol)의 용액에 첨가하여 제조하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 교반한 후, 목적 니트릴을 수득하였다. 방법 Z에 기재된 바와 같이, 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-5%의 MeOH)를 수행한 후, 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-(2-메톡시에톡시)벤조니트릴을 우수한 수율 (243 mg, 69%)로 수득하였다.

[1656] 밀봉된 튜브에서 16시간 동안 140℃에서 톨루엔 (20 mL) 중 니트릴 (240 mg, 0.59 mmol), NaN_3 (306 mg, 4.70 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.17 mL, 4.70 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 8-10% MeOH) 및 디에틸 에테르 중에서의 최종 연화처리로 예상 테트라졸을 연갈색 고체 (8 mg, 3%)로서 수득하였다.

[1657] 화합물 A-57:

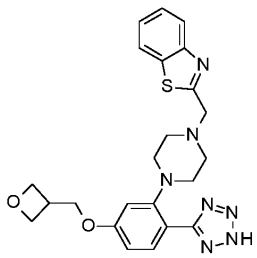


[1658]

[1659] 방법 Z를 통해 브로모시클로펜탄 (255 mg, 1.71 mmol)을 DMF (25 mL) 중 중간체 20 (500 mg, 1.43 mmol) 및 K_2CO_3 (394 mg, 2.85 mmol)의 용액에 첨가하여 제조하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반한 후, 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-(시클로펜틸옥시)벤조니트릴을 수득하였다. 방법 Z에 기재된 바와 같은 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4%의 MeOH)를 수행하여 예상 니트릴을 우수한 수율 (458 mg, 77%)로 수득하였다.

[1660] 밀봉된 튜브에서 18시간 동안 140℃에서 톨루엔 (20 mL) 중 니트릴 (450 mg, 1.08 mmol), NaN_3 (560 mg, 8.60 mmol) 및 Bu_3SnCl (2.15 mL, 8.60 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 7-8% MeOH) 및 디에틸 에테르 중에서의 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 회백색 고체 (22 mg, 4%)로서 수득하였다.

[1661] 화합물 A-58:

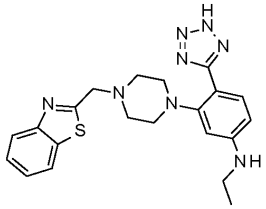


[1662]

[1663] 방법 Z를 통해 3-(아이오도메틸)옥세탄 (163 mg, 0.82 mmol)을 DMF (15 mL) 중 중간체 20 (240 mg, 0.68 mmol) 및 K_2CO_3 (189 mg, 1.37 mmol)의 용액에 첨가하여 제조하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반한 후, 목적 니트릴을 수득하였다. 방법 Z에 기재된 바와 같은 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5%의 MeOH)를 수행하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-(옥세탄-3-일메톡시)벤조니트릴을 중간 수율 (122 mg, 42%)로 수득하였다.

[1664] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (120 mg, 2.85 mmol), NaN_3 (148 mg, 2.28 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.57 mL, 2.28 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 Z에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 7-8% MeOH) 및 디에틸 에테르 중에서의 궁극적인 연화처리로 예상 화합물 A-58을 회백색 고체 (5 mg, 4%)로서 수득하였다.

[1665] 화합물 A-59:

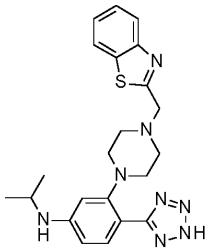


[1666]

[1667] 방법 AA를 통해 제조하였다. 1,4-디옥산 (20 mL) 중 중간체 19 (300 mg, 0.73 mmol)의 교반 용액에 에틸아민 (49 mg, 1.09 mmol), 및 이어서 NaOtBu (105 mg, 1.09 mmol) 및 $P(tBu)_3.BF_4$ (316 mg, 1.09 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링한 후, $Pd(dba)_2$ (42 mg, 0.07 mmol) 및 BINAP (90 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 12시간 동안 100℃가 되게 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시킨 후, 물 및 포화 염수로 추출하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 진공 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)하여 관심 니트릴을 점착성 액체 (257 mg, 94%)로서 수득하였다.

[1668] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (20 mL) 중 니트릴 (250 mg, 0.66 mmol), NaN_3 (344 mg, 5.30 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.32 mL, 5.30 mmol)을 140℃에서 18시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 AA에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 8-10% MeOH) 및 디에틸 에테르 중에서의 연화처리로 예상 치환된 테트라졸을 회백색 고체 (17 mg, 6%)로서 수득하였다.

[1669] 화합물 A-60:

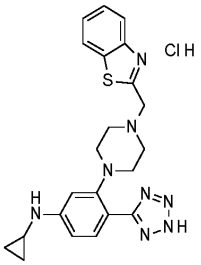


[1670]

[1671] 방법 AA를 통해 제조하였다. 1,4-디옥산 (20 mL) 중 중간체 19 (250 mg, 0.60 mmol)의 교반 용액에 이소프로필아민 (54 mg, 0.91 mmol), 및 이어서 NaOtBu (87 mg, 0.91 mmol) 및 $P(tBu)_3.BF_4$ (263 mg, 0.91 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링한 후, $Pd(dba)_2$ (35 mg, 0.06 mmol) 및 BINAP (75 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 12시간 동안 100℃가 되게 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시킨 후, 합한 유기 층을 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-5% MeOH)하여 관심 화합물을 점착성 고체 (206 mg, 87%)로서 수득하였다.

[1672] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (200 mg, 0.51 mmol), NaN_3 (266 mg, 4.09 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.02 mL, 4.09 mmol)을 140℃에서 16시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 AA에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 9-10% MeOH) 및 디에틸 에테르 중에서의 최종 연화처리로 3-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-N-이소프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)아닐린을 회백색 고체 (14 mg, 6%)로서 수득하였다.

[1673] 화합물 A-61:



[1674]

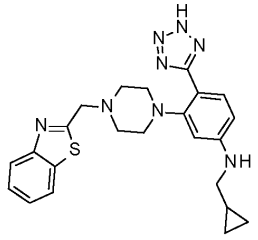
[1675] 방법 AA를 통해 제조하였다. 1,4-디옥산 (40 mL) 중 중간체 19 (500 mg, 1.21 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필아민 (104 mg, 1.81 mmol), 및 이어서 NaOtBu (174 mg, 1.81 mmol) 및 $P(tBu)_3.BF_4$ (526 mg, 1.81 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링한 후, $Pd(dba)_2$ (70 mg, 0.12 mmol) 및 BINAP (151 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 14시간 동안 100℃가 되게 하였다. 반응 혼합물을 방법 AA에 기재된 바와 같이 후처리하였다. 실리카 겔 상에서 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-6% MeOH)하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-(시클로프로필아미노)벤조니트릴을 점착성 액체 (413 mg, 90%)로서 수득하였다.

[1676] 테트라졸 형성 전에 추가의 Boc 보호를 수행하였다. 따라서, 0℃에서 1,2-디클로로에탄 (10 mL) 중 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-(시클로프로필아미노)벤조니트릴 (400 mg, 1.03 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (0.28 mL, 2.05 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0℃에서 10분 동안 교반한 후, Boc-무수물 (268 mg, 1.23 mmol) 및 촉매량의 DMAP를 첨가하였다. 반응물을 90℃가 되게 하고, 90℃에서 4시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 재용해시켰다. 물 및 포화 염수로 추출을 수행하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 추가로 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 2-3% EtOAc)에 의해 정제하였다. tert-부틸(3-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-시아노페닐)(시클로프로필)카르바메이트를 점착성 고체로서 탁월한 수율 (482 mg, 94%)로 단리시켰다.

[1677] 다음에, 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (25 mL) 중 니트릴 (480 mg, 0.98 mmol), NaN_3 (510 mg, 7.84 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.96 mL, 7.84 mmol)을 140℃에서 22시간 동안 혼합함으로써 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 AA에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 7-9% MeOH) 및 디에틸 에테르 중에서의 연화처리로 예상 테트라졸을 연황색 고체 (63 mg, 12%)로서 수득하였다.

[1678] 0℃에서 1,4-디옥산 (3 mL) 중 테트라졸 함유 중간체 (60 mg, 0.11 mmol)의 용액에 디옥산 (7 mL) 중 HCl (g)을 첨가하여 최종 Boc 탈보호를 수행하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 헥산으로 최종 연화처리하여 목적 히드로클로라이드 염을 연황색 고체 (10 mg, 20%)로서 수득하였다.

[1679] 화합물 A-62:



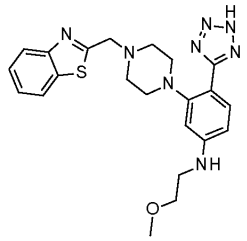
[1680]

[1681] 방법 AA를 통해 제조하였다. 1,4-디옥산 (20 mL) 중 중간체 19 (250 mg, 0.60 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필메탄아민 (65 mg, 0.90 mmol), 및 이어서 NaOtBu (87 mg, 0.91 mmol) 및 $P(tBu)_3.BF_4$ (263 mg, 0.91 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링한 후, $Pd(dba)_2$ (35 mg, 0.06 mmol) 및 BINAP (75 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 100℃로 10시간 동안 두었다. 반응 혼합물을

감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시킨 후, 물 및 포화 염수로 추출하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-6% MeOH)하여 관심 중간체 니트릴을 점착성 고체 (207 mg, 85%)로서 수득하였다.

[1682] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (20 mL) 중 니트릴 (200 mg, 0.50 mmol), NaN_3 (258 mg, 3.97 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.0 mL, 3.97 mmol)을 140℃에서 16시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 AA에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 8-10% MeOH) 및 디에틸 에테르 중에서의 후속 연화처리로 예상 테트라졸을 회백색 고체 (16 mg, 7%)로서 수득하였다.

[1683] 화합물 A-63:

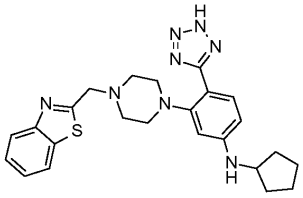


[1684]

[1685] 방법 AA를 통해 제조하였다. 1,4-디옥산 (20 mL) 중 중간체 19 (250 mg, 0.60 mmol)의 교반 용액에 2-메톡시에탄아민 (68 mg, 0.91 mmol), 및 이어서 NaOtBu (87 mg, 0.91 mmol) 및 $P(tBu)_3.BF_4$ (263 mg, 0.91 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링한 후, $Pd(dba)_2$ (35 mg, 0.06 mmol) 및 BINAP (75 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 14시간 동안 100℃가 되게 하였다. 방법 AA에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-6% MeOH)를 수행하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-((2-메톡시에틸)아미노)벤조니트릴을 점착성 액체 (177 mg, 72%)로서 수득하였다.

[1686] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (20 mL) 중 니트릴 (170 mg, 0.42 mmol), NaN_3 (216 mg, 3.33 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.83 mL, 3.33 mmol)을 140℃에서 22시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 AA에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 9-10% MeOH) 및 디에틸 에테르 중에서의 후속 연화처리로 목적 테트라졸을 회백색 고체 (6 mg, 3%)로서 수득하였다.

[1687] 화합물 A-64:



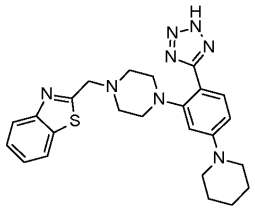
[1688]

[1689] 방법 AA를 통해 제조하였다. 1,4-디옥산 (20 mL) 중 중간체 19 (250 mg, 0.60 mmol)의 교반 용액에 시클로펜틸아민 (77 mg, 0.90 mmol), 및 이어서 NaOtBu (87 mg, 0.91 mmol) 및 $P(tBu)_3.BF_4$ (263 mg, 0.91 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링한 후, $Pd(dba)_2$ (35 mg, 0.06 mmol) 및 BINAP (75 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 14시간 동안 100℃가 되게 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시킨 후, 물 및 포화 염수로 추출하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-6% MeOH)하여 목적 중간체 니트릴을 점착성 액체 (164 mg, 65%)로서 수득하였다.

[1690] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (160 mg, 0.38 mmol), NaN_3 (200 mg, 3.07 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.77 mL, 3.07 mmol)을 140℃에서 22시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 AA에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 7-8% MeOH) 및 디에틸 에테르 중에서

의 최종 연화처리로 예상 화합물 A-64를 회백색 고체 (15 mg, 9%)로서 수득하였다.

[1691] 화합물 A-65:

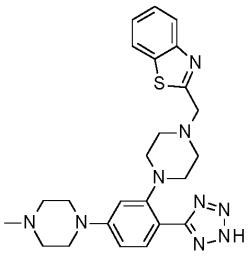


[1692]

[1693] 방법 AA를 통해 제조하였다. 1,4-디옥산 (20 mL) 중 중간체 19 (300 mg, 0.73 mmol)의 교반 용액에 피페리딘 (93 mg, 1.09 mmol), 및 이어서 NaOtBu (105 mg, 1.09 mmol) 및 $P(tBu)_3.BF_4$ (316 mg, 1.09 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링한 후, $Pd(dba)_2$ (42 mg, 0.07 mmol) 및 BINAP (90 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 12시간 동안 100℃가 되게 하였다. 반응 혼합물을 방법 AA에 기재된 바와 같이 후처리하였다. 실리카 겔 상에서 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)하여 예상 니트릴을 점착성 고체 (257 mg, 85%)로서 수득하였다.

[1694] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (20 mL) 중 니트릴 (250 mg, 0.60 mmol), NaN_3 (311 mg, 4.79 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.20 mL, 4.79 mmol)을 140℃에서 22시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 AA에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 7-8% MeOH) 및 디에틸 에테르로 후속 연화처리하여 2-((4-(5-(피페리딘-1-일)-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐)피페라진-1-일)메틸) 벤조[d]티아졸을 회백색 고체 (22 mg, 8%)로서 수득하였다.

[1695] 화합물 A-66:

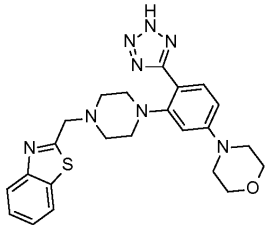


[1696]

[1697] 방법 AA를 통해 제조하였다. 1,4-디옥산 (20 mL) 중 중간체 19 (300 mg, 0.73 mmol)의 교반 용액에 1-메틸피페라진 (109 mg, 1.09 mmol), 및 이어서 NaOtBu (105 mg, 1.09 mmol) 및 $P(tBu)_3.BF_4$ (316 mg, 1.09 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링한 후, $Pd(dba)_2$ (42 mg, 0.07 mmol) 및 BINAP (90 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 15시간 동안 100℃가 되게 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시킨 후, 물 및 포화 염수로 추출하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 이어서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)하여 목적 치환된 니트릴을 점착성 액체 (253 mg, 81%)로서 수득하였다.

[1698] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (20 mL) 중 니트릴 (250 mg, 0.58 mmol), NaN_3 (300 mg, 4.62 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.16 mL, 4.62 mmol)을 140℃에서 24시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 AA에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 7-8% MeOH) 및 디에틸 에테르 중에서의 최종 연화처리로 목적 치환된 테트라졸을 연갈색 고체 (4 mg, 2%)로서 수득하였다.

[1699] 화합물 A-67:

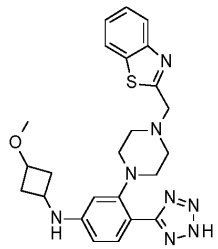


[1700]

[1701] 방법 AA를 통해 제조하였다. 1,4-디옥산 (20 mL) 중 중간체 19 (300 mg, 0.73 mmol)의 교반 용액에 모르폴린 (95 mg, 1.09 mmol), 및 이어서 NaOtBu (105 mg, 1.09 mmol) 및 $P(tBu)_3.BF_4$ (316 mg, 1.09 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링한 후, $Pd(dba)_2$ (42 mg, 0.07 mmol) 및 BINAP (90 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 14시간 동안 100℃가 되게 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시킨 후, 물 및 포화 염수로 추출하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)하여 예상 니트릴을 점착성 고체 (271 mg, 89%)로서 수득하였다.

[1702] 밀봉된 튜브에서 24시간 동안 140℃에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (250 mg, 0.60 mmol), NaN_3 (310 mg, 4.77 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.19 mL, 4.77 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 AA에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 디에틸 에테르 중에서의 최종 연화처리로 목적 화합물 A-67을 연황색 고체 (23 mg, 8%)로서 수득하였다.

[1703] 화합물 A-68:

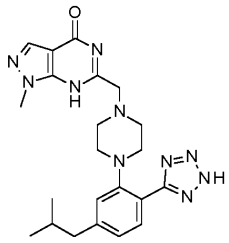


[1704]

[1705] 방법 AA를 통해 제조하였다. 1,4-디옥산 (25 mL) 중 중간체 19 (375 mg, 0.91 mmol)의 교반 용액에 3-메톡시시클로부탄아민 히드로클로라이드 (187 mg, 1.36 mmol), 및 이어서 NaOtBu (174 mg, 1.81 mmol) 및 $P(tBu)_3.BF_4$ (526 mg, 1.81 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링한 후, $Pd(dba)_2$ (52 mg, 0.09 mmol) 및 BINAP (113 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 15시간 동안 100℃가 되게 하였다. 방법 AA에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-6% MeOH)를 수행하여 예상 중간체 니트릴을 점착성 액체 (320 mg, 81%)로서 수득하였다.

[1706] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (20 mL) 중 니트릴 (200 mg, 0.46 mmol), NaN_3 (240 mg, 3.70 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.92 mL, 3.70 mmol)을 140℃에서 24시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 AA에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 8-10% MeOH) 및 디에틸 에테르 중에서의 후속 연화처리로 목적 치환된 테트라졸을 회백색 고체 (8 mg, 4%)로서 수득하였다.

[1707] 화합물 A-69:

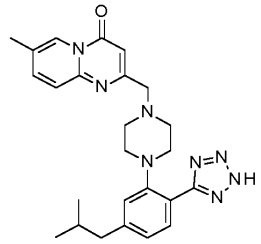


[1708]

[1709] 방법 U를 통해 DMF (10 mL) 중 중간체 1 (100 mg, 0.36 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.20 mL, 1.43 mmol) 및 6-(클로로메틸)-1-메틸-7H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (85 mg, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-7% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((1-메틸-4-옥소-4,7-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 중간 수율 (78 mg, 54%)로 수득하였다.

[1710] 밀봉된 튜브에서 24시간 동안 140℃에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (75 mg, 0.18 mmol), NaN_3 (96 mg, 1.48 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.37 mL, 1.48 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 8-10% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 무색 고체 (13 mg, 16%)로서 수득하였다.

[1711] 화합물 A-70:

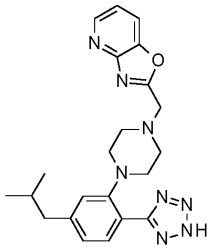


[1712]

[1713] 방법 U를 통해 DMF (10 mL) 중 중간체 1 (100 mg, 0.36 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.20 mL, 1.43 mmol) 및 2-(클로로메틸)-7-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온 (89 mg, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 8시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((7-메틸-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 중간 수율 (88 mg, 59%)로 수득하였다.

[1714] 밀봉된 튜브에서 16시간 동안 140℃에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (85 mg, 0.20 mmol), NaN_3 (106 mg, 1.60 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.41 mL, 1.60 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 8-10% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 테트라졸을 회백색 고체 (19 mg, 20%)로서 수득하였다.

[1715] 화합물 A-71:



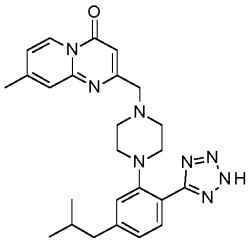
[1716]

[1717] 방법 U를 통해 DMF (10 mL) 중 중간체 1 (100 mg, 0.36 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.20 mL,

1.43 mmol) 및 2-(클로로메틸)옥사졸로[4,5-b]피리딘 (72 mg, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-(옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 (83 mg, 62%)로 수득하였다.

[1718] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (80 mg, 0.21 mmol), NaN_3 (110 mg, 1.70 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.43 mL, 1.70 mmol)을 140℃에서 18시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 테트라졸을 연황색 고체 (7 mg, 8%)로서 수득하였다.

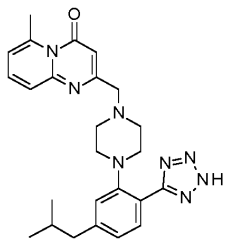
[1719] 화합물 A-72:

[1720] 

[1721] 방법 U를 통해 DMF (10 mL) 중 중간체 1 (100 mg, 0.36 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.20 mL, 1.43 mmol) 및 2-(클로로메틸)-8-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온 (89 mg, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 7시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-5% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((8-메틸-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 (98 mg, 66%)로 수득하였다.

[1722] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 140℃에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (95 mg, 0.23 mmol), NaN_3 (119 mg, 1.83 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.46 mL, 1.83 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 8-10% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-8-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온 (17 mg, 19%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

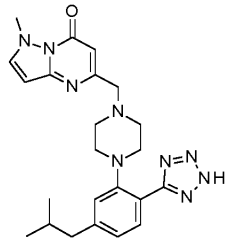
[1723] 화합물 A-73:

[1724] 

[1725] 방법 U를 통해 DMF (15 mL) 중 중간체 1 (130 mg, 0.46 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.26 mL, 1.86 mmol) 및 2-(클로로메틸)-6-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온 (116 mg, 0.56 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 8시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-6% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((6-메틸-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 (145 mg, 76%)로 수득하였다.

[1726] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (140 mg, 0.34 mmol), NaN_3 (175 mg, 2.70 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.67 mL, 2.70 mmol)을 140℃에서 16시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 8-10% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 연황색 고체 (4 mg, 3%)로서 수득하였다.

[1727] 화합물 A-74:

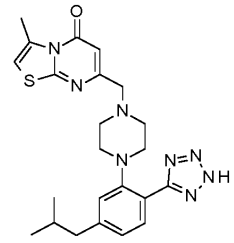


[1728]

[1729] 방법 U를 통해 DMF (10 mL) 중 중간체 1 (150 mg, 0.54 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.30 mL, 2.14 mmol) 및 5-(클로로메틸)-1-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-온 (127 mg, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 10시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-6% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((1-메틸-7-옥소-1,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 적당한 수율 (63 mg, 29%)로 수득하였다.

[1730] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (60 mg, 0.15 mmol), NaN_3 (77 mg, 1.18 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.3 mL, 1.18 mmol)을 140℃에서 20시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 9-10% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 화합물을 연갈색 고체 (6 mg, 9%)로서 수득하였다.

[1731] 화합물 A-75:

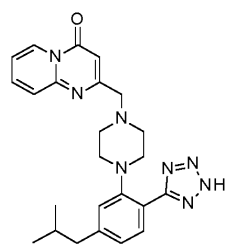


[1732]

[1733] 방법 U를 통해 DMF (10 mL) 중 중간체 1 (120 mg, 0.43 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.24 mL, 1.71 mmol) 및 7-(클로로메틸)-3-메틸-티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온 (110 mg, 0.51 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 10시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-6% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((3-메틸-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 (113 mg, 62%)로 수득하였다.

[1734] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (110 mg, 0.26 mmol), NaN_3 (136 mg, 2.09 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.52 mL, 2.09 mmol)을 140℃에서 22시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 8-10% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 7-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-3-메틸-티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온을 연황색 고체 (17 mg, 14%)로서 수득하였다.

[1735] 화합물 A-76:



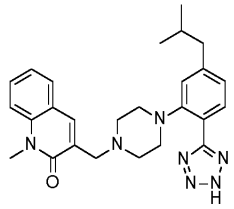
[1736]

[1737] 방법 U를 통해 DMF (15 mL) 중 중간체 1 (200 mg, 0.71 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.40 mL,

2.86 mmol) 및 2-(클로로메틸)피리도[1,2-a]피리미딘-4-온 (167 mg, 0.86 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 8시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-5% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 (168 mg, 59%)로 수득하였다.

[1738] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (160 mg, 0.40 mmol), NaN_3 (207 mg, 3.19 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.8 mL, 3.19 mmol)을 140℃에서 16시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 7-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 회백색 고체 (16 mg, 9%)로서 수득하였다.

[1739] 화합물 A-77:

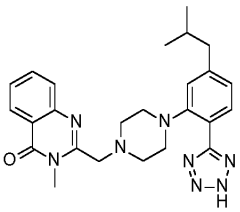


[1740]

[1741] 방법 U를 통해 DMF (15 mL) 중 중간체 1 (265 mg, 0.95 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.52 mL, 3.79 mmol) 및 3-(클로로메틸)-1-메틸-퀴놀린-2-온 (237 mg, 1.14 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 8시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 (262 mg, 67%)로 수득하였다.

[1742] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (8 mL) 중 니트릴 (260 mg, 0.63 mmol), NaN_3 (326 mg, 5.02 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.25 mL, 5.02 mmol)을 140℃에서 16시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 5-6% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 연황색 고체 (22 mg, 8%)로서 수득하였다.

[1743] 화합물 A-78:

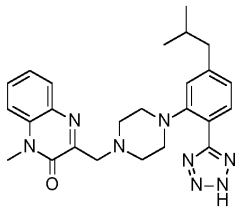


[1744]

[1745] 방법 U를 통해 DMF (15 mL) 중 중간체 1 (200 mg, 0.71 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.40 mL, 2.86 mmol) 및 2-(클로로메틸)-3-메틸-퀴나졸린-4-온 (179 mg, 0.86 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 10시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((3-메틸-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 탁월한 수율 (273 mg, 92%)로 수득하였다.

[1746] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (270 mg, 0.65 mmol), NaN_3 (338 mg, 5.20 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.30 mL, 5.20 mmol)을 140℃에서 15시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 7-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 목적 화합물을 회백색 고체 (16 mg, 5%)로서 수득하였다.

[1747] 화합물 A-79:



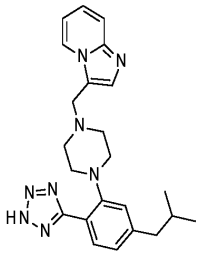
[1748]

[1749] 방법 U를 통해 DMF (15 mL) 중 중간체 1 (200 mg, 0.71 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.40 mL, 2.86 mmol) 및 3-(클로로메틸)-1H-퀴녹살린-2-온 (167 mg, 0.86 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((3-옥소-3,4-디히드로퀴녹살린-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 중간 수율로 수득하였다 (152 mg, 53%).

[1750] 다음에, 메틸화 반응을 수행하였다. 0℃에서 THF (10 mL) 중 4-이소부틸-2-(4-((3-옥소-3,4-디히드로퀴녹살린-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴 (150 mg, 0.37 mmol)의 교반 용액에 DBU (0.08 mL, 0.56 mmol)를 첨가하고, 이어서 실온에서 10분 동안 교반한 후, 메틸 아이오다이드 (0.03 mL, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 반응의 완결이 TLC에 의해 확인될 때까지 반응물을 실온에서 4시간 동안 계속 교반하였다. 다음에, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 냉수로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 4-이소부틸-2-(4-((4-메틸-3-옥소-3,4-디히드로퀴녹살린-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 (104 mg, 67%)로 수득하였다.

[1751] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (100 mg, 0.24 mmol), NaN_3 (125 mg, 1.92 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.48 mL, 1.92 mmol)을 140℃에서 15시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 7-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 연황색 고체 (12 mg, 11%)로서 수득하였다.

[1752] 화합물 A-80:

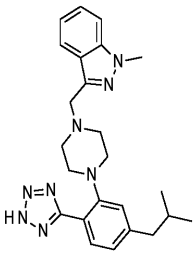


[1753]

[1754] 방법 W를 통해 MeOH (20 mL) 중 중간체 1 (200 mg, 0.71 mmol)의 용액으로부터 0℃에서 제조하고, 여기에 이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르브알데히드 (110 mg, 0.75 mmol) 및 촉매량의 아세트산을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 소듐 시아노보로히드라이드 (133 mg, 2.14 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응을 실온에서 12시간 동안 계속하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)로 2-(4-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)피페라진-1-일)-4-이소부틸벤조니트릴을 중간 수율 (123 mg, 46%)로 수득하였다.

[1755] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (8 mL) 중 니트릴 (120 mg, 0.32 mmol), NaN_3 (167 mg, 2.57 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.64 mL, 2.57 mmol)을 140℃에서 20시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 W에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 회백색 고체 (14 mg, 10%)로서 수득하였다.

[1756] 화합물 A-81:

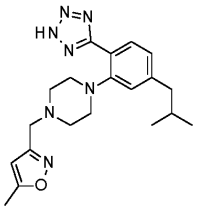


[1757]

[1758] 방법 W를 통해 0℃에서 MeOH (30 mL) 중 중간체 1 (300 mg, 1.07 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 1-메틸인다졸-3-카르브알데히드 (180 mg, 1.13 mmol) 및 촉매량의 아세트산을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 소듐 시아노보로히드라이드 (202 mg, 3.21 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응을 실온에서 12시간 동안 계속하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)로 4-이소부틸-2-(4-((1-메틸-1H-인다졸-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 중간 수율 (208 mg, 50%)로 수득하였다.

[1759] 밀봉된 튜브에서 24시간 동안 140℃에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (200 mg, 0.52 mmol), NaN_3 (268 mg, 4.13 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.03 mL, 4.13 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 W에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 최종 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (31 mg, 14%).

[1760] 화합물 A-82:

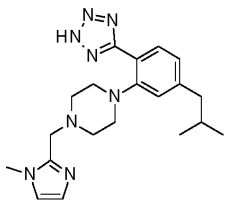


[1761]

[1762] 방법 U를 통해 DMF (20 mL) 중 중간체 1 (400 mg, 1.43 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.79 mL, 5.71 mmol) 및 3-(클로로메틸)-5-메틸-이속사졸 (226 mg, 1.71 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 중간 수율 (282 mg, 58%)로 수득하였다.

[1763] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (280 mg, 0.83 mmol), NaN_3 (430 mg, 6.62 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.65 mL, 6.62 mmol)을 140℃에서 15시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 3-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-5-메틸-이속사졸을 회백색 고체 (29 mg, 9%)로서 수득하였다.

[1764] 화합물 A-83:



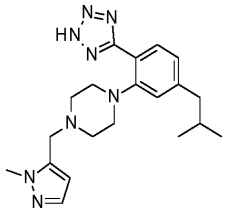
[1765]

[1766] 방법 U를 통해 DMF (15 mL) 중 중간체 1 (300 mg, 1.07 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.59 mL, 4.29 mmol) 및 2-(클로로메틸)-1-메틸-이미다졸 (168 mg, 1.29 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80

℃에서 6시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 (265 mg, 73%)로 수득하였다.

[1767] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (260 mg, 0.77 mmol), NaN_3 (400 mg, 6.16 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.54 mL, 6.16 mmol)을 140℃에서 12시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 5-6% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 회백색 고체 (9 mg, 3%)로서 수득하였다.

[1768] 화합물 A-84:

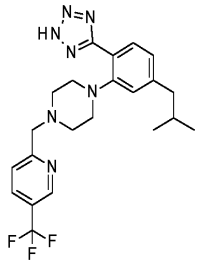


[1769]

[1770] 방법 U를 통해 DMF (10 mL) 중 중간체 1 (100 mg, 0.36 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.20 mL, 1.43 mmol) 및 5-(클로로메틸)-1-메틸-피라졸 (56 mg, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 탁월한 수율 (106 mg, 88%)로 수득하였다.

[1771] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (5 mL) 중 니트릴 (100 mg, 0.30 mmol), NaN_3 (154 mg, 2.4 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.59 mL, 2.4 mmol)을 140℃에서 12시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 5-6% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 1-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[(1-메틸피라졸-5-일)메틸]피페라진을 회백색 고체 (12 mg, 11%)로서 수득하였다.

[1772] 화합물 A-85:

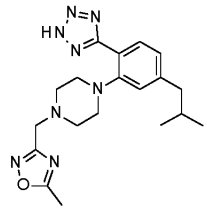


[1773]

[1774] 방법 U를 통해 DMF (25 mL) 중 중간체 1 (340 mg, 1.21 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.67 mL, 4.86 mmol) 및 2-(클로로메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘 (238 mg, 1.46 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 7시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-4% MeOH)로 4-이소부틸-2-(4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 중간 수율 (267 mg, 55%)로 수득하였다.

[1775] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (12 mL) 중 니트릴 (265 mg, 0.66 mmol), NaN_3 (342 mg, 5.26 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.32 mL, 5.26 mmol)을 140℃에서 15시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 연황색 고체 (27 mg, 9%)로서 수득하였다.

[1776] 화합물 A-86:

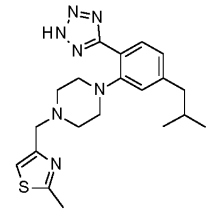


[1777]

[1778] 방법 U를 통해 DMF (15 mL) 중 중간체 1 (200 mg, 0.71 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.40 mL, 2.86 mmol) 및 3-(클로로메틸)-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸 (114 mg, 0.86 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 8시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-5% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 탁월한 수율 (210 mg, 87%)로 수득하였다.

[1779] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (200 mg, 0.59 mmol), NaN_3 (306 mg, 4.71 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.43 mL, 4.71 mmol)을 140℃에서 12시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 7-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 3-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸을 회백색 고체 (18 mg, 8%)로서 수득하였다.

[1780] 화합물 A-87:

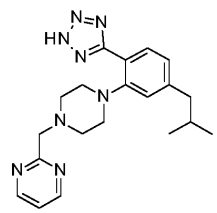


[1781]

[1782] 방법 U를 통해 DMF (25 mL) 중 중간체 1 (300 mg, 1.07 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.59 mL, 4.29 mmol) 및 4-(클로로메틸)-2-메틸-티아졸 (190 mg, 1.29 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 8시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-5% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((2-메틸티아졸-4-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 (290 mg, 76%)로 수득하였다.

[1783] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (275 mg, 0.78 mmol), NaN_3 (403 mg, 6.20 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.55 mL, 6.20 mmol)을 140℃에서 16시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 7-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 목적 화합물을 회백색 고체 (17 mg, 6%)로서 수득하였다.

[1784] 화합물 A-88:

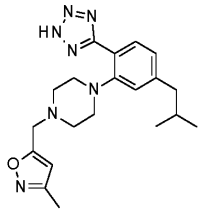


[1785]

[1786] 방법 U를 통해 DMF (25 mL) 중 중간체 1 (300 mg, 1.07 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.59 mL, 4.29 mmol) 및 2-(클로로메틸)피리미딘 (165 mg, 1.29 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 8시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-5% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-(피리미딘-2-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 고수율 및 순도 (308 mg, 86%)로 수득하였다.

[1787] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (300 mg, 0.89 mmol), NaN_3 (465 mg, 7.15 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.79 mL, 7.15 mmol)을 140℃에서 18시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 테트라졸을 연황색 고체 (21 mg, 6%)로서 수득하였다.

[1788] 화합물 A-89:

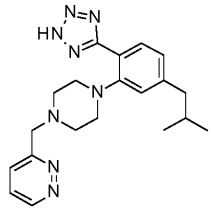


[1789]

[1790] 방법 U를 통해 DMF (6 mL) 중 중간체 1 (100 mg, 0.36 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.20 mL, 1.43 mmol) 및 5-(클로로메틸)-3-메틸-이속사졸 (47 mg, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 7시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((3-메틸이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 (93 mg, 78%)로 수득하였다.

[1791] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (90 mg, 0.27 mmol), NaN_3 (138 mg, 2.13 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.53 mL, 2.13 mmol)을 140℃에서 12시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-7% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 회백색 고체 (4 mg, 4%)로서 수득하였다.

[1792] 화합물 A-90:

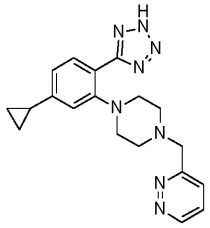


[1793]

[1794] 방법 U를 통해 피리다진-3-일메탄올 (100 mg, 0.91 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.13 mL, 1.82 mmol)로부터 제조하여 3-(클로로메틸)피리다진을 점착성 고체 (78 mg, 조 물질)로서 수득하였다. 친핵성 치환 반응에서 DMF (8 mL) 중 중간체 1 (85 mg, 0.30 mmol), Et_3N (0.17 mL, 1.21 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (47 mg, 0.36 mmol)을 사용함으로써, 실온에서 8시간 교반 후 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)에 의해 정제하여 4-이소부틸-2-(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 (82 mg, 81%)로 수득하였다.

[1795] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (5 mL) 중 니트릴 (80 mg, 0.24 mmol), NaN_3 (124 mg, 1.90 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.48 mL, 1.90 mmol)을 140℃에서 15시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 4-6% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 3-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진을 연황색 고체 (11 mg, 12%)로서 수득하였다.

[1796] 화합물 A-91:

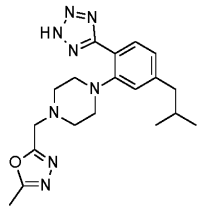


[1797]

[1798] 방법 D를 통해 중간체 37 (0.100 g, 0.44 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (0.085 g, 0.66 mmol)으로부터 제조하였다. 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 45-50% EtOAc)하여 4-시클로프로필-2-(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 (0.10 g, 71%)로 수득하였다.

[1799] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.10 g, 0.313 mmol), 아지드화나트륨 (0.163 g, 2.505 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.815 g, 2.505 mmol)을 140℃에서 15시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 D에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 3-[[4-[5-시클로프로필-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진을 회백색 고체 (9 mg, 9%)로서 수득하였다.

[1800] 화합물 A-92:

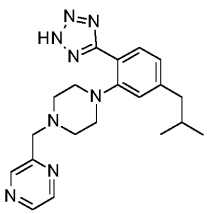


[1801]

[1802] 방법 U를 통해 DMF (10 mL) 중 중간체 1 (380 mg, 1.36 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.75 mL, 5.43 mmol) 및 2-(클로로메틸)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸 (216 mg, 1.63 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 중간 수율 (213 mg, 46%)로 수득하였다.

[1803] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (210 mg, 0.62 mmol), NaN_3 (322 mg, 4.95 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.24 mL, 4.95 mmol)을 140℃에서 16시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 7-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 테트라졸을 회백색 고체 (19 mg, 6%)로서 수득하였다.

[1804] 화합물 A-93:

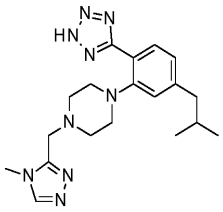


[1805]

[1806] 방법 U를 통해 DMF (15 mL) 중 중간체 1 (170 mg, 0.60 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.34 mL, 2.43 mmol) 및 2-(클로로메틸)피라진 (93 mg, 0.73 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 8시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-(피라진-2-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 (143 mg, 70%)로 수득하였다.

[1807] 밀봉된 튜브에서 16시간 동안 140℃에서 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (140 mg, 0.42 mmol), NaN_3 (217 mg, 3.33 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.83 mL, 3.33 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-7% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 테트라졸을 연황색 고체 (16 mg, 10%)로서 수득하였다.

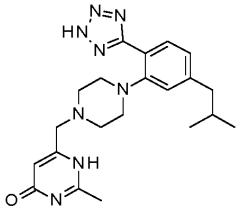
[1808] 화합물 A-94:

[1809] 

[1810] 방법 U를 통해 DMF (10 mL) 중 중간체 1 (165 mg, 0.59 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.33 mL, 2.36 mmol) 및 3-(클로로메틸)-4-메틸-1,2,4-트리아졸 (93 mg, 0.71 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-5% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 (152 mg, 76%)로 수득하였다.

[1811] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 140℃에서 톨루엔 (6 mL) 중 니트릴 (150 mg, 0.44 mmol), NaN_3 (230 mg, 3.55 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.89 mL, 3.55 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 5-7% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 1-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸]피페라진을 회백색 고체 (12 mg, 7%)로서 수득하였다.

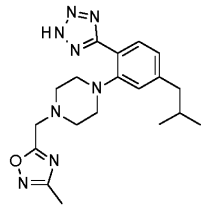
[1812] 화합물 A-95:

[1813] 

[1814] 방법 U를 통해 DMF (15 mL) 중 중간체 1 (200 mg, 0.71 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.40 mL, 2.86 mmol) 및 6-(클로로메틸)-2-메틸-1H-피리미딘-4-온 (136 mg, 0.86 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 7시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-5% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((2-메틸-6-옥소-3,6-디히드로피리미딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 (183 mg, 70%)로 수득하였다.

[1815] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (8 mL) 중 니트릴 (180 mg, 0.49 mmol), NaN_3 (256 mg, 3.94 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.0 mL, 3.94 mmol)을 140℃에서 15시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 6-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-2-메틸-1H-피리미딘-4-온을 회백색 고체 (17 mg, 8%)로서 수득하였다.

[1816] 화합물 A-96:

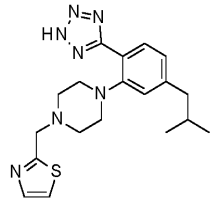


[1817]

[1818] 방법 U를 통해 DMF (6 mL) 중 중간체 1 (140 mg, 0.50 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.28 mL, 2.00 mmol) 및 5-(클로로메틸)-3-메틸-1,2,4-옥사디아졸 (79 mg, 0.60 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 7시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 중간 수율 (103 mg, 61%)로 수득하였다.

[1819] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (100 mg, 0.29 mmol), NaN_3 (153 mg, 2.36 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.59 mL, 2.36 mmol)을 140℃에서 16시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 7-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 목적 최종 화합물을 회백색 고체 (15 mg, 13%)로서 수득하였다.

[1820] 화합물 A-97:

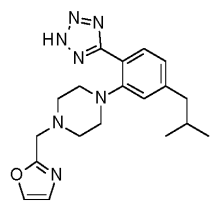


[1821]

[1822] 방법 U를 통해 DMF (15 mL) 중 중간체 1 (250 mg, 0.89 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.50 mL, 3.57 mmol) 및 2-(클로로메틸)-티아졸 (143 mg, 1.07 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 10시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-(티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 중간 수율 (156 mg, 51%)로 수득하였다.

[1823] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (150 mg, 0.44 mmol), NaN_3 (229 mg, 3.52 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.88 mL, 3.52 mmol)을 140℃에서 18시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 7-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]티아졸을 회백색 고체 (19 mg, 11%)로서 수득하였다.

[1824] 화합물 A-98:

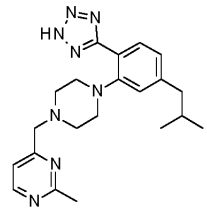


[1825]

[1826] 방법 U를 통해 DMF (8 mL) 중 중간체 1 (155 mg, 0.54 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.30 mL, 2.14 mmol) 및 2-(클로로메틸)옥사졸 (78 mg, 0.66 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-(옥사졸-2-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 중간 수율 (106 mg, 57%)로 수득하였다.

[1827] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (5 mL) 중 니트릴 (100 mg, 0.31 mmol), NaN_3 (160 mg, 2.47 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.62 mL, 2.47 mmol)을 140℃에서 15시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 5-6% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 테트라졸을 회백색 고체 (11 mg, 10%)로서 수득하였다.

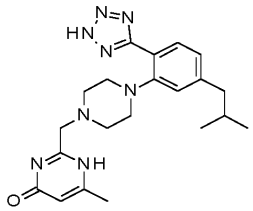
[1828] 화합물 A-99:

[1829] 

[1830] 방법 U를 통해 DMF (15 mL) 중 중간체 1 (250 mg, 0.89 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.50 mL, 3.57 mmol) 및 4-(클로로메틸)-2-메틸-피리미딘 (153 mg, 1.01 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((2-메틸피리미딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 중간 수율 (134 mg, 43%)로 수득하였다.

[1831] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (8 mL) 중 니트릴 (130 mg, 0.37 mmol), NaN_3 (193 mg, 2.98 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.74 mL, 2.98 mmol)을 140℃에서 15시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 목적 최종 화합물을 회백색 고체 (13 mg, 9%)로서 수득하였다.

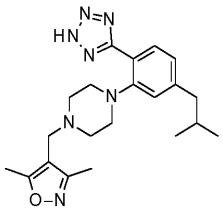
[1832] 화합물 A-100:

[1833] 

[1834] 방법 U를 통해 DMF (15 mL) 중 중간체 1 (260 mg, 0.93 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.51 mL, 3.71 mmol) 및 2-(클로로메틸)-6-메틸-1H-피리미딘-4-온 (177 mg, 1.11 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((6-메틸-4-옥소-1,4-디히드로피리미딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 (216 mg, 64%)로 수득하였다.

[1835] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (210 mg, 0.57 mmol), NaN_3 (300 mg, 4.60 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.15 mL, 4.60 mmol)을 140℃에서 18시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-6-메틸-1H-피리미딘-4-온을 회백색 고체 (36 mg, 15%)로서 수득하였다.

[1836] 화합물 A-101:

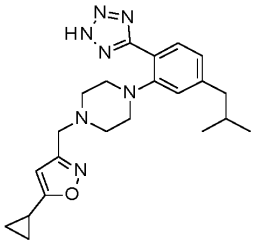


[1837]

[1838] 방법 U를 통해 DMF (25 mL) 중 중간체 1 (400 mg, 1.43 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.79 mL, 5.71 mmol) 및 4-(클로로메틸)-3,5-디메틸-이속사졸 (250 mg, 1.72 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 7시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)로 2-(4-((3,5-디메틸이속사졸-4-일)메틸)피페라진-1-일)-4-이소부틸벤조니트릴을 적당한 수율 (286 mg, 57%)로 수득하였다.

[1839] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (280 mg, 0.79 mmol), NaN_3 (413 mg, 6.35 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.59 mL, 6.35 mmol)을 140℃에서 16시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-7% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 화합물을 회백색 고체 (23 mg, 7%)로서 수득하였다.

[1840] 화합물 A-102:

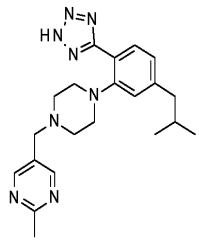


[1841]

[1842] 방법 U를 통해 DMF (15 mL) 중 중간체 1 (200 mg, 0.71 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.40 mL, 2.86 mmol) 및 3-(클로로메틸)-5-시클로프로필-이속사졸 (135 mg, 0.86 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 8시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)하여 2-(4-((5-시클로프로필이속사졸-3-일)메틸)피페라진-1-일)-4-이소부틸벤조니트릴을 적당한 수율 (126 mg, 48%)로 수득하였다.

[1843] 최종 테트라졸 반응을 톨루엔 (12 mL) 중 니트릴 (120 mg, 0.33 mmol), NaN_3 (171 mg, 2.63 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.66 mL, 2.63 mmol)을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 혼합함으로써 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 5-6% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 5-시클로프로필-3-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]이속사졸을 회백색 고체 (11 mg, 8%)로서 수득하였다.

[1844] 화합물 A-103:



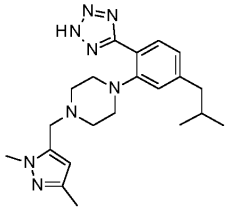
[1845]

[1846] 방법 U를 통해 (2-메틸피리미딘-5-일)메탄올 (100 mg, 0.80 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.12 mL, 1.60 mmol)로부터 제조하여 5-(클로로메틸)-2-메틸피리미딘을 점착성 액체 (73 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (8 mL) 중 중간체

1 (100 mg, 0.36 mmol)의 용액에 Et_3N (0.20 mL, 1.42 mmol) 및 5-(클로로메틸)-2-메틸피리미딘 (61 mg, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((2-메틸피리미딘-5-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 중간 수율 (73 mg, 58%)로 수득하였다.

[1847] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (5 mL) 중 니트릴 (70 mg, 0.20 mmol), NaN_3 (104 mg, 1.60 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.40 mL, 1.60 mmol)을 140℃에서 15시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-7% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 최종 화합물을 회백색 고체 (16 mg, 20%)로서 수득하였다.

[1848] 화합물 A-104:

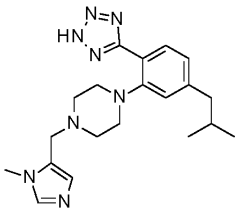


[1849]

[1850] 방법 U를 통해 DMF (15 mL) 중 중간체 1 (300 mg, 1.07 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 Et_3N (0.59 mL, 4.29 mmol) 및 5-(클로로메틸)-1,3-디메틸-피라졸 (186 mg, 1.29 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)하여 2-(4-((1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)피페라진-1-일)-4-이소부틸벤조니트릴을 적당한 수율 (122 mg, 32%)로 수득하였다.

[1851] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (6 mL) 중 니트릴 (120 mg, 0.34 mmol), NaN_3 (177 mg, 2.73 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.68 mL, 2.73 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 5-7% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 회백색 고체 (20 mg, 15%)로서 수득하였다.

[1852] 화합물 A-105:

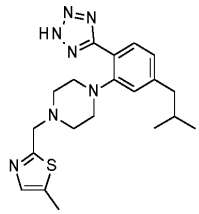


[1853]

[1854] 방법 U를 통해 (3-메틸이미다졸-4-일)메탄올 (200 mg, 1.78 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.26 mL, 3.57 mmol)로부터 제조하여 5-(클로로메틸)-1-메틸-이미다졸을 점착성 고체 (155 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (10 mL) 중 중간체 1 (150 mg, 0.54 mmol)의 용액에 Et_3N (0.30 mL, 2.14 mmol) 및 5-(클로로메틸)-1-메틸-이미다졸 (84 mg, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 (152 mg, 84%)로 수득하였다.

[1855] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (150 mg, 0.44 mmol), NaN_3 (231 mg, 3.56 mmol), Bu_3SnCl (0.89 mL, 3.56 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 1-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[(3-메틸이미다졸-4-일)메틸]피페라진을 무색 고체 (31 mg, 18%)로서 수득하였다.

[1856] 화합물 A-106:

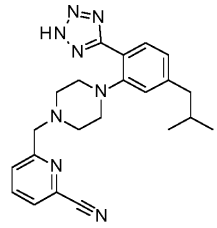


[1857]

[1858] 0℃에서 DMF (10 mL) 중 중간체 1 (100 mg, 0.36 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민 (0.20 mL, 1.43 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 후속적으로, 2-(클로로메틸)-5-메틸티아졸 (63 mg, 0.43 mmol)을 첨가하고, 반응을 실온에서 6시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH를 사용하여 정제하여 4-이소부틸-2-(4-((5-메틸티아졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴 (93 mg, 74%)을 수득하였다.

[1859] 톨루엔 (10 mL) 중 4-이소부틸-2-(4-((5-메틸티아졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴 (90 mg, 0.25 mmol), NaN_3 (132 mg, 2.03 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.51 mL, 2.03 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 150℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 이와 같이 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰다. 유기 층을 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 6-7% MeOH로 표제 화합물을 용리시키면서 정제하고, 디에틸 에테르로 추가로 연화처리한 후, 2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-5-메틸-티아졸을 회백색 고체 (25 mg, 25%)로서 수득하였다.

[1860] 화합물 A-107:



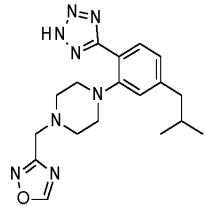
[1861]

[1862] 방법 V를 통해 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (30 mL) 중 Boc-보호된 4-이소부틸-2-피페라진-1-일벤조니트릴 (1.0 g, 2.91 mmol), NaN_3 (1.51 mg, 23.3 mmol) 및 Bu_3SnCl (5.82 mL, 23.3 mmol)을 혼합함으로써 제조하였다. 방법 V에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 4-6% MeOH)하여 tert-부틸 4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-카르복실레이트를 회백색 고체 (513 mg, 46%)로서 수득하였다.

[1863] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 테트라졸 함유 중간체 (0.5 g, 1.29 mmol)의 용액에 디옥산 (30 mL) 중 HCl (g)을 첨가하여 후속 Boc 탈보호를 수행하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 후처리 및 헥산으로의 최종 연화처리로 1-(5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐)피페라진 히드로클로라이드를 수득하고, 이를 그대로 최종 반응에 사용하였다 (363 mg 조 물질).

[1864] DMF (10 mL) 중 히드로클로라이드 염 (100 mg, 0.30 mmol)의 용액에 Et_3N (0.17 mL, 1.24 mmol) 및 6-(클로로메틸)피리딘-2-카르보니트릴 (57 mg, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 8시간 동안 교반하였다. 방법 V에 기재된 바와 같은 EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-7% MeOH)하여 예상 화합물을 회백색 고체 (10 mg, 8%)로서 수득하였다.

[1865] 화합물 A-108:



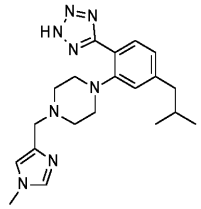
[1866]

[1867] 방법 V를 통해 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (30 mL) 중 Boc-보호된 4-이소부틸-2-피페라진-1-일벤조니트릴 (1.0 g, 2.91 mmol), NaN_3 (1.51 mg, 23.3 mmol) 및 Bu_3SnCl (5.82 mL, 23.3 mmol)을 혼합함으로써 제조하였다. 방법 V에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 4-6% MeOH)하여 tert-부틸 4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-카르복실레이트를 회백색 고체 (513 mg, 46%)로서 수득하였다.

[1868] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 테트라졸 함유 중간체 (0.5 g, 1.29 mmol)의 용액에 디옥산 (30 mL) 중 HCl (g)을 첨가하여 후속 Boc 탈보호를 수행하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 후처리 및 헥산으로의 최종 연화처리로 1-(5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐)피페라진 히드로클로라이드를 수득하고, 이를 그대로 최종 반응에 사용하였다 (363 mg 조 물질).

[1869] DMF (5 mL) 중 히드로클로라이드 염 (50 mg, 0.15 mmol)의 용액에 Et_3N (0.086 mL, 0.62 mmol) 및 3-(클로로메틸)-1,2,4-옥사디아졸 (22 mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 8시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-6% MeOH)하여 목적 테트라졸을 회백색 고체 (5 mg, 9%)로서 수득하였다.

[1870] 화합물 A-109:

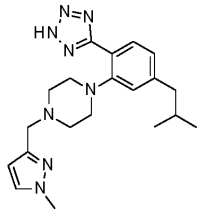


[1871]

[1872] 방법 U를 통해 (1-메틸이미다졸-4-일)메탄올 (200 mg, 1.78 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.26 mL, 3.57 mmol)로부터 제조하여 4-(클로로메틸)-1-메틸-이미다졸을 점착성 고체 (155 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (10 mL) 중 중간체 1 (150 mg, 0.54 mmol)의 용액에 Et_3N (0.30 mL, 2.14 mmol) 및 4-(클로로메틸)-1-메틸-이미다졸 (84 mg, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 고체로서 탁월한 수율 (162 mg, 90%)로 수득하였다.

[1873] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (12 mL) 중 니트릴 (160 mg, 0.47 mmol), NaN_3 (246 mg, 3.80 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.95 mL, 3.80 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 회백색 고체 (10 mg, 6%)로서 수득하였다.

[1874] 화합물 A-110:

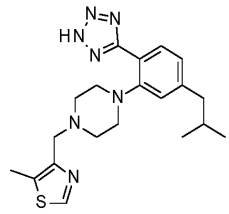


[1875]

[1876] 방법 U를 통해 (1-메틸피라졸-3-일)메탄올 (100 mg, 0.89 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.13 mL, 1.78 mmol)로부터 제조하여 3-(클로로메틸)-1-메틸-피라졸을 점착성 고체 (93 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (10 mL) 중 중간체 1 (100 mg, 0.36 mmol)의 용액에 Et_3N (0.20 mL, 1.43 mmol) 및 3-(클로로메틸)-1-메틸-피라졸 (56 mg, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 (93 mg, 78%)로 수득하였다.

[1877] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (90 mg, 0.27 mmol), NaN_3 (139 mg, 2.13 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.53 mL, 2.13 mmol)을 140℃에서 16시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 5-6% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 최종 화합물을 회백색 고체 (25 mg, 25%)로서 수득하였다.

[1878] 화합물 A-111:

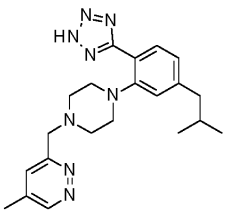


[1879]

[1880] 방법 U를 통해 (5-메틸티아졸-4-일)메탄올 (200 mg, 1.55 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.23 mL, 3.09 mmol)로부터 제조하여 4-(클로로메틸)-5-메틸-티아졸을 점착성 고체 (162 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (10 mL) 중 중간체 1 (150 mg, 0.54 mmol)의 용액에 Et_3N (0.30 mL, 2.14 mmol) 및 4-(클로로메틸)-5-메틸-티아졸 (95 mg, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((5-메틸티아졸-4-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 고체 (164 mg, 86%)로서 수득하였다.

[1881] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (160 mg, 0.45 mmol), NaN_3 (235 mg, 3.61 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.9 mL, 3.61 mmol)을 140℃에서 20시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-7% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 4-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-5-메틸-티아졸을 회백색 고체 (10 mg, 6%)로서 수득하였다.

[1882] 화합물 A-112:



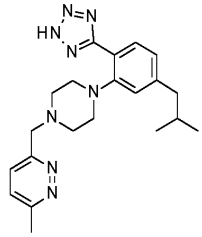
[1883]

[1884] 방법 U를 통해 (5-메틸피리다진-3-일)메탄올 (100 mg, 0.80 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.12 mL, 1.60 mmol)로부터 제조

하여 3-(클로로메틸)-5-메틸-피리다진을 점착성 고체 (103 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (10 mL) 중 중간체 1 (100 mg, 0.36 mmol)의 용액에 Et_3N (0.20 mL, 1.43 mmol) 및 3-(클로로메틸)-5-메틸-피리다진 (61 mg, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((5-메틸피리다진-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 (93 mg, 74%)로 수득하였다.

[1885] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (90 mg, 0.26 mmol), NaN_3 (134 mg, 2.06 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.52 mL, 2.06 mmol)을 140℃에서 18시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 7-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 3-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-5-메틸-피리다진을 회백색 고체 (8 mg, 8%)로서 수득하였다.

[1886] 화합물 A-113:

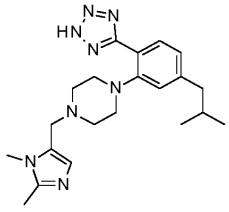


[1887]

[1888] 방법 U를 통해 (6-메틸피리다진-3-일)메탄올 (200 mg, 1.60 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.23 mL, 3.20 mmol)로부터 제조하여 3-(클로로메틸)-6-메틸-피리다진을 점착성 고체 (143 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (10 mL) 중 중간체 1 (150 mg, 0.54 mmol)의 용액에 Et_3N (0.30 mL, 2.14 mmol) 및 3-(클로로메틸)-6-메틸-피리다진 (92 mg, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((6-메틸피리다진-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 및 고순도 (153 mg, 82%)로 수득하였다.

[1889] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (150 mg, 0.43 mmol), NaN_3 (223 mg, 3.43 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.86 mL, 3.43 mmol)을 140℃에서 16시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-7% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 회백색 고체 (15 mg, 9%)로서 수득하였다.

[1890] 화합물 A-114:



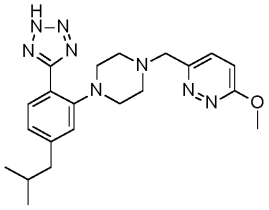
[1891]

[1892] 방법 W를 통해 0℃에서 MeOH (20 mL) 중 중간체 1 (200 mg, 0.71 mmol)의 용액으로부터 제조하고, 여기에 2,3-디메틸이미다졸-4-카르브알데히드 (93 mg, 0.75 mmol) 및 촉매량의 아세트산을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 소듐 시아노보로히드라이드 (135 mg, 2.14 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응을 실온에서 12시간 동안 계속하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)하여 2-(4-((1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)피페라진-1-일)-4-이소부틸벤조니트릴을 적당한 수율 (58 mg, 23%)로 수득하였다.

[1893] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (55 mg, 0.16 mmol), NaN_3 (81 mg, 1.25 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.31 mL, 1.25 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 W에 기재된

바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 최종 화합물을 회백색 고체 (6 mg, 10%)로서 수득하였다.

[1894] 화합물 A-115:

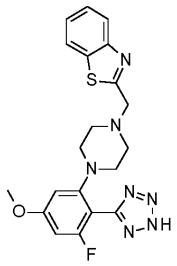


[1895]

[1896] 방법 U를 통해 (6-메톡시피리다진-3-일)메탄올 (100 mg, 0.71 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.10 mL, 1.42 mmol)로부터 제조하여 3-(클로로메틸)-6-메톡시-피리다진을 점착성 고체 (98 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (10 mL) 중 중간체 1 (100 mg, 0.36 mmol)의 용액에 Et_3N (0.20 mL, 1.43 mmol) 및 3-(클로로메틸)-6-메톡시-피리다진 (68 mg, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)하여 4-이소부틸-2-(4-((6-메톡시피리다진-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 우수한 수율 및 고순도 (96 mg, 73%)로 수득하였다.

[1897] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (90 mg, 0.25 mmol), NaN_3 (128 mg, 1.97 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.50 mL, 1.97 mmol)을 140℃에서 20시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 U에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-7% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 최종 화합물을 회백색 고체 (10 mg, 10%)로서 수득하였다.

[1898] 화합물 A-116:

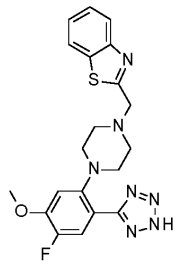


[1899]

[1900] 방법 C를 통해 2-플루오로-4-메톡시-6-피페라진-1-일-벤조니트릴 (중간체 21, 0.50 g, 2.12 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.582 g, 3.18 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 50-60% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-6-플루오로-4-메톡시벤조니트릴을 회백색 고체 (0.52 g, 64%)로서 수득하였다.

[1901] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (30 mL) 중 니트릴 (0.3 g, 0.78 mmol)을 아지드화나트륨 (0.405 g, 6.24 mmol) 및 Bu_3SnCl (2.03 g, 6.24 mmol)과 150℃에서 14시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 C에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 목적 화합물을 회백색 고체 (25 mg, 8%)로서 수득하였다.

[1902] 화합물 A-117:

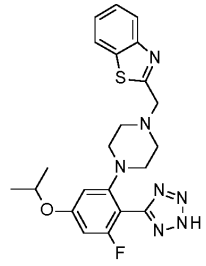


[1903]

[1904] 방법 C를 통해 5-플루오로-4-메톡시-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (0.055 g, 0.23 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.063 g, 0.345 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리 및 진공하 유기 층의 농축을 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-50% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-5-플루오로-4-메톡시벤조니트릴을 회백색 고체 (0.06 g, 71%)로서 수득하였다.

[1905] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.06 g, 0.157 mmol)을 아지드화나트륨 (0.082 g, 1.25 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.40 g, 1.25 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 C에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 디에틸 에테르로의 최종 연화처리로 목적 화합물 A-117을 회백색 고체 (18 mg, 28%)로서 수득하였다.

[1906] 화합물 A-118:

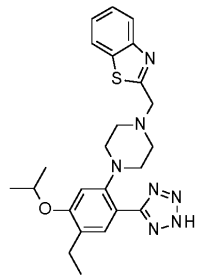


[1907]

[1908] 방법 C를 통해 중간체 21 (0.44 g, 1.67 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.46 g, 2.50 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 C에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 30-40% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-6-플루오로-4-이소프로폭시벤조니트릴을 회백색 고체 (0.33 g, 48%)로서 수득하였다.

[1909] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (20 mL) 중 니트릴 (0.3 g, 0.73 mmol)을 아지드화나트륨 (0.38 g, 5.80 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.9 g, 5.8 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH), 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 후속 연화처리로 예상 테트라졸을 회백색 고체 (28 mg, 9%)로서 수득하였다.

[1910] 화합물 A-119:



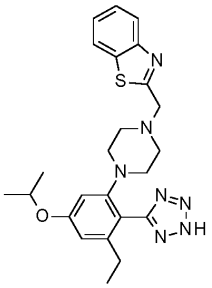
[1911]

[1912] 방법 C를 통해 5-에틸-4-이소프로폭시-2-피페라진-1-일-벤조니트릴 (중간체 24, 0.126 g, 0.46 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.13 g, 0.69 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었

다. 방법 C에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-50% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-5-에틸-4-이소프로폭시벤조니트릴을 연황색 검 (0.14 g, 73%)으로서 수득하였다.

[1913] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.110 g, 0.261 mmol)을 아지드화나트륨 (0.136 g, 2.95 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.96 g, 2.95 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리에 의해 목적 치환된 테트라졸을 백색 고체 (10 mg, 8%)로서 수득하였다.

[1914] 화합물 A-120:

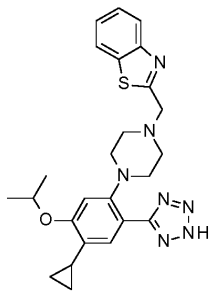


[1915]

[1916] 방법 C를 통해 2-에틸-4-이소프로폭시-6-피페라진-1-일-벤조니트릴 히드로클로라이드 (중간체 26, 0.139 g, 0.45 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.123 g, 0.675 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 C에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-50% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-6-에틸-4-이소프로폭시벤조니트릴을 회백색 고체 (0.17 g, 89%)로서 수득하였다.

[1917] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.085 g, 0.20 mmol)을 아지드화나트륨 (0.105 g, 1.60 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.52 g, 1.60 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 C에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 목적 화합물 A-120을 회백색 고체 (13 mg, 13%)로서 수득하였다.

[1918] 화합물 A-121:

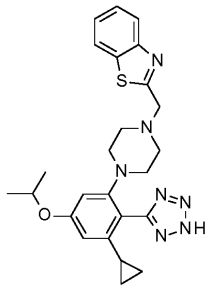


[1919]

[1920] 방법 C를 통해 3-시클로프로필-4-이소프로폭시-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (중간체 23, 0.131 g, 0.46 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.13 g, 0.69 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 C에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-50% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-5-시클로프로필-4-이소프로폭시벤조니트릴을 연황색 검 (0.08 g, 48%)으로서 수득하였다.

[1921] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.08 g, 0.185 mmol)을 아지드화나트륨 (0.096 g, 1.48 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.482 g, 1.48 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 디에틸 에테르로의 최종 연화처리로 목적 표제 화합물 A-121 (0.01 g, 10%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1922] 화합물 A-122:

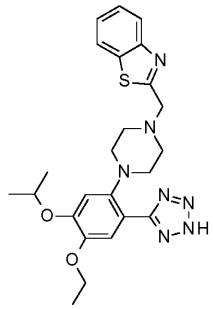


[1923]

[1924] 방법 C를 통해 2-시클로프로필-4-이소프로폭시-6-(피페라진-1-일)-벤조니트릴 (중간체 25, 0.20 g, 0.70 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.192 g, 1.05 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 조 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-50% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-6-시클로프로필-4-이소프로폭시벤조니트릴을 회백색 고체 (0.14 g, 46%)로서 수득하였다.

[1925] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.13 g, 0.30 mmol)을 아지드화나트륨 (0.156 g, 2.40 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.780 g, 2.40 mmol)과 150℃에서 14시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 C에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 디에틸 에테르로의 최종 연화처리로 예상 치환된 테트라졸을 회백색 고체 (15 mg, 11%)로서 수득하였다.

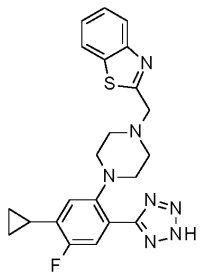
[1926] 화합물 A-123:



[1927]

[1928] 방법 C를 통해 5-에톡시-4-이소프로폭시-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드 (중간체 22, 0.16 g, 0.49 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.135 g, 0.73 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-50% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-5-에톡시-4-이소프로폭시벤조니트릴을 회백색 고체 (0.18 g, 81%)로서 수득하였다. 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.18 g, 0.41 mmol)을 아지드화나트륨 (0.214 g, 3.30 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.07 g, 3.30 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 C에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 후속 연화처리로 목적 치환된 테트라졸을 갈색 고체 (0.01 g, 5%)로서 수득하였다.

[1929] 화합물 A-124:

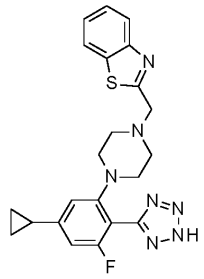


[1930]

[1931] 방법 C를 통해 중간체 30 (0.233 g, 0.951 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.262 g, 1.43 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-45% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-시클로프로필-5-플루오로벤조니트릴을 점착성 액체 (0.30 g, 80%)로서 수득하였다.

[1932] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (0.30 g, 0.765 mmol)을 아지드화나트륨 (0.397 g, 6.12 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.99 g, 6.12 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 C에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 디에틸 에테르로의 후속 연화처리로 목적 표제 화합물 A-124를 회백색 고체 (27 mg, 8%)로서 수득하였다.

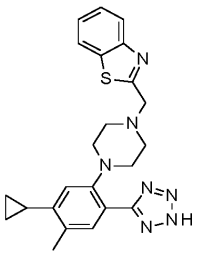
[1933] 화합물 A-125:

[1934] 

[1935] 중간체 27 (0.102 g, 0.417 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.115 g, 0.626 mmol)로부터 방법 C를 통해 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리, 및 이어서 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 45-50% EtOAc)하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-시클로프로필-6-플루오로벤조니트릴을 점착성 액체 (0.09 g, 56%)로서 수득하였다.

[1936] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.085 g, 0.216 mmol)을 아지드화나트륨 (0.113 g, 1.734 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.563 g, 1.734 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리 및 실리카 겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 8-10% MeOH)를 통한 정제, 및 이어서 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 회백색 고체 (8 mg, 9%)로서 수득하였다.

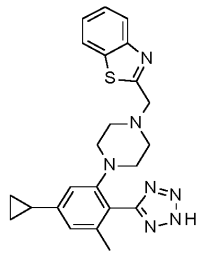
[1937] 화합물 A-126:

[1938] 

[1939] 방법 C를 통해 중간체 32 (0.15 g, 0.622 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.17 g, 0.933 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리, 및 이어서 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 45-50% EtOAc)하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-시클로프로필-5-메틸벤조니트릴을 회백색 고체 (0.21 g, 88%)로서 수득하였다.

[1940] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (20 mL) 중 니트릴 (0.21 g, 0.54 mmol)을 아지드화나트륨 (0.176 g, 2.70 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.877 g, 2.70 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 실리카 겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH)를 통한 정제 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 예상 치환된 테트라졸을 회백색 고체 (30 mg, 13%)로서 수득하였다.

[1941] 화합물 A-127:

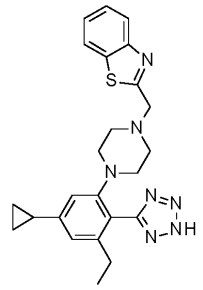


[1942]

[1943] 방법 C를 통해 중간체 6 (0.11 g, 0.397 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.109 g, 0.595 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 45-50% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-시클로프로필-6-메틸벤조니트릴을 점착성 액체 (0.12 g, 79%)로서 수득하였다.

[1944] 최종 테트라졸 반응, 및 이어서 수성 후처리, 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 목적 화합물을 회백색 고체 (10 mg, 8%)로서 수득하였다.

[1945] 화합물 A-128:

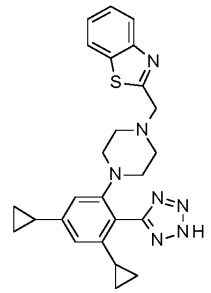


[1946]

[1947] 방법 C를 통해 중간체 28 (0.19 g, 0.66 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.181 g, 0.99 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 C에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 45-50% EtOAc)하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-시클로프로필-6-에틸벤조니트릴을 회백색 고체 (0.18 g, 46%)로서 수득하였다.

[1948] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (0.175 g, 0.434 mmol)을 아지드화나트륨 (0.226 g, 3.48 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.13 g, 3.48 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 실리카 겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH)를 통한 정제 및 디에틸 에테르를 사용한 후속 연화처리로 목적 치환된 테트라졸 A-128을 회백색 고체 (35 mg, 18%)로서 수득하였다.

[1949] 화합물 A-129:

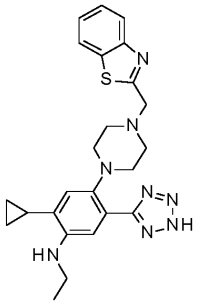


[1950]

[1951] 방법 C를 통해 중간체 7 (0.20 g, 0.66 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.181 g, 0.99 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 45-50% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4,6-디시클로프로필벤조니트릴을 회백색 고체 (0.18 g, 46%)로서 수득하였다.

[1952] 최종 테트라졸 반응, 및 이어서 수성 후처리, 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 목적 화합물을 회백색 고체 (35 mg, 18%)로서 수득하였다.

[1953] 화합물 A-130:

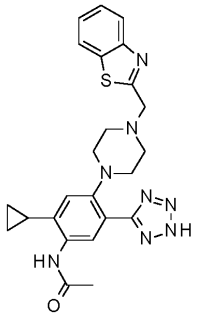


[1954]

[1955] 방법 C를 통해 중간체 35 (0.060 g, 0.174 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.048 g, 0.261 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리, 및 이어서 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 25-30% EtOAc)하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-시클로프로필-5-(에틸아미노)벤조니트릴 히드로클로라이드를 회백색 고체 (0.06 g, 82%)로서 수득하였다.

[1956] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (8 mL) 중 니트릴 (0.060 g, 0.132 mmol)을 아지드화나트륨 (0.069 g, 1.057 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.343 g, 1.057 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 실리카 겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-7% MeOH)를 통한 정제 및 디에틸 에테르를 사용한 후속 연화처리로 목적 표제 화합물 A-130을 회백색 고체 (7 mg, 11%)로서 수득하였다.

[1957] 화합물 A-131:

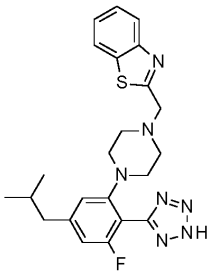


[1958]

[1959] 방법 C를 통해 중간체 36 (0.120 g, 0.422 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.116 g, 0.633 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리, 및 이어서 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-45% EtOAc)하여 N-(4-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-5-시아노-2-시클로프로필페닐)아세트아미드를 무색 검 (0.09 g, 49%)으로서 수득하였다.

[1960] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.080 g, 0.186 mmol)을 아지드화나트륨 (0.096 g, 1.484 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.482 g, 1.484 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리 및 실리카 겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH), 및 이어서 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 연화처리로 목적 치환된 테트라졸을 회백색 고체 (7 mg, 9%)로서 수득하였다.

[1961] 화합물 A-132:

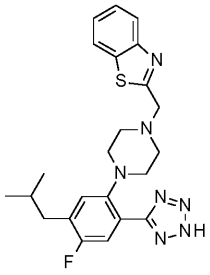


[1962]

[1963] 방법 C를 통해 중간체 4 (0.12 g, 0.404 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.111 g, 0.606 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-50% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-6-플루오로-4-이소부틸벤조니트릴을 회백색 고체 (110 mg, 69%)로서 수득하였다.

[1964] 최종 테트라졸 반응, 및 이어서 수성 후처리, 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 예상 화합물을 회백색 고체 (13 mg, 12%)로서 수득하였다.

[1965] 화합물 A-133:

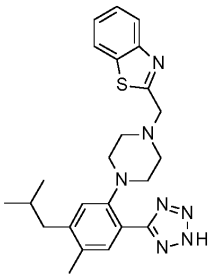


[1966]

[1967] 방법 C를 통해 중간체 29 (0.12 g, 0.404 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.111 g, 0.606 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 C에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 수득된 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 45-50% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-5-플루오로-4-이소부틸벤조니트릴을 회백색 고체 (85 mg, 52%)로서 수득하였다.

[1968] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.070 g, 0.172 mmol)을 아지드화나트륨 (0.090 g, 1.372 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.446 g, 1.372 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 C에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 후속 연화처리로 목적 치환된 테트라졸을 회백색 고체 (0.011 g, 9%)로서 수득하였다.

[1969] 화합물 A-134:



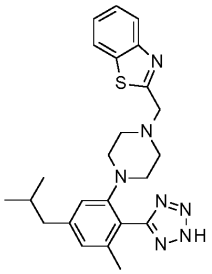
[1970]

[1971] 방법 C를 통해 중간체 31 (0.15 g, 0.505 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.14 g, 0.758 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 45-50% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-이소부틸-5-메틸벤조니트릴을 회백색 고체 (0.14 g, 70%)로서 수득하였다.

[1972] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.13 g, 0.322 mmol)을 아지드화나트륨

(0.167 g, 2.57 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.835 g, 2.57 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리 및 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 후, 정제된 화합물을 디에틸 에테르로 궁극적으로 연화처리하여 예상 표제 화합물 A-134를 회백색 고체 (18 mg, 12%)로서 수득하였다.

[1973] 화합물 A-135:

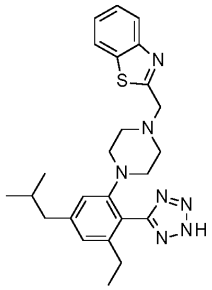


[1974]

[1975] 방법 C를 통해 중간체 5 (0.07 g, 0.238 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.065 g, 0.357 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-50% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-이소부틸-6-메틸벤조니트릴을 회백색 고체 (50 mg, 45%)로서 수득하였다.

[1976] 최종 테트라졸 반응, 및 이어서 수성 후처리, 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 목적 화합물을 연황색 고체 (6 mg, 13%)로서 수득하였다.

[1977] 화합물 A-136:

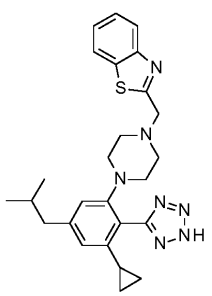


[1978]

[1979] 방법 C를 통해 중간체 9 (0.12 g, 0.39 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.107 g, 0.585 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 40-45% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-6-에틸-4-이소부틸벤조니트릴을 회백색 고체 (0.12 g, 73%)로서 수득하였다.

[1980] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.12 g, 0.29 mmol)을 아지드화나트륨 (0.149 g, 2.29 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.744 g, 2.29 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 C에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 목적 표제 화합물 A-136을 회백색 고체 (13 mg, 10%)로서 수득하였다.

[1981] 화합물 A-137:

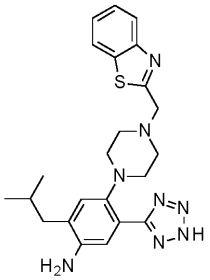


[1982]

[1983] 방법 C를 통해 중간체 8 (0.061 g, 0.19 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.052 g, 0.285 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 50-55% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(1-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페리딘-4-일)-6-시클로프로필-4-이소부틸벤조니트릴을 회백색 고체 (67 mg, 82%)로서 수득하였다.

[1984] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (8 mL) 중 니트릴 (0.060 g, 0.14 mmol)을 아지드화나트륨 (0.073 g, 1.11 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.361 g, 1.11 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 C에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 후속 연화처리로 목적 치환된 테트라졸을 회백색 고체 (7 mg, 11%)로서 수득하였다.

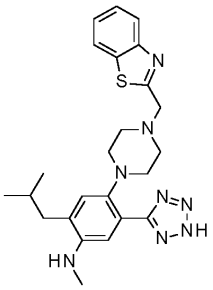
[1985] 화합물 A-138:

[1986] 

[1987] 방법 C를 통해 중간체 34 (0.11 g, 0.332 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.09 g, 0.498 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 C에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 조 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 50-55% EtOAc)에 의해 정제하여 5-아미노-2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-이소부틸벤조니트릴을 회백색 고체 (0.070 g, 52%)로서 수득하였다.

[1988] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (5 mL) 중 니트릴 (0.070 g, 0.173 mmol)을 아지드화나트륨 (0.090 g, 1.38 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.448 g, 1.38 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리 및 실리카 겔 상에서의 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 후, 정제된 화합물의 디에틸 에테르를 사용한 연화처리로 목적 치환된 테트라졸을 회백색 고체 (12 mg, 9%)로서 수득하였다.

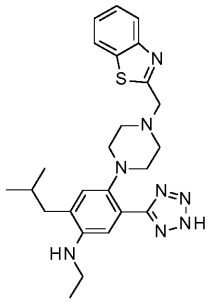
[1989] 화합물 A-139:

[1990] 

[1991] 방법 C를 통해 4-이소부틸-5-(메틸아미노)-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 디히드로클로라이드 (중간체 33, 0.10 g, 0.289 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.08 g, 0.433 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 C에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 조 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 45-50% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-4-이소부틸-5-(메틸아미노)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.080 g, 82%)로서 수득하였다.

[1992] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.075 g, 0.179 mmol)을 아지드화나트륨 (0.093 g, 1.432 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.466 g, 1.432 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리 및 실리카 겔 상에서의 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 후, 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 연화처리로 목적 치환된 테트라졸을 회백색 고체 (11 mg, 13%)로서 수득하였다.

[1993] 화합물 A-140:

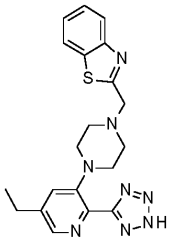


[1994]

[1995] 방법 C를 통해 5-(에틸아미노)-4-이소부틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 디히드로클로라이드 (중간체 33, 0.17 g, 0.473 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.13 g, 0.710 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 C에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 수득된 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 45-50% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일)-5-(에틸아미노)-4-이소부틸벤조니트릴을 회백색 고체 (0.080 g, 36%)로서 수득하였다.

[1996] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.075 g, 0.173 mmol)을 아지드화나트륨 (0.090 g, 1.385 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.450 g, 1.385 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리 및 실리카 겔 상에서의 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 후, 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 표제 화합물을 회백색 고체 (13 mg, 16%)로서 수득하였다.

[1997] 화합물 A-141:

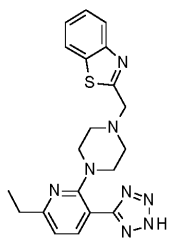


[1998]

[1999] 방법 C를 통해 중간체 46 (0.25 g, 1.156 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.318 g, 1.734 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 C에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 수득된 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-45% EtOAc)에 의해 정제하여 3-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-5-에틸-피리딘-2-카르보니트릴을 회백색 고체 (0.210 g, 50%)로서 수득하였다.

[2000] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (20 mL) 중 니트릴 (0.200 g, 0.550 mmol)을 아지드화나트륨 (0.286 g, 4.402 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.433 g, 4.402 mmol)과 150℃에서 14시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리 및 실리카 겔 상에서의 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 후, 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 표제 화합물을 연황색 고체 (29 mg, 13%)로서 수득하였다.

[2001] 화합물 A-142:



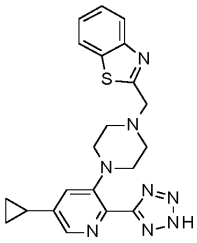
[2002]

[2003] 방법 C를 통해 중간체 42 (0.080 g, 0.317 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.087 g, 0.475 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 85℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 30-40% EtOAc)에 의해 정제하여 2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-

6-에틸-피리딘-3-카르보니트릴을 점성 액체 (90 mg, 78%)로서 수득하였다.

[2004] 최종 테트라졸 반응, 및 이어서 수성 후처리, 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르를 사용한 궁극적인 연화처리로 목적 화합물을 회백색 고체 (13 mg, 13%)로서 수득하였다.

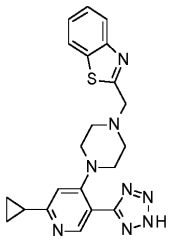
[2005] 화합물 A-143:

[2006] 

[2007] 방법 C를 통해 중간체 45 (0.150 g, 0.657 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.181 g, 0.986 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 C에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 수득된 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-45% EtOAc)에 의해 정제하여 3-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-5-시클로프로필-피리딘-2-카르보니트릴을 회백색 고체 (0.192 g, 78%)로서 수득하였다.

[2008] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (20 mL) 중 니트릴 (0.190 g, 0.506 mmol)을 아지드화나트륨 (0.263 g, 4.048 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.318 g, 4.048 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리 및 실리카 겔 상에서의 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH), 및 이어서 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리 후, 예상 표제 화합물을 회백색 고체 (24 mg, 11%)로서 수득하였다.

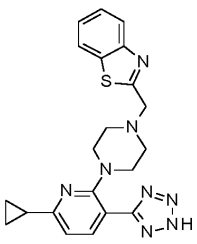
[2009] 화합물 A-144:

[2010] 

[2011] 방법 C를 통해 중간체 44 (0.180 g, 0.788 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.217 g, 1.183 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 85℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 C에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 30-40% EtOAc)에 의해 정제하여 4-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-6-시클로프로필-피리딘-3-카르보니트릴을 연황색 액체 (0.142 g, 48%)로서 수득하였다.

[2012] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.140 g, 0.373 mmol)을 아지드화나트륨 (0.194 g, 2.983 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.971 g, 2.983 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 목적 치환된 테트라졸을 회백색 고체 (16 mg, 10%)로서 수득하였다.

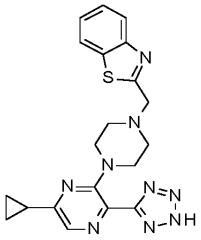
[2013] 화합물 A-145:

[2014] 

[2015] 방법 C를 통해 중간체 41 (0.300 g, 1.314 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.362 g, 1.971 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 85℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 C에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 조 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 30-40% EtOAc)에 의해 정제하여 2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-6-시클로프로필-피리딘-3-카르보니트릴을 회백색 고체 (0.210 g, 42%)로서 수득하였다.

[2016] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.200 g, 0.533 mmol)을 아지드화나트륨 (0.277 g, 4.261 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.387 g, 4.261 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리 및 실리카 겔 상에서의 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 후, 정제된 화합물의 디에틸 에테르를 사용한 연화처리로 목적 치환된 테트라졸을 회백색 고체 (25 mg, 11%)로서 수득하였다.

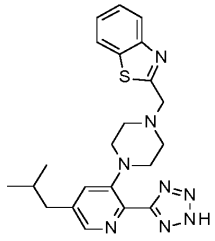
[2017] 화합물 A-146:

[2018] 

[2019] 방법 C를 통해 중간체 48 (0.250 g, 1.090 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.300 g, 1.636 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 C에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 수득된 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 30-40% EtOAc)에 의해 정제하여 3-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-5-시클로프로필-피라진-2-카르보니트릴을 회백색 고체 (0.185 g, 45%)로서 수득하였다.

[2020] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 160℃에서 톨루엔 (20 mL) 중 니트릴 (0.180 g, 0.478 mmol)을 아지드화나트륨 (0.249 g, 3.825 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.245 g, 3.825 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리 및 실리카 겔 상에서의 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 후, 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 표제 화합물을 황색 고체 (24 mg, 12%)로서 수득하였다.

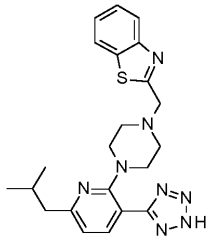
[2021] 화합물 A-147:

[2022] 

[2023] 방법 C를 통해 중간체 47 (0.080 g, 0.285 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.078 g, 0.427 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 C에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-45% EtOAc)에 의해 정제하여 3-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-5-이소부틸-피리딘-2-카르보니트릴을 회백색 고체 (0.065 g, 58%)로서 수득하였다.

[2024] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (20 mL) 중 니트릴 (0.060 g, 0.153 mmol)을 아지드화나트륨 (0.080 g, 1.226 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.399 g, 1.226 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 목적 치환된 테트라졸을 연황색 고체 (9 mg, 13%)로서 수득하였다.

[2025] 화합물 A-148:

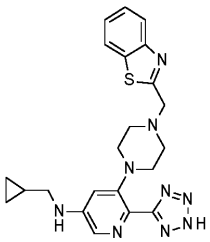


[2026]

[2027] 방법 C를 통해 중간체 43 (0.085 g, 0.321 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.088 g, 0.481 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 85℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 C에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 수득된 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 30-40% EtOAc)에 의해 정제하여 2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-6-이소부틸-피리딘-3-카르보니트릴을 점착성 액체 (0.070 mg, 55%)로서 수득하였다.

[2028] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.070 g, 0.179 mmol)을 아지드화나트륨 (0.093 g, 1.43 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.466 g, 1.43 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 C에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 후속 연화처리로 목적 치환된 테트라졸을 회백색 고체 (8 mg, 10%)로서 수득하였다.

[2029] 화합물 A-149:

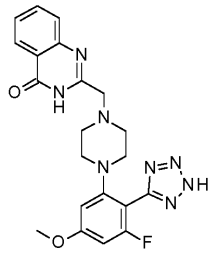


[2030]

[2031] 방법 C를 통해 5-(시클로프로필메틸아미노)-3-피페라진-1-일-피리딘-2-카르보니트릴 (중간체 40, 0.22 g, 0.855 mmol) 및 2-(클로로메틸)벤조[d]티아졸 (0.236 g, 1.282 mmol)로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 C에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 수득된 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-50% EtOAc)에 의해 정제하여 3-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-5-(시클로프로필메틸아미노)피리딘-2-카르보니트릴을 회백색 고체 (0.121 g, 35%)로서 수득하였다.

[2032] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.121 g, 0.299 mmol)을 아지드화나트륨 (0.156 g, 2.394 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.779 g, 2.394 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리 및 실리카 겔 상에서의 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 후, 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 표제 화합물을 회백색 고체 (15 mg, 11%)로서 수득하였다.

[2033] 화합물 A-150:



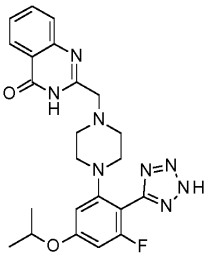
[2034]

[2035] 방법 M을 통해 2-플루오로-4-메톡시-6-피페라진-1-일-벤조니트릴 (중간체 21, 0.20 g, 0.850 mmol) 및 2-(클로로메틸)퀴나졸린-4-(3H)-온 (0.248 g, 1.275 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 50-60% EtOAc)에 의해

정제하여 2-플루오로-4-메톡시-6-(4-((4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.24 g, 72%)로서 수득하였다.

[2036] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (30 mL) 중 니트릴 (0.240 g, 0.61 mmol), 아지드화나트륨 (0.317 g, 4.88 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.589 g, 4.88 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 M에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 회백색 고체 (60 mg, 23%)로서 수득하였다.

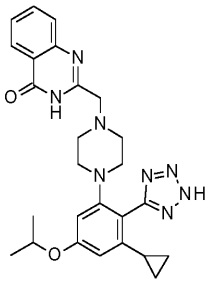
[2037] 화합물 A-151:

[2038] 

[2039] 방법 M을 통해 중간체 21 (0.20 g, 0.760 mmol) 및 2-(클로로메틸)퀴나졸린-4-(3H)-온 (0.222 g, 1.14 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 M에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 30-40% EtOAc)에 의해 정제하여 2-플루오로-4-이소프로폭시-6-(4-((4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.25 g, 78%)로서 수득하였다.

[2040] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (20 mL) 중 니트릴 (0.24 g, 0.57 mmol), 아지드화나트륨 (0.296 g, 4.56 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.48 g, 4.56 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 후속 연화처리로 예상 테트라졸 A-151을 회백색 고체 (20 mg, 8%)로서 수득하였다.

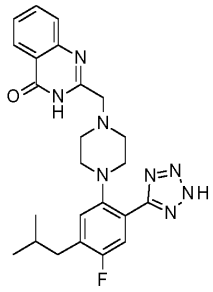
[2041] 화합물 A-152:

[2042] 

[2043] 방법 M을 통해 2-시클로프로필-4-이소프로폭시-6-(피페라진-1-일)-벤조니트릴 (중간체 25, 0.20 g, 0.70 mmol) 및 2-(클로로메틸)퀴나졸린-4-(3H)-온 (0.205 g, 1.05 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 조 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-50% EtOAc)에 의해 정제하여 2-시클로프로필-4-이소프로폭시-6-(4-((4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.143 g, 46%)로서 수득하였다.

[2044] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.09 g, 0.203 mmol), 아지드화나트륨 (0.106 g, 1.62 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.528 g, 1.62 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 M에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 디에틸 에테르로의 최종 연화처리로 예상 치환된 테트라졸을 회백색 고체 (6 mg, 6%)로서 수득하였다.

[2045] 화합물 A-153:

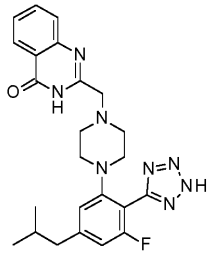


[2046]

[2047] 방법 M을 통해 중간체 29 (0.10 g, 0.336 mmol) 및 2-(클로로메틸)퀴나졸린-4-(3H)-온 (0.098 g, 0.504 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 조 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 45-50% EtOAc)에 의해 정제하여 5-플루오로-4-이소부틸-2-(4-((4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.065 g, 46%)로서 수득하였다.

[2048] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.05 g, 0.119 mmol), 아지드화나트륨 (0.062 g, 0.954 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.310 g, 0.954 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 M에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 디에틸 에테르로의 최종 연화처리로 예상 치환된 테트라졸을 회백색 고체 (7 mg, 13%)로서 수득하였다.

[2049] 화합물 A-154:

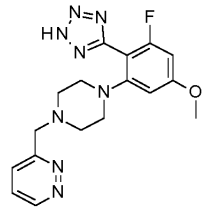


[2050]

[2051] DMF (10 mL) 중 중간체 4 (0.24 g, 0.808 mmol)의 빙냉 용액에 트리에틸아민 (0.34 mL, 2.42 mmol), 및 이어서 2-(클로로메틸)퀴나졸린-4-(3H)-온 (0.235 g, 1.212 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 40-50%)에 의해 정제하여 2-플루오로-4-이소부틸-6-(4-((4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.225 g, 66%)로서 수득하였다.

[2052] 톨루엔 (15 mL) 중 2-플루오로-4-이소부틸-6-(4-((4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴 (0.22 g, 0.525 mmol)의 교반 용액에 아지드화나트륨 (0.273 g, 4.20 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.365 g, 4.20 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 함유하는 밀봉된 튜브를 150 ℃에서 14시간 동안 교반하였다. 완전한 전환이 관찰될 때 (TLC를 통함), 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시키고, 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 조 화합물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8%의 MeOH)에 의해 정제한 후, 디에틸 에테르로 추가로 연화처리하였다. 목적 화합물을 풍부한 순도를 갖는 회백색 고체 (39 mg, 16%)로서 수득하였다.

[2053] 화합물 A-155:

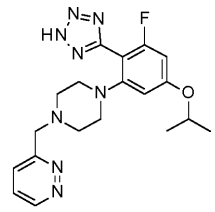


[2054]

[2055] 방법 D를 통해 2-플루오로-4-메톡시-6-피페라진-1-일-벤조니트릴 (중간체 21, 0.20 g, 0.851 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (0.163 g, 1.276 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 50-60% EtOAc)에 의해 정제하여 2-플루오로-4-메톡시-6-(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.15 g, 54%)로서 수득하였다.

[2056] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (30 mL) 중 니트릴 (0.14 g, 0.428 mmol), 아지드화나트륨 (0.222 g, 3.425 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.11 g, 3.425 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 D에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 회백색 고체 (11 mg, 10%)로서 수득하였다.

[2057] 화합물 A-156:

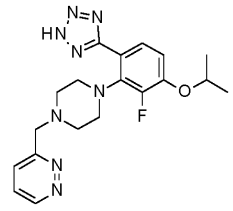


[2058]

[2059] 방법 D를 통해 중간체 21 (0.08 g, 0.304 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (0.06 g, 0.456 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 D에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 30-40% EtOAc)에 의해 정제하여 2-플루오로-4-이소프로폭시-6-(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.075 g, 65%)로서 수득하였다.

[2060] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (20 mL) 중 니트릴 (0.075 g, 0.57 mmol), 아지드화나트륨 (0.296 g, 4.56 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.48 g, 4.56 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 후속 연화처리로 예상 테트라졸 A-156을 회백색 고체 (20 mg, 7%)로서 수득하였다.

[2061] 화합물 A-157:



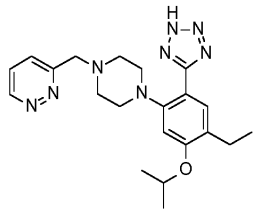
[2062]

[2063] 방법 D를 통해 3-플루오로-4-이소프로폭시-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (중간체 38, 0.28 g, 1.063 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (0.205 g, 1.595 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 D에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-45% EtOAc)에 의해 정제하여 3-플루오로-4-이소프로폭시-2-(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.18 g, 48%)로서 수득하였다.

[2064] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (0.18 g, 0.507 mmol), 아지드화나트륨

(0.263 g, 4.052 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.31 g, 4.052 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 D에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 회백색 고체 (20 mg, 10%)로서 수득하였다.

[2065] 화합물 A-158:

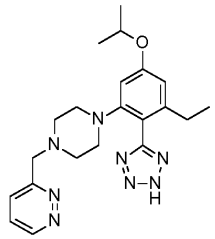


[2066]

[2067] 방법 D를 통해 5-에틸-4-이소프로폭시-2-피페라진-1-일-벤조니트릴 (중간체 24, 0.10 g, 0.36 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (0.07 g, 0.54 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 D에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-50% EtOAc)에 의해 정제하여 5-에틸-4-이소프로폭시-2-(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 연황색 검 (0.07 g, 53%)으로서 수득하였다.

[2068] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.07 g, 0.191 mmol)을 아지드화나트륨 (0.100 g, 1.534 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.498 g, 1.534 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 목적 치환된 테트라졸을 회백색 고체 (8 mg, 10%)로서 수득하였다.

[2069] 화합물 A-159:

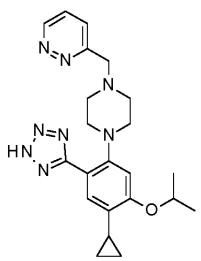


[2070]

[2071] 방법 D를 통해 2-에틸-4-이소프로폭시-6-피페라진-1-일-벤조니트릴 히드로클로라이드 (중간체 26, 0.14 g, 0.45 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (0.087 g, 0.675 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 D에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-50% EtOAc)에 의해 정제하여 2-에틸-4-이소프로폭시-6-(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.12 g, 64%)로서 수득하였다.

[2072] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.085 g, 0.20 mmol)을 아지드화나트륨 (0.105 g, 1.60 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.52 g, 1.60 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 D에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 목적 화합물 A-159를 회백색 고체 (10 mg, 14%)로서 수득하였다.

[2073] 화합물 A-160:

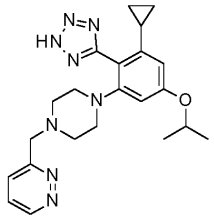


[2074]

[2075] 방법 D를 통해 3-시클로프로필-4-이소프로폭시-6-(피페라진-1-일)벤조니트릴 (중간체 23, 0.103 g, 0.36 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (0.070 g, 0.54 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 D에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-50% EtOAc)에 의해 정제하여 5-시클로프로필-4-이소프로폭시-2-(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 연황색 검 (0.09 g, 66%)으로서 수득하였다.

[2076] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.08 g, 0.212 mmol), 아지드화나트륨 (0.11 g, 1.697 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.55 g, 1.697 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 디에틸 에테르로의 최종 연화처리로 목적 표제 화합물 A-160을 회백색 고체 (11 mg, 13%)로서 수득하였다.

[2077] 화합물 A-161:

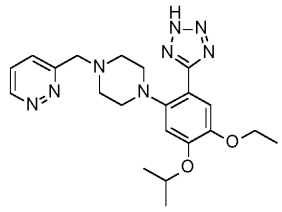


[2078]

[2079] 방법 D를 통해 2-시클로프로필-4-이소프로폭시-6-(피페라진-1-일)-벤조니트릴 (중간체 25, 0.15 g, 0.526 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (0.101 g, 0.789 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 조 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-50% EtOAc)에 의해 정제하여 2-시클로프로필-4-이소프로폭시-6-(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.08 g, 40%)로서 수득하였다.

[2080] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.08 g, 0.212 mmol), 아지드화나트륨 (0.110 g, 1.69 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.549 g, 1.69 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 D에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 디에틸 에테르로의 최종 연화처리로 예상 치환된 테트라졸을 회백색 고체 (12 mg, 13%)로서 수득하였다.

[2081] 화합물 A-162:

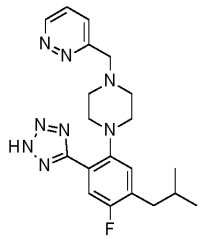


[2082]

[2083] 방법 D를 통해 5-에톡시-4-이소프로폭시-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드 (중간체 22, 0.12 g, 0.369 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (0.071 g, 0.554 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-50% EtOAc)에 의해 정제하여 5-에톡시-4-이소프로폭시-2-(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.12 g, 85%)로서 수득하였다.

[2084] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.12 g, 0.314 mmol), 아지드화나트륨 (0.163 g, 2.513 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.816 g, 2.513 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 D에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 후속 연화처리로 목적 치환된 테트라졸을 회백색 고체 (15 mg, 10%)로서 수득하였다.

[2085] 화합물 A-163:

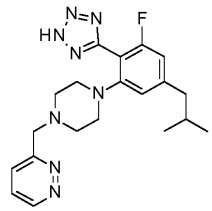


[2086]

[2087] 방법 D를 통해 중간체 29 (0.10 g, 0.336 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (0.070 g, 0.54 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 D에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 수득된 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 45-50% EtOAc)에 의해 정제하여 5-플루오로-4-이소부틸-2-(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.08 g, 69%)로서 수득하였다.

[2088] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.070 g, 0.172 mmol), 아지드화나트륨 (0.090 g, 1.372 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.446 g, 1.372 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 D에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 후속 연화처리로 목적 치환된 테트라졸을 회백색 고체 (6 mg, 4%)로서 수득하였다.

[2089] 화합물 A-164:

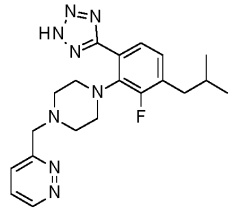


[2090]

[2091] 방법 D를 통해 중간체 4 (0.15 g, 0.505 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (0.096 g, 0.750 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-50% EtOAc)에 의해 정제하여 2-플루오로-4-이소부틸-6-(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.150 g, 84%)로서 수득하였다.

[2092] 최종 테트라졸 반응, 및 이어서 수성 후처리, 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 연화처리로 목적 화합물을 풍부한 순도를 갖는 회백색 고체 (18 mg, 12%)로서 수득하였다.

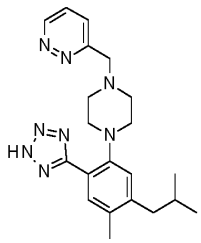
[2093] 화합물 A-165:



[2094]

[2095] 방법 D를 통해 중간체 39 (0.043 g, 0.146 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (0.028 g, 0.218 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2% MeOH)에 의해 정제하여 3-플루오로-4-이소부틸-2-(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.037 g, 72%)로서 수득하였다. 방법 D에 기재된 바와 같은 최종 테트라졸 반응, 및 이어서 수성 후처리, 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 연화처리로 목적 화합물 A-165를 풍부한 순도를 갖는 회백색 고체 (12 mg, 29%)로서 수득하였다.

[2096] 화합물 A-166:

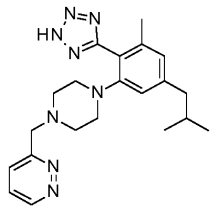


[2097]

[2098] 방법 D를 통해 중간체 31 (0.12 g, 0.404 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (0.078 g, 0.606 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 45-50% EtOAc)에 의해 정제하여 4-이소부틸-5-메틸-2-(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.14 g, 70%)로서 수득하였다.

[2099] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.08 g, 0.229 mmol), 아지드화나트륨 (0.119 g, 1.833 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.595 g, 1.833 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리 및 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 후, 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 예상 표제 화합물 A-166을 회백색 고체 (12 mg, 8%)로서 수득하였다.

[2100] 화합물 A-167:

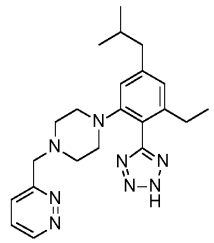


[2101]

[2102] 방법 D를 통해 중간체 5 (0.06 g, 0.204 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (0.040 g, 0.306 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-50% EtOAc)에 의해 정제하여 4-이소부틸-2-메틸-6-(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.05 g, 65%)로서 수득하였다.

[2103] 최종 테트라졸 반응, 및 이어서 수성 후처리, 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르를 사용한 궁극적인 연화처리로 목적 화합물을 풍부한 순도를 갖는 연황색 고체 (10 mg, 13%)로서 수득하였다.

[2104] 화합물 A-168:

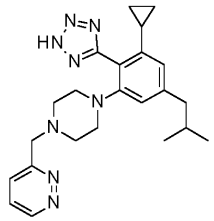


[2105]

[2106] 방법 D를 통해 중간체 9 (0.097 g, 0.360 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (0.070 g, 0.540 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 50-55% EtOAc)에 의해 정제하여 2-에틸-4-이소부틸-6-(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.108 g, 82%)로서 수득하였다.

[2107] 최종 테트라졸 반응, 및 이어서 수성 후처리, 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르를 사용한 궁극적인 연화처리로 목적 화합물을 풍부한 순도를 갖는 회백색 고체 (12 mg, 11%)로서 수득하였다.

[2108] 화합물 A-169:

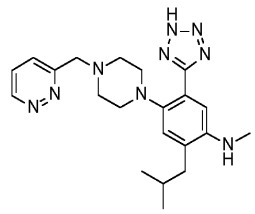


[2109]

[2110] 방법 D를 통해 중간체 8 (0.12 g, 0.376 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (0.072 g, 0.564 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 50-55% EtOAc)에 의해 정제하여 2-시클로프로필-4-이소부틸-6-(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.12 g, 82%)로서 수득하였다.

[2111] 최종 테트라졸 반응, 및 이어서 수성 후처리, 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르를 사용한 궁극적인 연화처리로 목적 화합물을 풍부한 순도를 갖는 회백색 고체 (10 mg, 8%)로서 수득하였다.

[2112] 화합물 A-170:

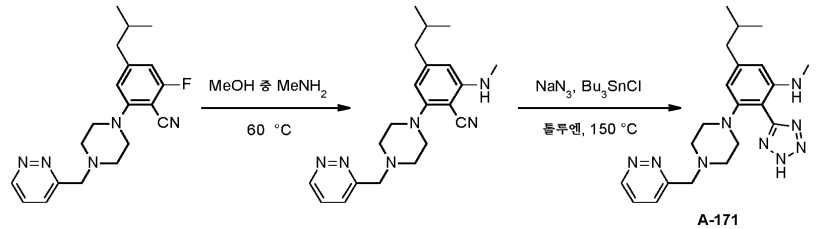


[2113]

[2114] 방법 D를 통해 4-이소부틸-5-(메틸아미노)-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 디히드로클로라이드 (중간체 33, 0.18 g, 0.521 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (0.10 g, 0.781 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 D에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 조 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 45-50% EtOAc)에 의해 정제하여 4-이소부틸-5-(메틸아미노)-2-(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.084 g, 44%)로서 수득하였다.

[2115] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (0.075 g, 0.206 mmol)을 아지드화나트륨 (0.107 g, 1.648 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.535 g, 1.648 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리 및 실리카 겔 상에서의 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 후, 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 연화처리로 목적 치환된 테트라졸을 회백색 고체 (11 mg, 13%)로서 수득하였다.

[2116] 화합물 A-171:



A-171

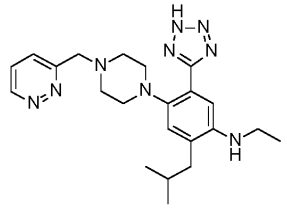
[2117]

[2118] 메탄올 (2 mL) 중 2-플루오로-4-이소부틸-6-(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴 (0.18 mg, 0.509 mmol)의 용액에 메탄올 중 메틸 아민 (10 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 60℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의함), 반응 혼합물을 농축시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH)에 의해 정제하여 목적 화합물을 무색 액체 (0.13 g, 70%)로서 수득하였다.

[2119] 150℃에서 톨루엔 (10 mL) 중 4-이소부틸-2-(메틸아미노)-6-(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴 (0.13 g, 0.357 mmol), 아지드화나트륨 (0.185 g, 2.857 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.928 g, 2.857 mmol)을 사용하여

방법 D에 기재된 바와 같은 최종 테트라졸 반응, 및 이어서 수성 후처리, 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 연화처리로 목적 화합물을 풍부한 순도를 갖는 회백색 고체 (14 mg, 10%)로서 수득하였다.

[2120] 화합물 A-172:

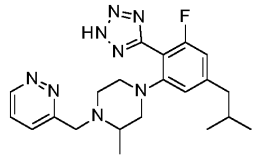


[2121]

[2122] 방법 D를 통해 5-(에틸아미노)-4-이소부틸-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 디히드로클로라이드 (중간체 33, 0.17 g, 0.473 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (0.091 g, 0.71 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 80℃에서 6시간 후에 완결되었다. 방법 D에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 수득된 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 45-50% EtOAc)에 의해 정제하여 5-(에틸아미노)-4-이소부틸-2-(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (0.105 g, 59%)로서 수득하였다.

[2123] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 14시간 동안 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (0.100 g, 0.264 mmol)을 아지드화나트륨 (0.137 g, 2.114 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.688 g, 2.114 mmol)과 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리 및 실리카 겔 상에서의 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 후, 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 표제 화합물을 회백색 고체 (13 mg, 12%)로서 수득하였다.

[2124] 화합물 A-173:



[2125]

[2126] 방법 G를 통해 중간체 10으로부터 제조하였다. DMF (10 mL) 중 tert-부틸 3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 1.50 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 Et_3N (0.63 mL, 4.50 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 3-(클로로메틸)피리다진 (231 mg, 1.80 mmol)을 첨가하고, 반응을 실온에서 추가로 10시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 방법 G에 기재된 바와 같이 후처리하였다. 실리카 겔 상에서 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH로 용리함)하여 tert-부틸 3-메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (208 mg, 47%)를 수득하였다.

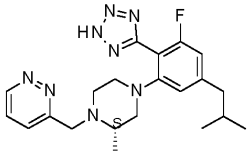
[2127] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.68 mmol)의 교반 용액에 디옥산 (20 mL) 중 HCl (g)을 0℃에서 첨가하고, 반응을 실온에서 5시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 다음에, 잔류물을 헥산으로 세척하여 조 3-((2-메틸피페라진-1-일)메틸)피리다진 히드로클로라이드를 수득하고, 이를 정제 없이 그대로 후속 단계에서 사용하였다 (154 mg 조 물질).

[2128] DMF (10 mL) 중 3-((2-메틸피페라진-1-일)메틸)피리다진 히드로클로라이드 (150 mg, 0.66 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 K_2CO_3 (227 mg, 1.64 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (141 mg, 0.72 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 80℃에서 8시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)에 의해 정제하여 예상 생성물 2-플루오로-4-이소부틸-6-(3-메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴 (2 단계에 걸쳐 112 mg, 45%)을 수득하였다.

[2129] 톨루엔 (10 mL) 중 상기 단리된 니트릴 (110 mg, 0.30 mmol), NaN_3 (156 mg, 2.39 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.65 mL,

2.39 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8%의 MeOH)에 의해 정제하고, 이어서 디에틸 에테르로 연화처리하여 3-[[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-피페라진-1-일]메틸]피리다진을 회백색 고체 (6 mg, 5%)로서 수득하였다.

[2130] 화합물 A-174 (C30):

[2131] 

[2132] 방법 G를 통해 중간체 10으로부터 제조하였다. DMF (400 mL) 중 N-Boc 보호된 (S)-메틸 피페라진 (40 g, 200 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (87.1 mL, 500 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 3-(클로로메틸)피리다진 (30.8 g, 240 mmol)을 첨가하고, 반응을 60℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH로 용리함)에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 3-메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (35 g, 60%)를 수득하였다.

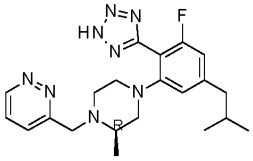
[2133] 1,4-디옥산 (200 mL) 중 (S)-tert-부틸 3-메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (35 g, 119.86 mmol)의 교반 용액에 디옥산 (200 mL) 중 HCl (g)을 0℃에서 첨가하고, 반응을 실온에서 5시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시킨 다음, 헥산으로 세척하여 조 잔류물 (S)-3-((2-메틸피페라진-1-일)메틸)피리다진 히드로클로라이드를 수득하였다. 이와 같이 수득된 조 화합물을 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다 (28 g 조 물질).

[2134] DMF (300 mL) 중 (S)-3-((2-메틸피페라진-1-일)메틸)피리다진 히드로클로라이드 (28 g, 122.8 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (53.4 mL, 307.01 mmol) 및 K_2CO_3 (33.94 g, 245.6 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (23.97 g, 122.8 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 65℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH로 용리시키면서 정제하여 예상 생성물 (S)-2-플루오로-4-이소부틸-6-(3-메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴 (2 단계에 걸쳐 34 g, 77%)을 수득하였다.

[2135] 톨루엔 (350 mL) 중 상기 단리된 니트릴 (34 g, 92.64 mmol), NaN_3 (48.17 g, 741.14 mmol) 및 Bu_3SnCl (201 mL, 741.14 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2 (3 x 250 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 화합물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8%의 MeOH)에 의해 정제하여 3-[[(2S)-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-피페라진-1-일]메틸]피리다진을 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 연화처리하여 연황색 고체 (15.5 g, 41%)를 수득하였다.

[2136] 화합물 A-174의 2종의 중수소화 유사체를 또한 제조하였다 (하기 화합물 A-250 및 A-251의 합성 참조).

[2137] 화합물 A-175:



[2138]

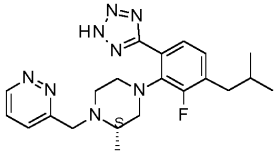
[2139] 방법 G를 통해 화합물 A-174와 유사한 방식으로 N-Boc 보호된 (R)-메틸 피페라진 (35.0 g, 174.8 mmol), DIPEA (91.3 mL, 524.3 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (26.9 g, 209.7 mmol)을 65℃에서 10시간 동안 혼합하여 제조하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 (R)-tert-부틸 3-메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (29.6 g, 58%)를 수득하였다.

[2140] 디옥산 (200 mL) 중 HCl (g)을 사용하여 1,4-디옥산 (100 mL) 중 (R)-tert-부틸 3-메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (25.0 g, 85.5 mmol)를 후속 Boc 탈보호하고, 실온에서 5시간 교반 후 목적 히드로클로라이드 염을 수득하였다.

[2141] DMF (200 mL) 중 (R)-3-((2-메틸피페라진-1-일)메틸)피리다진 히드로클로라이드 (18.0 g, 78.7 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (34.3 mL, 196.7 mmol) 및 K_2CO_3 (27.2 g, 196.7 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (16.9 g, 86.6 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 65℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH로 용리시키면서 정제하여 예상 생성물 (R)-2-플루오로-4-이소부틸-6-(3-메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴 (2 단계에 걸쳐 17.5 g, 56%)을 수득하였다.

[2142] 밀봉된 튜브에서 150℃에서 12시간 동안 톨루엔 (350 mL) 중 니트릴 (16.5 g, 44.9 mmol), NaN_3 (23.3 g, 359.2 mmol) 및 Bu_3SnCl (97.4 mL, 359.2 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 예상 테트라졸을 회백색 고체 (8.5 g, 46%)로서 수득하였다.

[2143] 화합물 A-176:



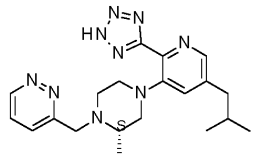
[2144]

[2145] 방법 G를 통해 중간체 50으로부터 제조하였다. DMSO (5 mL) 중 (S)-3-((2-메틸피페라진-1-일)메틸)피리다진 히드로클로라이드 (128 mg, 0.559 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.24 mL, 1.40 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 중간체 50 (120 mg, 0.615 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 65℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH로 용리시키면서 정제하여 목적 생성물을 점착성 액체 (72 mg, 35%)로서 수득하였다.

[2146] 톨루엔 (10 mL) 중 상기 단리된 니트릴 (100 mg, 0.272 mmol), NaN_3 (142 mg, 2.18 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.59 mL, 2.18 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 화합물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5%의 MeOH) 및 디에틸 에테르 중에서의 후속 연화처리에 의해 정제하여 3-[[(2S)-4-[2-플루오

로-3-이소부틸-6-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-피페라진-1-일]메틸]피리다진을 무색 고체 (13 mg, 12%)로서 수득하였다.

[2147] 화합물 A-177:



[2148]

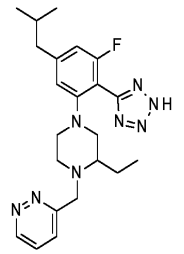
[2149] 방법 G를 통해 중간체 49로부터 제조하였다. DMF (10 mL) 중 N-Boc 보호된 (S)-메틸 피페라진 (1.00 g, 4.99 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (2.61 mL, 14.9 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 3-(클로로메틸)피리다진 (770 mg, 5.99 mmol)을 첨가하고, 반응을 60℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH로 용리함)에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 3-메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (0.69 g, 47%)를 수득하였다.

[2150] 1,4-디옥산 (4 mL) 중 (S)-tert-부틸 3-메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 1.37 mmol)의 교반 용액에 디옥산 (4 mL) 중 HCl (g)을 0℃에서 첨가하고, 반응을 실온에서 5시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시킨 다음, 헥산으로 세척하여 조 잔류물 (S)-3-((2-메틸피페라진-1-일)메틸)피리다진 히드로클로라이드를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다 (310 mg 조 물질).

[2151] DMF (5 mL) 중 (S)-3-((2-메틸피페라진-1-일)메틸)피리다진 히드로클로라이드 (250 mg, 1.09 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.48 mL, 2.73 mmol) 및 K_2CO_3 (378 mg, 2.73 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 중간체 49 (214 mg, 1.20 mmol)를 실온에서 첨가하고, 반응을 65℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH로 용리시키면서 정제하여 예상 생성물 (2 단계에 걸쳐 278 mg, 58%)을 수득하였다.

[2152] 톨루엔 (10 mL) 중 상기 단리된 니트릴 (100 mg, 0.285 mmol), NaN_3 (148 mg, 2.28 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.62 mL, 2.28 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 화합물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5%의 MeOH)에 의해 정제하여 3-[[(2S)-4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)-3-피리딜]-2-메틸-피페라진-1-일]메틸]피리다진을 수득하고, 이를 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 무색 고체 (17 mg, 15%)를 수득하였다.

[2153] 화합물 A-178:



[2154]

[2155] 방법 G를 통해 중간체 10으로부터 제조하였다. DMF (10 mL) 중 tert-부틸 3-에틸피페라진-1-카르복실레이트

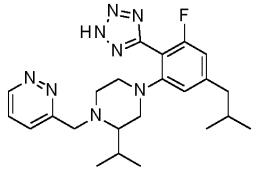
(250 mg, 1.17 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.61 mL, 3.50 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 3-(클로로메틸)피리다진 (180 mg, 1.40 mmol)을 첨가하고, 반응을 60℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 방법 G에 기재된 바와 같이 후처리하였다. 실리카 겔 상에서 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH로 용리함)하여 tert-부틸 3-에틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (186 mg, 52%)를 수득하였다.

[2156] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 3-에틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (180 mg, 0.59 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 디옥산 (25 mL) 중 HCl (g)을 첨가하고, 반응을 실온에서 5시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 다음에, 잔류물을 헥산으로 세척하여 조 3-((2-에틸피페라진-1-일)메틸)피리다진 히드로클로라이드를 수득하고, 이를 그대로 후속 단계에서 사용하였다 (133 mg 조 물질).

[2157] DMF (10 mL) 중 3-((2-에틸피페라진-1-일)메틸)피리다진 히드로클로라이드 (130 mg, 0.54 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.24 mL, 1.34 mmol) 및 K_2CO_3 (185 mg, 1.34 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (115 mg, 0.59 mmol)을 실온에서 첨가한 후, 반응을 60℃에서 13시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-5% MeOH)에 의해 정제하여 예상 2-(3-에틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)-6-플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (2 단계에 걸쳐 113 mg, 50%)을 수득하였다.

[2158] 톨루엔 (10 mL) 중 상기 단리된 니트릴 (110 mg, 0.29 mmol), NaN_3 (150 mg, 2.31 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.63 mL, 2.31 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 화합물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8%의 MeOH)에 의해 정제하고, 이어서 디에틸 에테르로 연화처리하여 3-[[2-에틸-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진을 회백색 고체 (7 mg, 6%)로서 수득하였다.

[2159] 화합물 A-179:



[2160]

[2161] 방법 G를 통해 중간체 10으로부터 제조하였다. DMF (10 mL) 중 tert-부틸 3-이소프로필피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.66 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.35 mL, 1.97 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 3-(클로로메틸)피리다진 (101 mg, 0.79 mmol)을 첨가하고, 반응을 60℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 방법 G에 기재된 바와 같이 후처리하였다. 실리카 겔 상에서 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH로 용리함)하여 tert-부틸 3-이소프로필-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (88 mg, 42%)를 수득하였다.

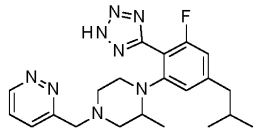
[2162] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 3-이소프로필-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (80 mg, 0.25 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 디옥산 (15 mL) 중 HCl (g)을 첨가하고, 반응을 실온에서 5시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 다음에, 잔류물을 헥산으로 세척하여 조 3-((2-이소프로필피페라진-1-일)메틸)피리다진 히드로클로라이드를 수득하고, 이를 그대로 후속 단계에서 사용하였다 (48 mg 조 물질).

[2163] DMF (10 mL) 중 3-((2-이소프로필피페라진-1-일)메틸)피리다진 히드로클로라이드 (45 mg, 0.18 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.08 mL, 0.44 mmol) 및 K_2CO_3 (61 mg, 0.44 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10

분 동안 교반하였다. 이어서, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (38 mg, 0.19 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 60℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-5% MeOH)에 의해 정제하여 예상 생성물 2-플루오로-4-이소부틸-6-(3-이소프로필-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴 (2 단계에 걸쳐 74 mg, 75%)을 수득하였다.

[2164] 톨루엔 (10 mL) 중 2-플루오로-4-이소부틸-6-(3-이소프로필-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴 (50 mg, 0.13 mmol), NaN_3 (66 mg, 1.01 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.28 mL, 1.01 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 화합물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8%의 MeOH)에 의해 정제하고, 이어서 디에틸 에테르로 연화처리하여 3-[[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-이소프로필-피페라진-1-일]메틸]피리다진을 회백색 고체 (4 mg, 7%)로서 수득하였다.

[2165] 화합물 A-180:

[2166] 

[2167] 방법 E를 통해 중간체 10으로부터 제조하였다. DMF (15 mL) 중 N-Boc 보호된 3-메틸피페라진 (225 mg, 1.12 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 K_2CO_3 (424 mg, 3.06 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 중간체 10 (200 mg, 1.02 mmol)을 첨가하고, 반응을 80℃에서 12시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30-40% EtOAc로 용리)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(2-시아노-3-플루오로-5-이소부틸페닐)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트를 점착성 액체 (127 mg, 33%)로서 수득하였다.

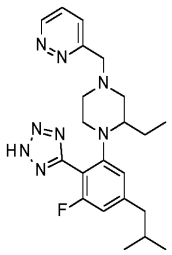
[2168] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 4-(2-시아노-3-플루오로-5-이소부틸페닐)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 0.32 mmol)의 교반 용액에 디옥산 (10 mL) 중 HCl (g)을 0℃에서 첨가하고, 반응을 실온에서 2시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시킨 다음, 헥산으로 세척하여 조 잔류물을 수득하였다. 수득된 조 화합물을 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다 (93 mg 조 물질).

[2169] DMF (10 mL) 중 2-플루오로-4-이소부틸-6-(2-메틸피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드의 교반 용액에 0℃에서 Et_3N (0.16 mL, 1.12 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 3-(클로로메틸)피리다진 (50 mg, 0.38 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 이 온도에서 8시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 2-5% MeOH로 용리시키면서 정제하여 목적 생성물 2-플루오로-4-이소부틸-6-(2-메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴 (2 단계에 걸쳐 92 mg, 78%)을 수득하였다.

[2170] 톨루엔 (8 mL) 중 상기 단리된 니트릴 (80 mg, 0.22 mmol), NaN_3 (113 mg, 1.74 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.47 mL, 1.74 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 나머지 조 화합물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5%의 MeOH)에 의해 정제하여 3-[[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-3-메

틸-피페라진-1-일]메틸]피리다진을 수득하고, 이를 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 회백색 고체 (6 mg, 7%)를 수득하였다.

[2171] 화합물 A-181:



[2172]

[2173] 방법 F를 통해 제조하였다. DMF (15 mL) 중 tert-부틸-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (296 mg, 1.38 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 K_2CO_3 (476 mg, 3.44 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 4-브로모-2,6-디플루오로벤조니트릴 (250 mg, 1.15 mmol)을 첨가하고, 반응을 80℃에서 12시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 35-40% EtOAc로 용리함)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-브로모-2-시아노-3-플루오로페닐)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (222 mg, 47%)를 수득하였다.

[2174] 1,4-디옥산 중 단리된 SNAr 생성물 (220 mg, 0.53 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (117 mg, 0.64 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (184 mg, 1.33 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (39 mg, 0.053 mmol)를 첨가한 후, 반응의 완결이 TLC에 의해 관찰될 때까지 반응물을 80℃로 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산 중 30-35% EtOAc)하여 관심 화합물을 점착성 고체 (172 mg, 83%)로서 수득하였다.

[2175] MeOH 중 tert-부틸 4-(2-시아노-3-플루오로-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (170 mg, 0.44 mmol)의 교반 용액을 주위 온도에서 5시간 동안 파르 수소화기를 사용하여 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 10% Pd/C (0.017 g) 상에서 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 감압 하에 증발시켜 조 수소화 화합물 (143 mg 조 물질)을 수득하였다. 수득된 조 잔류물을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

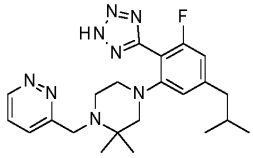
[2176] 1,4 디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 4-(2-시아노-3-플루오로-5-이소부틸페닐)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (140 mg, 0.36 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 디옥산 중 HCl (g) (10 mL)을 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 완전한 전환이 수득될 때까지 (TLC를 통함) 실온에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 이어서 조 잔류물을 헥산으로 세척하였다. 조 화합물을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다 (104 mg 조 물질).

[2177] 0℃에서 DMF (10 mL) 중 탈보호된 화합물 (100 mg, 0.31 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민 (0.17 mL, 1.23 mmol)을 적가한 후, 반응을 실온에서 10분 동안 계속하였다. 후속적으로, 3-(클로로메틸)피리다진 (47 mg, 0.37 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 8시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-5% MeOH)에 의해 정제하여 2-(2-에틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)-6-플루오로-4-이소부틸벤조니트릴을 회백색 고체 (102 mg, 87%)로서 수득하였다.

[2178] 최종 반응에서, 톨루엔 (8 mL) 중 니트릴 함유 중간체 (100 mg, 0.26 mmol), NaN_3 (136 mg, 2.1 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.57 mL, 2.1 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 방법 F에 기재된 바와 같은 수성 후처리를 수행하였다. 조 화합물을 실리카 크로마토그

래피 (CH_2Cl_2 중 MeOH 5-6%)에 의해 정제하고, 이어서 디에틸 에테르로 궁극적으로 연화처리하여 3-[[3-에틸-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진을 회백색 고체 (11 mg, 10%)로서 수득하였다.

[2179] 화합물 A-182:



[2180]

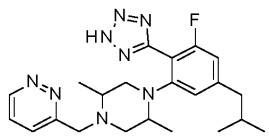
[2181] 방법 G를 통해 중간체 10으로부터 제조하였다. DMF (10 mL) 중 tert-부틸 2,2-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.93 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.49 mL, 2.80 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 3-(클로로메틸)피리다진 (144 mg, 1.12 mmol)을 첨가하고, 반응을 60℃에서 12시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 방법 G에 기재된 바와 같이 후처리하였다. 실리카 겔 상에서 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH로 용리함)하여 tert-부틸 2,2-디메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (162 mg, 57%)를 수득하였다.

[2182] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 2,2-디메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (160 mg, 0.52 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 디옥산 (20 mL) 중 HCl (g)을 첨가하고, 반응을 실온에서 5시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 다음에, 잔류물을 헥산으로 세척하여 조 3-((3,3-디메틸피페라진-1-일)메틸)피리다진 히드로클로라이드를 수득하고, 이를 그대로 후속 단계에서 사용하였다 (123 mg 조 물질).

[2183] DMF (10 mL) 중 3-((3,3-디메틸피페라진-1-일)메틸)피리다진 히드로클로라이드 (120 mg, 0.58 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.25 mL, 1.45 mmol) 및 K_2CO_3 (200 mg, 1.45 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 다음에, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (125 mg, 0.64 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 60℃에서 12시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)에 의해 정제하여 예상 생성물 2-(2,2-디메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)-6-플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (2 단계에 걸쳐 83 mg, 42%)을 수득하였다.

[2184] 톨루엔 (8 mL) 중 상기 단리된 니트릴 (80 mg, 0.21 mmol), NaN_3 (109 mg, 1.68 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.46 mL, 1.68 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 화합물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8%의 MeOH)에 의해 정제하고, 이어서 디에틸 에테르로 연화처리하여 3-[[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2,2-디메틸-피페라진-1-일]메틸]피리다진을 회백색 고체 (5 mg, 6%)로서 수득하였다.

[2185] 화합물 A-183:



[2186]

[2187] 방법 F를 통해 제조하였다. DMF (15 mL) 중 tert-부틸 2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (236 mg, 1.10 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.40 mL, 2.29 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 4-브로모-2,6-디플루오로벤조니트릴 (200 mg, 0.92 mmol)을 첨가하고, 반응을 100℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 방법 F에 기재된 바와 같이 후처리하였

다. 실리카 겔 상에서 후속 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 40-45% EtOAc로 용리함)하여 tert-부틸 4-(5-브로모-2-시아노-3-플루오로페닐)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (208 mg, 55%)를 수득하였다.

[2188] 1,4-디옥산 중 tert-부틸 4-(5-브로모-2-시아노-3-플루오로페닐)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.49 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (106 mg, 0.58 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (168 mg, 1.21 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (35 mg, 0.049 mmol)를 첨가한 후, 반응의 완결이 TLC에 의해 관찰될 때까지 반응물을 80℃로 10시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산 중 30-40% EtOAc)하여 관심 화합물을 점착성 고체 (160 mg, 85%)로서 수득하였다.

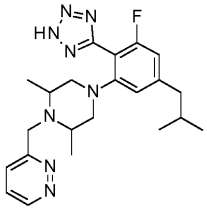
[2189] MeOH 중 tert-부틸 4-(2-시아노-3-플루오로-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (160 mg, 0.41 mmol)의 교반 용액을 10% Pd/C (0.016 g) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 4시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 감압 하에 증발시켜 조 수소화 화합물 (128 mg 조 물질)을 수득하였다. 수득된 조 잔류물을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[2190] 1,4 디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 4-(2-시아노-3-플루오로-5-이소부틸페닐)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (125 mg, 0.32 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 디옥산 중 HCl (g) (10 mL)을 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 완전한 전환이 수득될 때까지 (TLC를 통함) 실온에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 이어서 조 잔류물을 헥산으로 세척하였다. 조 화합물을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다 (83 mg 조 물질).

[2191] 0℃에서 DMF (10 mL) 중 히드로클로라이드 염 (80 mg, 0.25 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.11 mL, 0.61 mmol)를 적가하고, 이어서 Cs_2CO_3 (120 mg, 0.37 mmol)을 첨가하고, 그 후 반응을 실온에서 10분 동안 계속하였다. 후속적으로, 3-(클로로메틸)피리다진 (38 mg, 0.29 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80℃에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-(2,5-디메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)-6-플루오로-4-이소부틸벤조니트릴을 회백색 고체 (64 mg, 68%)로서 수득하였다.

[2192] 톨루엔 (8 mL) 중 중간체 니트릴 (60 mg, 0.16 mmol), NaN_3 (82 mg, 1.26 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.34 mL, 1.26 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 방법 F에 기재된 바와 같은 수성 후처리를 수행하였다. 조 화합물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 MeOH 5-6%)에 의해 정제하고, 이어서 디에틸 에테르로 연화처리하여 목적 테트라졸을 무색 점착성 고체 (5 mg, 7%)로서 수득하였다.

[2193] 화합물 A-184:

[2194] 

[2195] 방법 F를 통해 제조하였다. DMF (15 mL) 중 tert-부틸 2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (236 mg, 1.10 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.40 mL, 2.29 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 4-브로모-2,6-디플루오로벤조니트릴 (200 mg, 0.92 mmol)을 첨가하고, 반응을 100℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조

잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 35-40% EtOAc로 용리)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-브로모-2-시아노-3-플루오로페닐)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (212 mg, 56%)를 수득하였다.

[2196] 1,4-디옥산 중 tert-부틸 4-(5-브로모-2-시아노-3-플루오로페닐)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (210 mg, 0.51 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (111 mg, 0.61 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (176 mg, 1.27 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (37 mg, 0.051 mmol)를 첨가한 후, 반응의 완결이 TLC에 의해 관찰될 때까지 반응물을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산 중 30-35% EtOAc)하여 관심 화합물을 점착성 액체 (172 mg, 87%)로서 수득하였다.

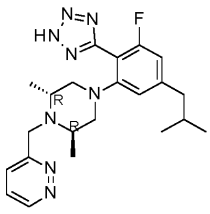
[2197] MeOH 중 tert-부틸 4-(2-시아노-3-플루오로-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (165 mg, 0.43 mmol)의 교반 용액을 10% Pd/C (0.017 g) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 5시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 감압 하에 증발시켜 조 수소화 화합물 (138 mg 조 물질)을 수득하였다. 수득된 조 잔류물을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[2198] 1,4 디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 4-(2-시아노-3-플루오로-5-이소부틸페닐)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (135 mg, 0.35 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 디옥산 중 HCl (g) (10 mL)을 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 완전한 전환이 수득될 때까지 (TLC를 통함) 실온에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 이어서 조 잔류물을 헥산으로 세척하였다. 조 화합물을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다 (102 mg 조 물질).

[2199] 0℃에서 DMF (10 mL) 중 탈보호된 화합물 (100 mg, 0.31 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민 (0.13 mL, 0.92 mmol)을 적가한 후, 반응을 실온에서 10분 동안 계속하였다. 후속적으로, 3-(클로로메틸)피리다진 (47 mg, 0.37 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80℃에서 12시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-5% MeOH)에 의해 정제하여 2-(3,5-디메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)-6-플루오로-4-이소부틸벤조니트릴을 회백색 고체 (82 mg, 70%)로서 수득하였다.

[2200] 톨루엔 (8 mL) 중 중간체 니트릴 (80 mg, 0.21 mmol), NaN_3 (109 mg, 1.68 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.46 mL, 1.68 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 150℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 방법 F에 기재된 바와 같은 수성 후처리를 수행하였다. 조 화합물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 MeOH 5-6%)에 의해 정제하고, 이어서 디에틸 에테르로 연화처리하여 목적 테트라졸을 회백색 고체 (10 mg, 11%)로서 수득하였다.

[2201] 화합물 A-185:

[2202] 

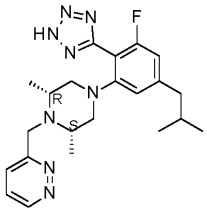
[2203] 방법 G를 통해 화합물 A-174와 유사한 방식으로 tert-부틸 (3R,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 0.56 mmol), DIPEA (0.293 mL, 1.68 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (86 mg, 0.672 mmol)을 60℃에서 14시간 동안 혼합하여 제조하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 tert-부틸 (3R,5R)-3,5-디메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (86 mg, 50%)를 수득하였다.

[2204] 디옥산 (2 mL) 중 HCl (g)을 사용하여 1,4-디옥산 (1 mL) 중 tert-부틸 (3R,5R)-3,5-디메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (85 mg, 0.277 mmol)를 후속 Boc 탈보호시키고, 실온에서 5시간 교반 후 목적 히드로클로라이드 염을 수득하였다.

[2205] DMF (3 mL) 중 3-[[(2R,6R)-2,6-디메틸피페라진-1-일]메틸]피리다진 히드로클로라이드 (65 mg, 0.268 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.117 mL, 0.669 mmol) 및 K_2CO_3(93 mg, 0.669 mmol)을 0℃에서 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 다음에, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (57 mg, 0.295 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 65℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH로 용리시키면서 정제하여 예상 2-[(3R,5R)-3,5-디메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일]-6-플루오로-4-이소부틸-벤조니트릴 (2 단계에 걸쳐 67 mg, 63%)을 수득하였다.

[2206] 밀봉된 튜브에서 톨루엔 (5 mL) 중 니트릴 (62 mg, 0.163 mmol), NaN_3 (85 mg, 1.30 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.353 mL, 1.30 mmol)을 140℃에서 15시간 동안 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5-6% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 예상 테트라졸 (5 mg, 7%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2207] 화합물 A-186:

[2208] 

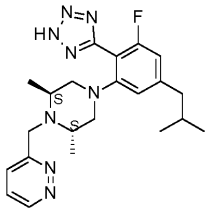
[2209] 방법 G를 통해 화합물 A-174와 유사한 방식으로 tert-부틸 (3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 0.56 mmol), DIPEA (0.293 mL, 1.68 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (86 mg, 0.672 mmol)을 60℃에서 14시간 동안 혼합하여 제조하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 tert-부틸 (3R,5S)-3,5-디메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (95 mg, 55%)를 수득하였다.

[2210] 디옥산 (2 mL) 중 HCl (g)을 사용하여 1,4-디옥산 (1 mL) 중 tert-부틸 (3R,5S)-3,5-디메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (95 mg, 0.310 mmol)를 후속 Boc 탈보호하고, 실온에서 5시간 교반 후 목적 히드로클로라이드 염을 수득하였다.

[2211] DMF (3 mL) 중 3-[[(2S,6R)-2,6-디메틸피페라진-1-일]메틸]피리다진 히드로클로라이드 (75 mg, 0.309 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.135 mL, 0.772 mmol) 및 K_2CO_3 (107 mg, 0.772 mmol)을 0℃에서 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (66 mg, 0.340 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 65℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH로 용리시키면서 정제하여 목적 기질 2-[(3R,5S)-3,5-디메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일]-6-플루오로-4-이소부틸-벤조니트릴 (2 단계에 걸쳐 70 mg, 59%)을 수득하였다.

[2212] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 15시간 동안 톨루엔 (5 mL) 중 니트릴 (65 mg, 0.170 mmol), NaN_3 (89 mg, 1.36 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.370 mL, 1.36 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 예상 테트라졸을 회백색 고체 (7 mg, 9%)로서 수득하였다.

[2213] 화합물 A-187:



[2214]

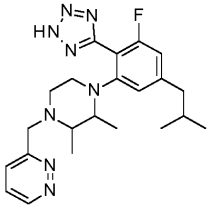
[2215] 방법 G를 통해 화합물 A-174와 유사한 방식으로 tert-부틸 (3S,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 0.56 mmol), DIPEA (0.293 mL, 1.68 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (86 mg, 0.672 mmol)을 60℃에서 14시간 동안 혼합하여 제조하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 tert-부틸 (3S,5S)-3,5-디메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (90 mg, 52%)를 수득하였다.

[2216] 디옥산 (2 mL) 중 HCl (g)을 사용하여 1,4-디옥산 (1 mL) 중 tert-부틸 (3S,5S)-3,5-디메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (90 mg, 0.294 mmol)를 후속 Boc 탈보호하고, 실온에서 5시간 교반 후 목적 히드로클로라이드 염을 수득하였다.

[2217] DMF (3 mL) 중 3-[[(2S,6S)-2,6-디메틸피페라진-1-일]메틸]피리다진 히드로클로라이드 (70 mg, 0.288 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.126 mL, 0.721 mmol) 및 K_2CO_3 (100 mg, 0.721 mmol)을 0℃에서 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 다음에, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (62 mg, 0.317 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 65℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH로 용리시키면서 정제하여 목적 2-[(3S,5S)-3,5-디메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일]-6-플루오로-4-이소부틸-벤조니트릴 (2 단계에 걸쳐 70 mg, 63%)을 수득하였다.

[2218] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 15시간 동안 톨루엔 (5 mL) 중 니트릴 (65 mg, 0.170 mmol), NaN_3 (89 mg, 1.36 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.370 mL, 1.36 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 예상 테트라졸을 회백색 고체 (5 mg, 7%)로서 수득하였다.

[2219] 화합물 A-188:



[2220]

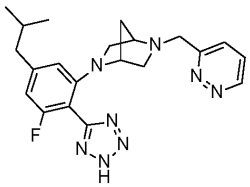
[2221] 방법 E를 통해 중간체 10으로부터 제조하였다. DMSO (10 mL) 중 2,3-디메틸피페라진 (70 mg, 0.61 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.27 mL, 1.53 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 다음에, 중간체 10 (100 mg, 0.51 mmol)을 첨가하고, 반응을 100℃에서 12시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 수성 후처리를 방법 E에 기재된 바와 같이 수행하였다. 수득된 조 잔류물을 그대로 후속 단계에서 사용하였다 (93 mg 조 물질).

[2222] DMF (10 mL) 중 2-(2,3-디메틸피페라진-1-일)-6-플루오로-4-이소부틸벤조니트릴의 교반 용액에 0℃에서 K_2CO_3 (141 mg, 1.02 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 3-(클로로메틸)피리다진 (79 mg, 0.61 mmol) 및 촉매량의 NaI를 실온에서 첨가하고, 반응을 이 온도에서 추가로 8시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질

을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH로 용리시키면서 정제하여 예상 생성물 2-(2,3-디메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)-6-플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (2 단계에 걸쳐 134 mg, 69%)을 수득하였다.

[2223] 톨루엔 (7 mL) 중 상기 단리된 니트릴 (80 mg, 0.21 mmol), NaN_3 (109 mg, 1.68 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.46 mL, 1.68 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 150℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시키고, 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 화합물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8%의 MeOH)에 의해 정제하여 목적 치환된 테트라졸을 수득하고, 이를 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 회백색 고체 (11 mg, 12%)를 수득하였다.

[2224] 화합물 A-189:

[2225] 

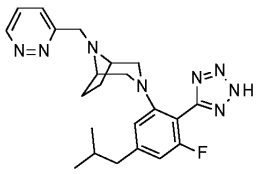
[2226] 방법 E를 통해 중간체 10으로부터 제조하였다. DMF (20 mL) 중 tert-부틸 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트 (305 mg, 1.53 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 K_2CO_3 (532 mg, 3.85 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 중간체 10 (250 mg, 1.28 mmol)을 첨가하고, 반응을 80℃에서 12시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 수성 후처리를 방법 E에 기재된 바와 같이 수행하였다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 35-40% EtOAc로 용리함)에 의해 정제하여 tert-부틸 5-(2-시아노-3-플루오로-5-이소부틸페닐)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트를 점착성 액체 (153 mg, 32%)로서 수득하였다.

[2227] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 5-(2-시아노-3-플루오로-5-이소부틸페닐)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트 (150 mg, 0.40 mmol)의 교반 용액에 디옥산 (15 mL) 중 HCl (g)을 0℃에서 첨가하고, 반응을 실온에서 2시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시킨 다음, 헥산으로 세척하여 조 잔류물을 수득하였다. 수득된 조 화합물을 정제 없이 그대로 후속 단계에서 사용하였다 (106 mg 조 물질).

[2228] DMF (10 mL) 중 2-(2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)-6-플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 히드로클로라이드의 교반 용액에 0℃에서 Et_3N (0.17 mL, 1.20 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 3-(클로로메틸)피리다진 (62 mg, 0.48 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 이 온도에서 8시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 2-5% MeOH로 용리시키면서 정제하여 목적 2-플루오로-4-이소부틸-6-(5-(피리다진-3-일메틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)벤조니트릴 (2 단계에 걸쳐 91 mg, 62%)을 수득하였다.

[2229] 톨루엔 (7 mL) 중 상기 단리된 니트릴 (70 mg, 0.19 mmol), NaN_3 (100 mg, 1.53 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.42 mL, 1.53 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 22시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 화합물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8%의 MeOH)에 의해 정제하여 목적 치환된 테트라졸을 수득하고, 이를 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 회백색 고체 (8 mg, 10%)를 수득하였다.

[2230] 화합물 A-190:

[2231] 

[2232] 방법 F를 통해 제조하였다. DMF (15 mL) 중 tert-부틸 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (234 mg, 1.10 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.40 mL, 2.29 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 4-브로모-2,6-디플루오로벤조니트릴 (200 mg, 0.92 mmol)을 첨가하고, 반응을 80℃에서 12시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 방법 F에 기재된 바와 같이 후처리하였다. 실리카 겔 상에서 후속 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 40-45% EtOAc로 용리함)하여 tert-부틸 3-(5-브로모-2-시아노-3-플루오로페닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (153 mg, 41%)를 수득하였다.

[2233] 1,4-디옥산 중 tert-부틸 3-(5-브로모-2-시아노-3-플루오로페닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (150 mg, 0.37 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (80 mg, 0.44 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (126 mg, 0.91 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (14 mg, 0.037 mmol)를 첨가한 후, 반응의 완결이 TLC에 의해 관찰될 때까지 반응물을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시킨 다음, 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산 중 30-40% EtOAc)하여 관심 화합물을 점착성 고체 (115 mg, 82%)로서 수득하였다.

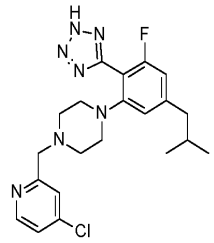
[2234] MeOH 중 tert-부틸 3-(2-시아노-3-플루오로-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (110 mg, 0.29 mmol)의 교반 용액을 10% Pd/C (0.011 g) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 4시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 수소화 화합물 (87 mg 조 물질)을 수득하였다. 수득된 조 잔류물을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[2235] 1,4 디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 3-(2-시아노-3-플루오로-5-이소부틸페닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (85 mg, 0.22 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 디옥산 중 HCl (g) (10 mL)을 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 완전한 전환이 수득될 때까지 (TLC를 통함) 실온에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 이어서 조 잔류물을 헥산으로 세척하였다. 조 화합물을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다 (53 mg 조 물질).

[2236] 0℃에서 DMF (10 mL) 중 2-(3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-플루오로-4-이소부틸-벤조니트릴 히드로클로라이드 (50 mg, 0.15 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.08 mL, 0.46 mmol)를 적가한 후, 반응을 실온에서 10분 동안 계속하였다. 후속적으로, 3-(클로로메틸)피리다진 (24 mg, 0.19 mmol)을 첨가하고, 반응물을 60℃에서 12시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-4% MeOH)에 의해 정제하여 2-플루오로-4-이소부틸-6-(8-(피리다진-3-일메틸)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴을 회백색 고체 (52 mg, 88%)로서 수득하였다.

[2237] 톨루엔 (5 mL) 중 단리된 중간체 니트릴 (50 mg, 0.13 mmol), NaN_3 (69 mg, 1.05 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.29 mL, 1.05 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 방법 F에 기재된 바와 같은 수성 후처리를 수행하였다. 조 화합물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8%의 MeOH)에 의해 정제하고, 이어서 디에틸 에테르로 연화처리하여 목적 테트라졸을 회백색 고체 (8 mg, 14%)로서 수득하였다.

[2238] 화합물 A-191:

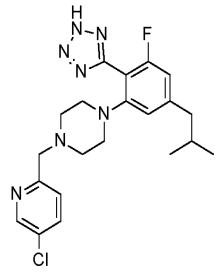


[2239]

[2240] 방법 A를 통해 (4-클로로-2-피리딜)메탄올 (150 mg, 1.045 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.19 mL, 2.612 mmol)로부터 제조하여 4-클로로-2-(클로로메틸)피리딘을 점착성 고체 (147 mg, 조 물질)로서 수득하였다. 친핵성 치환 반응에서 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol), DIPEA (0.20 mL, 1.149 mmol) 및 4-클로로-2-(클로로메틸)피리딘 (112 mg, 0.689 mmol)을 사용함으로써, 실온에서 15시간 교반 후 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-(4-((4-클로로피리딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)-6-플루오로-4-이소부틸벤조니트릴을 점착성 고체 (155 mg, 75%)로서 수득하였다.

[2241] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (140 mg, 0.362 mmol), NaN_3 (188 mg, 2.90 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.78 mL, 2.90 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 디에틸 에테르를 사용한 최종 연화처리로 예상 화합물을 무색 고체 (30 mg, 20%)로서 수득하였다.

[2242] 화합물 A-192:

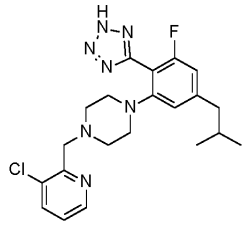


[2243]

[2244] 방법 A를 통해 (5-클로로-2-피리딜)메탄올 (150 mg, 1.045 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.19 mL, 2.612 mmol)로부터 제조하여 5-클로로-2-(클로로메틸)피리딘을 점착성 고체 (127 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (10 mL) 중 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol)의 용액에 DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) 및 5-클로로-2-(클로로메틸)피리딘 (112 mg, 0.689 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-(4-((5-클로로피리딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)-6-플루오로-4-이소부틸벤조니트릴을 점착성 고체 (159 mg, 70%)로서 수득하였다.

[2245] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (150 mg, 0.388 mmol), NaN_3 (202 mg, 3.11 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.84 mL, 3.11 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 디에틸 에테르로의 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 무색 고체 (30 mg, 21%)로서 수득하였다.

[2246] 화합물 A-193:

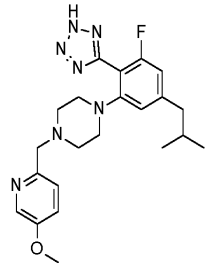


[2247]

[2248] 방법 A를 통해 (3-클로로-2-피리딜)메탄올 (150 mg, 1.045 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.19 mL, 2.612 mmol)로부터 제조하여 3-클로로-2-(클로로메틸)피리딘을 점착성 고체 (120 mg, 조 물질)로서 수득하였다. 친핵성 치환 반응에서 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) 및 3-클로로-2-(클로로메틸)피리딘 (112 mg, 0.689 mmol)을 사용함으로써, 실온에서 15시간 교반 후 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-(4-((3-클로로피리딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)-6-플루오로-4-이소부틸벤조니트릴을 점착성 고체 (131 mg, 58%)로서 수득하였다.

[2249] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (128 mg, 0.331 mmol), NaN_3 (175 mg, 2.652 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.71 mL, 2.652 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적 연화처리로 예상 테트라졸을 무색 고체 (24 mg, 16%)로서 수득하였다.

[2250] 화합물 A-194:

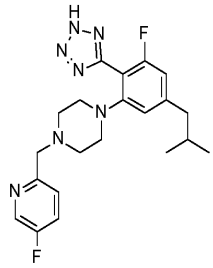


[2251]

[2252] 방법 A를 통해 (5-메톡시-2-피리딜)메탄올 (150 mg, 1.079 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.20 mL, 2.697 mmol)로부터 제조하여 2-(클로로메틸)-5-메톡시-피리딘을 점착성 고체 (130 mg, 조 물질)로서 수득하였다. 친핵성 치환 반응에서 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) 및 2-(클로로메틸)-5-메톡시-피리딘 (108.6 mg, 0.689 mmol)을 사용함으로써, 실온에서 15시간 교반 후 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-플루오로-4-이소부틸-6-(4-((5-메톡시피리딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 고체 (142 mg, 65%)로서 수득하였다.

[2253] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (135 mg, 0.353 mmol), NaN_3 (184 mg, 2.824 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.76 mL, 2.824 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 목적 1-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[(5-메톡시-2-피리딜)메틸]피페라진을 무색 고체 (30 mg, 23%)로서 수득하였다.

[2254] 화합물 A-195:

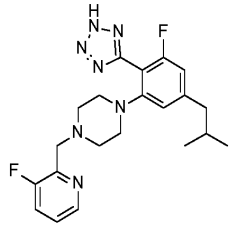


[2255]

[2256] 방법 A를 통해 (5-플루오로-2-피리딜)메탄올 (150 mg, 1.179 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.22 mL, 2.949 mmol)로부터 제조하여 2-(클로로메틸)-5-플루오로-피리딘을 점착성 고체 (127 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (5 mL) 중 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) 및 2-(클로로메틸)-5-플루오로-피리딘 (100.4 mg, 0.689 mmol)을 혼합함으로써, 실온에서 15시간 교반 후 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-플루오로-6-(4-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)-4-이소부틸벤조니트릴을 점착성 고체 (180 mg, 84%)로서 수득하였다.

[2257] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (150 mg, 0.405 mmol), NaN_3 (210 mg, 3.243 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.88 mL, 3.243 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 예상 테트라졸을 무색 고체 (30 mg, 18%)로서 수득하였다.

[2258] 화합물 A-196:

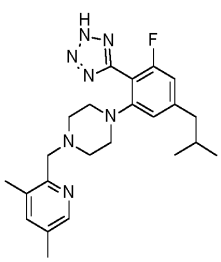


[2259]

[2260] 방법 A를 통해 (3-플루오로-2-피리딜)메탄올 (150 mg, 1.179 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.22 mL, 2.949 mmol)로부터 제조하여 2-(클로로메틸)-3-플루오로-피리딘을 점착성 고체 (127 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (5 mL) 중 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) 및 2-(클로로메틸)-3-플루오로-피리딘 (100.4 mg, 0.689 mmol)을 혼합함으로써, 실온에서 15시간 교반 후 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-플루오로-6-(4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)-4-이소부틸벤조니트릴을 점착성 고체 (159 mg, 70%)로서 수득하였다.

[2261] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (150 mg, 0.405 mmol), NaN_3 (210 mg, 3.243 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.88 mL, 3.243 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적 연화처리로 목적 테트라졸을 무색 고체 (30 mg, 20%)로서 수득하였다.

[2262] 화합물 A-197:

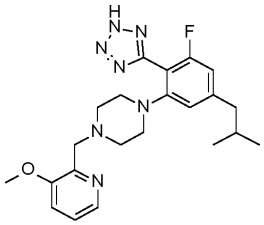


[2263]

[2264] 방법 A를 통해 (3,5-디메틸-2-피리딜)메탄올 (150 mg, 1.093 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.20 mL, 2.733 mmol)로부터 제조하여 2-(클로로메틸)-3,5-디메틸-피리딘을 점착성 고체 (119 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (5 mL) 중 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) 및 2-(클로로메틸)-3,5-디메틸-피리딘 (98 mg, 0.63 mmol)을 혼합함으로써, 실온에서 15시간 교반 후 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-(4-((3,5-디메틸피리딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)-6-플루오로-4-이소부틸벤조니트릴을 점착성 고체 (160 mg, 73%)로서 수득하였다.

[2265] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (150 mg, 0.394 mmol), NaN_3 (205 mg, 3.157 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.85 mL, 3.157 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 1-[(3,5-디메틸-2-피리딜)메틸]-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진을 무색 고체 (30 mg, 17%)로서 수득하였다.

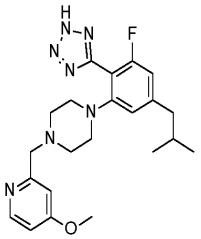
[2266] 화합물 A-198:

[2267] 

[2268] 방법 A를 통해 (3-메톡시-2-피리딜)메탄올 (150 mg, 1.079 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.20 mL, 2.697 mmol)로부터 제조하여 2-(클로로메틸)-3-메톡시-피리딘을 점착성 고체 (121 mg, 조 물질)로서 수득하였다. 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) 및 2-(클로로메틸)-3-메톡시-피리딘 (108.6 mg, 0.689 mmol)을 혼합함으로써, 실온에서 15시간 교반 후 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-플루오로-4-이소부틸-6-(4-((3-메톡시피리딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 고체로서 우수한 수율 (180 mg, 84%)로 수득하였다.

[2269] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (170 mg, 0.445 mmol), NaN_3 (231 mg, 3.56 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.96 mL, 3.56 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 예상 최종 화합물을 무색 고체 (30 mg, 16%)로서 수득하였다.

[2270] 화합물 A-199:

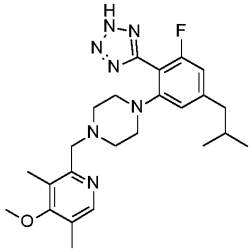
[2271] 

[2272] 방법 A를 통해 (4-메톡시-2-피리딜)메탄올 (150 mg, 1.079 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.20 mL, 2.697 mmol)로부터 제조하여 2-(클로로메틸)-4-메톡시피리딘을 점착성 고체 (130 mg, 조 물질)로서 수득하였다. 친핵성 치환 반응에서 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) 및 2-(클로로메틸)-4-메톡시피리딘 (109 mg, 0.69 mmol)을 사용함으로써, 실온에서 15시간 교반 후 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-플루오로-4-이소부틸-6-(4-((4-메톡시피리딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 고체 (143 mg, 66%)로서 수득하였다.

[2273] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (135 mg, 0.353 mmol), NaN_3 (184 mg,

2.824 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.76 mL, 2.824 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적 연화처리로 예상 화합물을 무색 고체 (7 mg, 7%)로서 수득하였다.

[2274] 화합물 A-200:

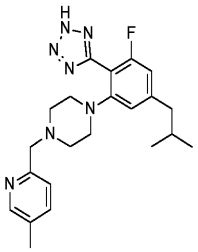


[2275]

[2276] 방법 A를 통해 (4-메톡시-3,5-디메틸-2-피리딜)메탄올 (150 mg, 0.897 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.16 mL, 2.243 mmol)로부터 제조하여 2-(클로로메틸)-4-메톡시-3,5-디메틸-피리딘을 점착성 고체 (126 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (5 mL) 중 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) 및 2-(클로로메틸)-4-메톡시-3,5-디메틸-피리딘 (117 mg, 0.63 mmol)을 혼합함으로써, 실온에서 15시간 교반 후 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-플루오로-4-이소부틸-6-(4-((4-메톡시-3,5-디메틸피리딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 고체 (210 mg, 89%)로서 수득하였다.

[2277] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (150 mg, 0.365 mmol), NaN_3 (190 mg, 2.92 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.79 mL, 2.92 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 목적 최종 화합물을 무색 고체 (10 mg, 7%)로서 수득하였다.

[2278] 화합물 A-201:

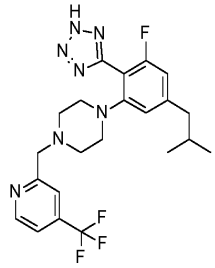


[2279]

[2280] 방법 A를 통해 (5-메틸-2-피리딜)메탄올 (150 mg, 1.218 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.22 mL, 3.045 mmol)로부터 제조하여 2-(클로로메틸)-5-메틸-피리딘을 점착성 고체 (127 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (5 mL) 중 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) 및 2-(클로로메틸)-5-메틸-피리딘 (102 mg, 0.63 mmol)을 혼합함으로써, 실온에서 15시간 교반 후 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-플루오로-4-이소부틸-6-(4-((5-메틸피리딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 고체 (175 mg, 75%)로서 수득하였다.

[2281] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (170 mg, 0.464 mmol), NaN_3 (241 mg, 3.715 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.0 mL, 3.715 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 1-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[(5-메틸-2-피리딜)메틸]피페라진 (20 mg, 12%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2282] 화합물 A-202:

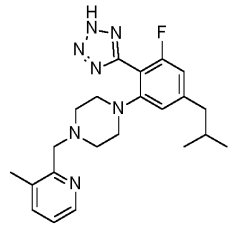


[2283]

[2284] 방법 A를 통해 [4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메탄올 (150 mg, 0.846 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.15 mL, 2.117 mmol)로부터 제조하여 2-(클로로메틸)-4-(트리플루오로메틸)피리딘을 점착성 고체 (123 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (5 mL) 중 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) 및 2-(클로로메틸)-4-(트리플루오로메틸)피리딘 (123 mg, 0.63 mmol)을 혼합함으로써, 실온에서 15시간 교반 후 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-플루오로-4-이소부틸-6-(4-((4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 고체 (180 mg, 86%)로서 수득하였다.

[2285] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (170 mg, 0.404 mmol), NaN_3 (210 mg, 3.23 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.82 mL, 3.23 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 최종 연화처리로 1-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[[4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]피페라진 (25 mg, 13%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2286] 화합물 A-203:

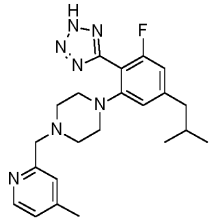


[2287]

[2288] 방법 A를 통해 (3-메틸-2-피리딜)메탄올 (150 mg, 1.218 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.22 mL, 3.045 mmol)로부터 제조하여 2-(클로로메틸)-3-메틸피리딘을 점착성 고체 (127 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (5 mL) 중 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) 및 2-(클로로메틸)-3-메틸피리딘 (102 mg, 0.63 mmol)을 혼합하여 친핵성 치환 반응을 수행함으로써, 목적 화합물을 실온에서 15시간 교반 후 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-플루오로-4-이소부틸-6-(4-((3-메틸피리딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 고체 (159 mg, 70%)로서 수득하였다.

[2289] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (100 mg, 0.273 mmol), NaN_3 (142 mg, 2.185 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.59 mL, 2.185 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 목적 화합물을 무색 고체 (18 mg, 16%)로서 수득하였다.

[2290] 화합물 A-204:

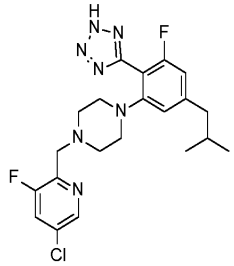


[2291]

[2292] 방법 A를 통해 (4-메틸-2-피리딜)메탄올 (150 mg, 1.218 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.22 mL, 3.045 mmol)로부터 제조하여 2-(클로로메틸)-4-메틸피리딘을 점착성 고체 (127 mg, 조 물질)로서 수득하였다. 친핵성 치환 반응에서 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) 및 2-(클로로메틸)-4-메틸피리딘 (102 mg, 0.63 mmol)을 사용함으로써, 실온에서 15시간 교반 후 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-플루오로-4-이소부틸-6-(4-((4-메틸피리딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 고체 (155 mg, 74%)로서 수득하였다.

[2293] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (150 mg, 0.409 mmol), NaN_3 (213 mg, 3.278 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.88 mL, 3.278 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 목적 테트라졸을 무색 고체 (20 mg, 16%)로서 수득하였다.

[2294] 화합물 A-205:

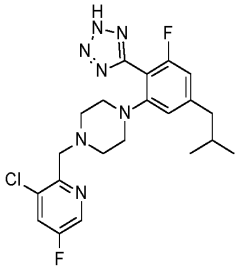


[2295]

[2296] 방법 A를 통해 (5-클로로-3-플루오로-2-피리딜)메탄올 (150 mg, 0.928 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.17 mL, 2.321 mmol)로부터 제조하여 5-클로로-2-(클로로메틸)-3-플루오로피리딘을 점착성 고체 (125 mg, 조 물질)로서 수득하였다. 친핵성 치환 반응에서 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) 및 5-클로로-2-(클로로메틸)-3-플루오로피리딘 (113 mg, 0.63 mmol)을 사용함으로써, 실온에서 15시간 교반 후 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-(4-((5-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)-6-플루오로-4-이소부틸벤조니트릴을 점착성 고체 (180 mg, 78%)로서 수득하였다.

[2297] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (150 mg, 0.371 mmol), NaN_3 (193 mg, 2.97 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.8 mL, 2.97 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 1-[(5-클로로-3-플루오로-2-피리딜)메틸]-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진을 무색 고체 (25 mg, 15%)로서 수득하였다.

[2298] 화합물 A-206:

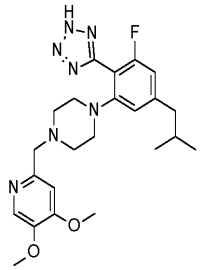


[2299]

[2300] 방법 A를 통해 (3-클로로-5-플루오로-2-피리딜)메탄올 (150 mg, 0.928 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.17 mL, 2.321 mmol)로부터 제조하여 3-클로로-2-(클로로메틸)-5-플루오로-피리딘을 점착성 고체 (132 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (5 mL) 중 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) 및 3-클로로-2-(클로로메틸)-5-플루오로-피리딘 (113 mg, 0.63 mmol)을 혼합함으로써, 실온에서 15시간 교반 후 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-(4-((3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)-6-플루오로-4-이소부틸벤조니트릴을 점착성 고체 (130 mg, 56%)로서 수득하였다.

[2301] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (125 mg, 0.322 mmol), NaN_3 (167 mg, 2.57 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.7 mL, 2.57 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 목적 최종 화합물을 무색 고체 (15 mg, 10%)로서 수득하였다.

[2302] 화합물 A-207:

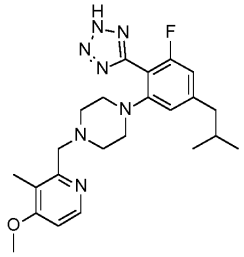


[2303]

[2304] 방법 A를 통해 (4,5-디메톡시-2-피리딜)메탄올 (150 mg, 0.887 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.16 mL, 2.217 mmol)로부터 제조하여 2-(클로로메틸)-4,5-디메톡시-피리딘을 점착성 고체 (129 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (5 mL) 중 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) 및 2-(클로로메틸)-4,5-디메톡시-피리딘 (118 mg, 0.63 mmol)을 혼합함으로써, 실온에서 15시간 교반 후 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-(4-((4,5-디메톡시피리딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)-6-플루오로-4-이소부틸벤조니트릴을 점착성 고체 (160 mg, 67%)로서 수득하였다.

[2305] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (150 mg, 0.364 mmol), NaN_3 (185 mg, 2.91 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.78 mL, 2.91 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 1-[(4,5-디메톡시-2-피리딜)메틸]-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진을 무색 고체 (20 mg, 12%)로서 수득하였다.

[2306] 화합물 A-208:

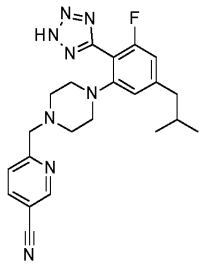


[2307]

[2308] 방법 A를 통해 (4-메톡시-3-메틸-2-피리딜)메탄올 (150 mg, 0.979 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.18 mL, 2.448 mmol)로부터 제조하여 2-(클로로메틸)-4-메톡시-3-메틸-피리딘을 점착성 고체 (121 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (5 mL) 중 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) 및 2-(클로로메틸)-4-메톡시-3-메틸-피리딘 (108 mg, 0.63 mmol)을 혼합함으로써, 실온에서 15시간 교반 후 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-플루오로-4-이소부틸-6-(4-((4-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 고체 (132 mg, 58%)로서 수득하였다.

[2309] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (130 mg, 0.328 mmol), NaN_3 (170 mg, 2.62 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.7 mL, 2.62 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 목적 최종 화합물을 무색 고체 (11 mg, 8%)로서 수득하였다.

[2310] 화합물 A-209:

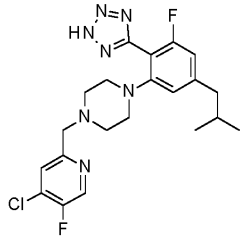


[2311]

[2312] 방법 X를 사용하여, 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (20 mL) 중 중간체 2 (400 mg, 1.532 mmol), NaN_3 (796 mg, 12.26 mmol) 및 Bu_3SnCl (3.32 mL, 12.26 mmol)을 혼합함으로써 제조하였다. 방법 X에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)하여 1-(3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐)피페라진을 무색 고체로서 중간 수율 (200 mg, 44%)로 수득하였다.

[2313] 6-(히드록시메틸)피리딘-3-카르보니트릴 (150 mg, 1.12 mmol)을 $SOCl_2$ (0.20 mL, 2.80 mmol)로 처리하여 6-(클로로메틸)피리딘-3-카르보니트릴을 점착성 고체 (116 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (10 mL) 중 중간체 테트라졸 (100 mg, 0.329 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.14 mL, 0.821 mmol) 및 6-(클로로메틸)피리딘-3-카르보니트릴 (60 mg, 0.394 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 방법 X에 기재된 바와 같은 EtOAc로 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)하여 목적 화합물을 회백색 고체 (11 mg, 10%)로서 수득하였다.

[2314] 화합물 A-210:

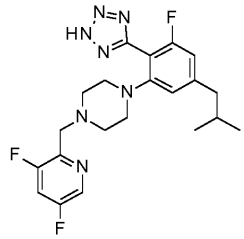


[2315]

[2316] 방법 A를 통해 (4-클로로-5-플루오로-2-피리딜)메탄올 (150 mg, 0.928 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.17 mL, 2.321 mmol)로부터 제조하여 4-클로로-2-(클로로메틸)-5-플루오로-피리딘을 점착성 고체 (128 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (5 mL) 중 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) 및 4-클로로-2-(클로로메틸)-5-플루오로-피리딘 (113 mg, 0.63 mmol)을 혼합함으로써, 실온에서 15시간 교반 후 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-(4-((4-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)-6-플루오로-4-이소부틸벤조니트릴을 점착성 고체 (200 mg, 87%)로서 수득하였다.

[2317] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (180 mg, 0.445 mmol), NaN_3 (231 mg, 3.56 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.96 mL, 3.56 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 목적 테트라졸을 무색 고체 (20 mg, 10%)로서 수득하였다.

[2318] 화합물 A-211:

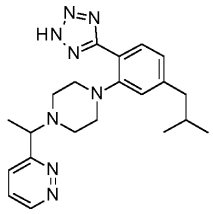


[2319]

[2320] 방법 A를 통해 (3,5-디플루오로-2-피리딜)메탄올 (150 mg, 1.034 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.19 mL, 2.584 mmol)로부터 제조하여 2-(클로로메틸)-3,5-디플루오로-피리딘을 점착성 고체 (132 mg, 조 물질)로서 수득하였다. DMF (5 mL) 중 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) 및 2-(클로로메틸)-3,5-디플루오로-피리딘 (103 mg, 0.63 mmol)을 혼합함으로써, 실온에서 15시간 교반 후 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-(4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸)피페라진-1-일)-6-플루오로-4-이소부틸벤조니트릴을 점착성 고체 (159 mg, 70%)로서 수득하였다.

[2321] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (150 mg, 0.386 mmol), NaN_3 (201 mg, 3.09 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.84 mL, 3.09 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 1-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진을 무색 고체 (30 mg, 20%)로서 수득하였다.

[2322] 화합물 A-212:

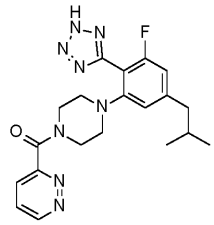


[2323]

[2324] 방법 U를 사용하여 1-(피리다진-3-일)에탄올 (360 mg, 2.90 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.42 mL, 5.80 mmol)로부터 제조하여 3-(1-클로로에틸)피리다진을 점착성 고체 (390 mg, 조 물질)로서 수득하였다. 0℃에서 DMF (10 mL) 중 중간체 1 (300 mg, 1.07 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민 (0.45 mL, 3.21 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, K_2CO_3 (370 mg, 2.68 mmol) 및 NaI (촉매량), 및 이어서 3-(1-클로로에틸)피리다진 (374 mg, 1.07 mmol)을 첨가하고, 반응을 실온에서 추가로 10시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 3-4% MeOH를 사용하여 정제하여 4-이소부틸-2-(4-(1-(피리다진-3-일)에틸)피페라진-1-일)벤조니트릴 (205 mg, 64%)을 수득하였다.

[2325] 톨루엔 (15 mL) 중 4-이소부틸-2-(4-(1-(피리다진-3-일)에틸)피페라진-1-일)벤조니트릴 (200 mg, 0.25 mmol), NaN_3 (298 mg, 4.58 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.14 mL, 4.58 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시키고, 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰다. 유기 상을 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시킨 다음, CH_2Cl_2로 추출하였다. 포화 염수로 수성 후처리하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 후, 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-7% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 A-212를 회백색 고체 (15 mg, 7%)로서 수득하였다.

[2326] 화합물 A-213:



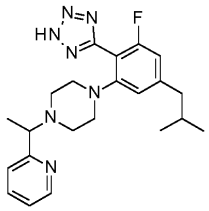
[2327]

[2328] 톨루엔 (30 mL) 중 중간체 2 (300 mg, 1.148 mmol), NaN_3 (597 mg, 9.183 mmol) 및 Bu_3SnCl (2.49 mL, 9.183 mmol)의 용액을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시키고, 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 다음에, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH), 및 이어서 디에틸 에테르 중에서의 연화처리로 1-(3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐)피페라진을 무색 고체 (150 mg, 43%)로서 수득하였다.

[2329] DMF (5 mL) 중 1-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진 (100 mg, 0.329 mmol)의 교반 용액에 피리다진-3-카르복실산 (43 mg, 0.345 mmol), 및 이어서 DIPEA (0.143 mL, 0.821 mmol) 및 HATU (150 mg, 0.394 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응 혼합물을 TLC에 의해 완전한 전환이 관찰될 때까지 실온에서 14시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5%의 MeOH)에 의해 정제하고, 이어서 디에틸 에테르 중에서 연화처리하여 [4-[3-플루오로-5-

이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]-피리다진-3-일-메타논을 무색 고체 (18 mg, 13%)로서 수득하였다.

[2330] 화합물 A-214:

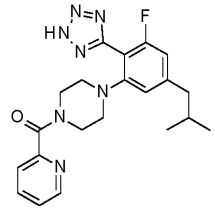


[2331]

[2332] 방법 A를 통해 1-(2-피리딜)에탄올 (250 mg, 2.03 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.37 mL, 5.08 mmol)로부터 제조하여 2-(1-클로로에틸)피리딘을 점착성 고체 (201 mg, 조 물질)로서 수득하였다. 친핵성 치환 반응에서 중간체 2 (250 mg, 0.957 mmol), DIPEA (0.42 mL, 2.392 mmol) 및 2-(1-클로로에틸)피리딘 (163 mg, 1.148 mmol)을 사용함으로써, 60℃에서 12시간 교반 후 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-플루오로-4-이소부틸-6-[4-[1-(2-피리딜)에틸]피페라진-1-일]벤조니트릴을 점착성 고체 (200 mg, 57%)로서 수득하였다.

[2333] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (200 mg, 0.546 mmol), NaN_3 (284 mg, 4.37 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.18 mL, 4.37 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 목적 1-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[1-(2-피리딜)에틸]피페라진을 무색 고체 (18 mg, 8%)로서 수득하였다.

[2334] 화합물 A-215:

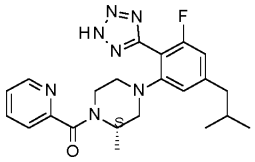


[2335]

[2336] 0℃에서 DMF (10 mL) 중 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol)의 교반 용액에 피리딘-2-카르복실산 (78 mg, 0.631 mmol), 및 이어서 EDC.HCl (132 mg, 0.689 mmol), HOBt (93 mg, 0.689 mmol) 및 DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, TLC에 의해 완전한 전환이 관찰될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반되도록 하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3%의 MeOH)에 의해 정제하여 2-플루오로-4-이소부틸-6-[4-(피리딘-2-카르보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴을 점착성 액체 (170 mg, 81%)로서 수득하였다.

[2337] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (160 mg, 0.437 mmol), NaN_3 (227 mg, 3.49 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.95 mL, 3.49 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 A에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 MeOH의 4-5%) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 최종 연화처리로 목적 테트라졸 A-215를 무색 고체 (18 mg, 10%)로서 수득하였다.

[2338] 화합물 A-216:



[2339]

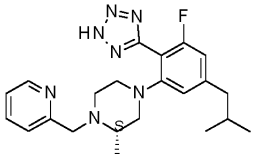
[2340] 0℃에서 DMF (10 mL) 중 N-Boc 보호된 (S)-메틸 피페라진 (300 mg, 1.50 mmol)의 교반 용액에 피리딘-2-카르복실산 (203 mg, 1.65 mmol), 및 이어서 EDC.HCl (345 mg, 1.80 mmol), HOBt (243 mg, 1.80 mmol) 및 DIPEA (0.65 mL, 3.74 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, TLC에 의해 완전한 전환이 관찰될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반되도록 하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3%의 MeOH)에 의해 정제하여 tert-부틸 (3S)-3-메틸-4-(피리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트를 점착성 액체 (334 mg, 73%)로서 수득하였다.

[2341] 1,4-디옥산 중 HCl (g) 5 mL를 사용하여 수득된 아미드 320 mg (1.05 mmol) 상에서 Boc-탈보호하고, 실온에서 5시간 교반하고 헥산 중에서 후속 연화처리한 후에 히드로클로라이드 염을 수득하고, 이를 그대로 후속 반응 단계에서 사용하였다 (220 mg 조 물질).

[2342] DMF (10 mL) 중 [(2S)-2-메틸피페라진-1-일]-(2-피리딜)메타논 히드로클로라이드 (220 mg, 0.910 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.40 mL, 2.28 mmol) 및 K_2CO_3 (252 mg, 1.82 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (195 mg, 1.00 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 65℃에서 12시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 예상 니트릴을 점착성 액체 (2 단계에 걸쳐 271 mg, 68%)로서 수득하였다.

[2343] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (180 mg, 0.473 mmol), NaN_3 (246 mg, 3.78 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.03 mL, 3.78 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 A에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 MeOH의 4-5%) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 목적 테트라졸 A-216을 무색 고체 (18 mg, 9%)로서 수득하였다.

[2344] 화합물 A-217:



[2345]

[2346] 방법 AC를 통해 DMF (5 mL) 중 2-(클로로메틸)피리딘 (191 mg, 1.50 mmol), N-Boc 보호된 (S)-메틸 피페라진 (250 mg, 1.25 mmol) 및 DIPEA (0.54 mL, 3.12 mmol)를 60℃에서 12시간 동안 혼합하여 제조하였다. 수성 후처리 및 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)를 사용한 추가 정제로 tert-부틸 (3S)-3-메틸-4-(2-피리딜메틸)피페라진-1-카르복실레이트를 점착성 액체 (218 mg, 60%)로서 수득하였다.

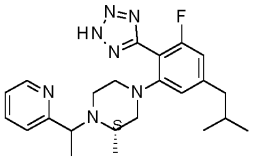
[2347] 1,4-디옥산 중 HCl (g) 2 mL를 사용하여 알킬화 물질 210 mg (0.721 mmol) 상에서 Boc-탈보호하고, 실온에서 5시간 교반하고 및 헥산 중에서 후속 연화처리한 후에 히드로클로라이드 염을 수득하고, 이를 그대로 후속 반응 단계에서 사용하였다 (140 mg 조 물질).

[2348] DMF (10 mL) 중 (2S)-2-메틸-1-(2-피리딜메틸)피페라진 히드로클로라이드 (140 mg, 0.615 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.27 mL, 1.54 mmol) 및 K_2CO_3 (170 mg, 1.23 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (132 mg, 0.676 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 65℃에서 12시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고,

EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH로 용리시키면서 정제하여 목적 니트릴을 점착성 액체 (2 단계에 걸쳐 120 mg, 45%)로서 수득하였다.

[2349] 밀봉된 튜브에서 145℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (120 mg, 0.327 mmol), NaN_3 (170 mg, 2.62 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.71 mL, 2.62 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 AC에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 4-5%의 MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 최종 연화처리로 (2S)-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-1-(2-피리딜메틸)피페라진 (9 mg, 7%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2350] 화합물 A-218:

[2351] 

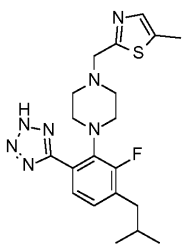
[2352] 방법 AC를 통해 DMF (5 mL) 중 2-(1-클로로에틸)피리딘 (212 mg, 1.50 mmol), N-Boc 보호된 (S)-메틸 피페라진 (250 mg, 1.25 mmol) 및 DIPEA (0.54 mL, 3.12 mmol)를 60℃에서 12시간 동안 혼합하여 제조하였다. 수성 후처리 및 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)를 사용한 추가 정제로 tert-부틸 (3S)-3-메틸-4-[1-(2-피리딜)에틸]피페라진-1-카르복실레이트를 점착성 액체 (152 mg, 40%)로서 수득하였다.

[2353] 1,4-디옥산 중 HCl (g) 2 mL를 사용하여 알킬화 물질 (150 mg, 0.491 mmol)을 후속 Boc-탈보호하고, 실온에서 5시간 교반하고 헥산 중에서 최종 연화처리한 후에 히드로클로라이드 염을 수득하고, 이를 그대로 후속 반응 단계에서 사용하였다 (120 mg 조 물질).

[2354] DMF (10 mL) 중 (2S)-2-메틸-1-[1-(2-피리딜)에틸]피페라진 히드로클로라이드 (120 mg, 0.496 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.22 mL, 1.24 mmol) 및 K_2CO_3 (137 mg, 0.993 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (107 mg, 0.546 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 65℃에서 12시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH로 용리시키면서 정제하여 목적 니트릴을 점착성 액체 (2 단계에 걸쳐 84 mg, 45%)로서 수득하였다.

[2355] 밀봉된 튜브에서 145℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (75 mg, 0.197 mmol), NaN_3 (102 mg, 1.58 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.43 mL, 1.58 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 AC에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 4-5%의 MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 최종 연화처리로 (2S)-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-1-[1-(2-피리딜)에틸]피페라진 (10 mg, 12%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2356] 화합물 A-219:

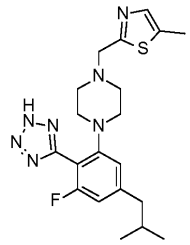
[2357] 

[2358] 방법 AB를 통해 DMF (10 mL) 중 중간체 39 (120 mg, 0.403 mmol), DIPEA (0.18 mL, 1.01 mmol) 및 2-(클로로메틸)-5-메틸-티아졸 (72 mg, 0.484 mmol)을 60℃에서 12시간 동안 혼합하여 제조하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 3-플루오로-4-이소부틸-2-

(4-((5-메틸티아졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 고체 (63 mg, 42%)로서 수득하였다.

[2359] 밀봉된 튜브에서 145℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (60 mg, 0.161 mmol), NaN_3 (84 mg, 1.29 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.35 mL, 1.29 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 목적 테트라졸을 무색 고체 (10 mg, 14%)로서 수득하였다.

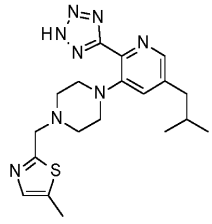
[2360] 화합물 A-220:

[2361] 

[2362] 방법 AB를 통해 친핵성 치환 반응에서 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) 및 2-(클로로메틸)-5-메틸-티아졸 (102 mg, 0.689 mmol)을 사용하여 제조하였다. 60℃에서 8시간 교반한 후 목적 화합물을 수득하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 방법 AB에 기재된 바와 같은 수성 후처리를 수행한 다음, 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)를 통해 정제하여 2-플루오로-4-이소부틸-6-(4-((5-메틸티아졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조니트릴을 점착성 액체 (150 mg, 69%)로서 수득하였다.

[2363] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (140 mg, 0.376 mmol), NaN_3 (196 mg, 3.01 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.82 mL, 3.01 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적 연화처리로 예상 테트라졸을 무색 고체 (28 mg, 18%)로서 수득하였다.

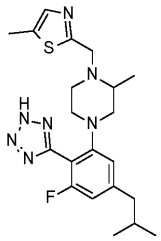
[2364] 화합물 A-221:

[2365] 

[2366] 방법 AB를 통해 친핵성 치환 반응에서 중간체 47 (75 mg, 0.267 mmol), DIPEA (0.12 mL, 0.668 mmol) 및 2-(클로로메틸)-5-메틸-티아졸 (47 mg, 0.320 mmol)을 혼합하여 제조하고, 60℃에서 12시간 교반 후 목적 화합물을 수득하였다. 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 5-이소부틸-3-[4-[(5-메틸티아졸-2-일)메틸]피페라진-1-일]피리딘-2-카르보니트릴을 점착성 액체 (50 mg, 36%)로서 수득하였다.

[2367] 밀봉된 튜브에서 145℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (40 mg, 0.113 mmol), NaN_3 (59 mg, 0.901 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.25 mL, 0.901 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 목적 2-((4-(5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)피리딘-3-일)피페라진-1-일)메틸)-5-메틸티아졸을 무색 고체 (6 mg, 13%)로서 수득하였다.

[2368] 화합물 A-222:



[2369]

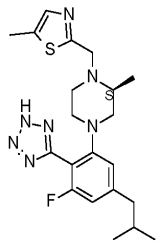
[2370] 방법 AC를 통해 중간체 10으로부터 제조하였다. DMF (5 mL) 중 tert-부틸 3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 1.00 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.44 mL, 2.50 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 2-(클로로메틸)-5-메틸-티아졸 (177 mg, 1.20 mmol)을 첨가하고, 반응을 60℃에서 추가로 8시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 방법 AC에 기재된 바와 같이 후처리하였다. 실리카 겔 상에서 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH로 용리함)하여 tert-부틸 3-메틸-4-[(5-메틸티아졸-2-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트 (252 mg, 81%)를 수득하였다.

[2371] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-4-[(5-메틸티아졸-2-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트 (230 mg, 0.739 mmol)의 교반 용액에, 디옥산 (3 mL) 중 HCl (g)을 0℃에서 첨가하고, 반응을 실온에서 5시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 다음에, 잔류물을 헥산으로 세척하여 조 5-메틸-2-[(2-메틸피페라진-1-일)메틸]티아졸 히드로클로라이드를 수득하고, 이를 정제 없이 그대로 후속 단계에서 사용하였다 (180 mg 조 물질).

[2372] DMF (10 mL) 중 5-메틸-2-[(2-메틸피페라진-1-일)메틸]티아졸 히드로클로라이드 (175 mg, 0.706 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.31 mL, 1.77 mmol) 및 K_2CO_3 (196 mg, 1.41 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (152 mg, 0.777 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 65℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 예상 생성물 2-플루오로-4-이소부틸-6-[3-메틸-4-[(5-메틸티아졸-2-일)메틸]피페라진-1-일]벤조니트릴을 점착성 액체 (2 단계에 걸쳐 218 mg, 76%)로서 수득하였다.

[2373] 톨루엔 (10 mL) 중 상기 단리된 니트릴 (200 mg, 0.517 mmol), NaN_3 (269 mg, 4.14 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.12 mL, 4.14 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시키고, 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5%의 MeOH)에 의해 정제하고, 이어서 디에틸 에테르로 연화처리하여 2-[[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-피페라진-1-일]메틸]-5-메틸-티아졸을 무색 고체 (20 mg, 9%)로서 수득하였다.

[2374] 화합물 A-223:



[2375]

[2376] 방법 AC를 통해 중간체 10으로부터 제조하였다. DMF (5 mL) 중 N-Boc 보호된 (S)-메틸 피페라진 (200 mg, 1.00 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.44 mL, 2.50 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교

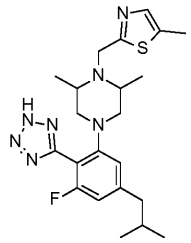
반하였다. 이어서, 2-(클로로메틸)-5-메틸-티아졸 (177 mg, 1.20 mmol)을 첨가하고, 반응을 60℃에서 8시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 첨가하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH로 용리함)에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 3-메틸-4-[(5-메틸티아졸-2-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트 (258 mg, 83%)를 수득하였다.

[2377] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 (S)-tert-부틸 3-메틸-4-[(5-메틸티아졸-2-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트 (230 mg, 0.739 mmol)의 교반 용액에 디옥산 (3 mL) 중 HCl (g)을 0℃에서 첨가하고, 반응을 실온에서 5시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시킨 다음, 헥산으로 세척하여 조 잔류물 5-메틸-2-[[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]메틸]티아졸 히드로클로라이드를 수득하였다. 이와 같이 수득된 조 화합물을 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다 (184 mg 조 물질).

[2378] DMF (5 mL) 중 5-메틸-2-[[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]메틸]티아졸 히드로클로라이드 (180 mg, 0.726 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.32 mL, 1.82 mmol) 및 K_2CO_3(201 mg, 1.45 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (156 mg, 0.799 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 65℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH로 용리시킴)에 의해 정제하여 예상 생성물 2-플루오로-4-이소부틸-6-[(3S)-3-메틸-4-[(5-메틸티아졸-2-일)메틸]피페라진-1-일]벤조니트릴을 점착성 액체 (2 단계에 걸쳐 215 mg, 75%)로서 수득하였다.

[2379] 톨루엔 (10 mL) 중 상기 단리된 니트릴 (190 mg, 0.492 mmol), NaN_3 (256 mg, 3.93 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.07 mL, 3.93 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시키고, 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 하여 수득된 조 화합물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5%의 MeOH)에 의해 정제하여 2-[[(2S)-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-피페라진-1-일]메틸]-5-메틸-티아졸을 수득하고, 이를 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 무색 고체 (23 mg, 11%)를 수득하였다.

[2380] 화합물 A-224:

[2381] 

[2382] 방법 AD를 통해 제조하였다. DMF (10 mL) 중 tert-부틸 2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (463 mg, 2.16 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.78 mL, 4.50 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 4-브로모-2,6-디플루오로벤조니트릴 (392 mg, 1.80 mmol)을 첨가하고, 반응을 60℃에서 8시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH로 용리함)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-브로모-2-시아노-3-플루오로페닐)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (519 mg, 70%)를 수득하였다.

[2383] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-브로모-2-시아노-3-플루오로페닐)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (510 mg, 1.24 mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (270 mg, 1.48 mmol), 및 이어서 K_2CO_3 (427 mg, 3.09 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (91 mg, 0.124 mmol)를 첨가한 후, 반응의 완결이 TLC에 의해 관찰될 때까지

반응물을 80℃로 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 후속 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 관심 화합물을 무색 검 (407 mg, 85%)으로서 수득하였다.

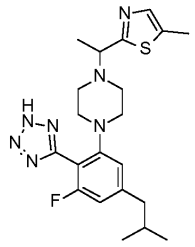
[2384] MeOH (5 mL) 중 tert-부틸 4-(2-시아노-3-플루오로-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)페닐)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (405 mg, 1.05 mmol)의 교반 용액을 10% Pd/C (0.040 g) 상에서 5 Kg/cm^2 H_2 압력 하에 파르 수소화기를 사용하여 주위 온도에서 3시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완결을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 감압 하에 증발시켜 조 수소화 화합물을 수득하였다. 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 40-45% EtOAc)를 사용하여 추가로 정제하여 예상 화합물을 무색 검 (392 mg, 96%)으로서 수득하였다.

[2385] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 tert-부틸 4-(2-시아노-3-플루오로-5-이소부틸페닐)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (390 mg, 1.00 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 디옥산 중 HCl (g) (3 mL)을 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 완전한 전환이 수득될 때까지 (TLC를 통함) 실온에서 5시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 이어서 조 잔류물을 헥산으로 세척하였다. 조 화합물을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다 (330 mg 조 물질).

[2386] 0℃에서 DMF (3 mL) 중 탈보호된 화합물 (150 mg, 0.460 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.24 mL, 1.38 mmol)를 적가한 후, 반응을 실온에서 10분 동안 계속하였다. 후속적으로, 2-(클로로메틸)-5-메틸-티아졸 (82 mg, 0.552 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80℃에서 14시간 동안 계속 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)에 의해 정제하여 2-[3,5-디메틸-4-[(5-메틸티아졸-2-일)메틸]피페라진-1-일]-6-플루오로-4-이소부틸-벤조니트릴을 회백색 고체 (110 mg, 59%)로서 수득하였다.

[2387] 톨루엔 (8 mL) 중 중간체 니트릴 (100 mg, 0.25 mmol), NaN_3 (130 mg, 2.00 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.54 mL, 2.00 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 145℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 방법 AD에 기재된 바와 같은 수성 후처리를 수행하였다. 조 화합물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5%의 MeOH)에 의해 정제하고, 이어서 디에틸 에테르로 연화처리하여 목적 테트라졸을 무색 고체 (5 mg, 4%)로서 수득하였다.

[2388] 화합물 A-225:

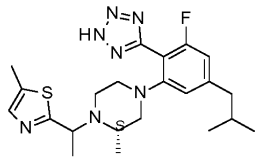


[2389]

[2390] 방법 AB를 통해 DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) 및 2-(1-클로로에틸)-5-메틸-티아졸 (111 mg, 0.689 mmol)을 DMF (10 mL) 중 중간체 2 (150 mg, 0.574 mmol)의 용액에 첨가하여 제조하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 8시간 동안 교반하였다. EtOAc로 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-플루오로-4-이소부틸-6-[4-[1-(5-메틸티아졸-2-일)에틸]피페라진-1-일]벤조니트릴을 점착성 액체 (143 mg, 64%)로서 수득하였다.

[2391] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (105 mg, 0.272 mmol), NaN_3 (142 mg, 2.17 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.59 mL, 2.17 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 및 디에틸 에테르로의 최종 연화처리로 목적 테트라졸을 무색 고체 (22 mg, 19%)로서 수득하였다.

[2392] 화합물 A-226:



[2393]

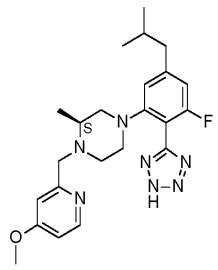
[2394] 방법 AC를 통해 중간체 10으로부터 제조하였다. DMF (5 mL) 중 N-Boc 보호된 (S)-메틸 피페라진 (300 mg, 1.50 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.65 mL, 3.75 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 2-(1-클로로에틸)-5-메틸-티아졸 (291 mg, 1.80 mmol)을 첨가하고, 반응을 60℃에서 8시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 첨가하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH로 용리함)에 의해 정제하여 (3S)-tert-부틸 3-메틸-4-[(5-메틸티아졸-2-일)에틸]피페라진-1-카르복실레이트 (168 mg, 34%)를 수득하였다.

[2395] 1,4-디옥산 (1 mL) 중 (3S)-tert-부틸 3-메틸-4-[(5-메틸티아졸-2-일)에틸]피페라진-1-카르복실레이트 (165 mg, 0.507 mmol)의 교반 용액에 디옥산 (2 mL) 중 HCl (g)을 0℃에서 첨가하고, 반응을 실온에서 5시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시킨 다음, 헥산으로 세척하여 조 잔류물을 수득하였다. 이와 같이 수득된 조 히드로클로라이드를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다 (140 mg 조 물질).

[2396] DMF (5 mL) 중 5-메틸-2-[1-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]에틸]티아졸 히드로클로라이드 (140 mg, 0.535 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.23 mL, 1.34 mmol) 및 K_2CO_3 (148 mg, 1.07 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (115 mg, 0.588 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 65℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH로 용리시키면서 정제하여 예상 생성물 2-플루오로-4-이소부틸-6-[(3S)-3-메틸-4-[1-(5-메틸티아졸-2-일)에틸]피페라진-1-일]벤조니트릴을 점착성 액체 (2 단계에 걸쳐 81 mg, 40%)로서 수득하였다.

[2397] 톨루엔 (10 mL) 중 상기 단리된 니트릴 (70 mg, 0.175 mmol), NaN_3 (91 mg, 1.40 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.38 mL, 1.40 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 145℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시키고, 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 화합물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5%의 MeOH)에 의해 정제하여 2-[1-[(2S)-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-피페라진-1-일]에틸]-5-메틸-티아졸을 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 연화처리하여 무색 고체 (7 mg, 9%)를 수득하였다.

[2398] 화합물 A-227:



[2399]

[2400] 방법 AC를 통해 60℃에서 14시간 동안 DMF (65 mL) 중 2-(클로로메틸)-4-메톡시-피리딘 (5.95 g, 37.7 mmol), N-Boc 보호된 (S)-메틸 피페라진 (6.30 g, 31.5 mmol) 및 DIPEA (13.7 mL, 78.6 mmol)를 혼합하여 제조하였다.

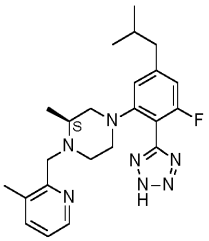
방법 AC에 기재된 바와 같은 수성 후처리 및 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)를 사용한 추가 정제로 tert-부틸 (3S)-4-[(4-메톡시-2-피리딜)메틸]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트를 점착성 액체 (6.98 g, 69%)로서 수득하였다.

[2401] 1,4-디옥산 중 HCl (g) 80 mL를 사용하여 후속 Boc-탈보호 (6.4 g 규모)하고, 실온에서 5시간 교반 및 헥산 중 연화처리 후 목적 히드로클로라이드 염을 수득하고, 이를 그대로 하기 SNAr 반응에 사용하였다 (5.6 g 조 물질).

[2402] DMF (50 mL) 중 (2S)-1-[(4-메톡시-2-피리딜)메틸]-2-메틸-피페라진 히드로클로라이드 (5.47 g, 19.8 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (8.6 mL, 49.5 mmol) 및 K_2CO_3 (5.58 g, 39.6 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (4.25 g, 21.8 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 65℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH로 용리시키면서 정제하여 예상 니트릴을 점착성 액체 (2 단계에 걸쳐 4.85 g, 61%)로서 수득하였다.

[2403] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (100 mL) 중 니트릴 (4.80 g, 12.1 mmol), NaN_3 (6.29 g, 96.8 mmol) 및 Bu_3SnCl (26.3 mL, 96.8 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 4-5%의 MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 (2S)-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-1-[(4-메톡시-2-피리딜)메틸]-2-메틸-피페라진을 무색 고체 (2.39 g, 45%)로서 수득하였다.

[2404] 화합물 A-228:

[2405] 

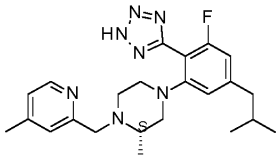
[2406] 방법 AC를 통해 60℃에서 14시간 동안 DMF (70 mL) 중 2-(클로로메틸)-3-메틸-피리딘 (5.94 g, 41.9 mmol), N-Boc 보호된 (S)-메틸 피페라진 (7.00 g, 35.0 mmol) 및 DIPEA (15.2 mL, 87.4 mmol)를 혼합하여 제조하였다. 수성 후처리 및 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)를 사용한 추가 정제로 tert-부틸 (3S)-3-메틸-4-[(3-메틸-2-피리딜)메틸]피페라진-1-카르복실레이트를 점착성 액체 (7.31 g, 69%)로서 수득하였다.

[2407] 1,4-디옥산 중 HCl (g) 80 mL를 사용하여 7.3 g 상에서 Boc-탈보호하고, 실온에서 5시간 교반 및 헥산 중 후속 연화처리 후에 히드로클로라이드 염을 수득하고, 이를 그대로 후속 반응 단계에서 사용하였다 (6.8 g 조 물질).

[2408] DMF (60 mL) 중 (2S)-2-메틸-1-[(3-메틸-2-피리딜)메틸]피페라진 히드로클로라이드 (6.64 g, 27.5 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (12.0 mL, 68.7 mmol) 및 K_2CO_3 (7.59 g, 54.9 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (5.90 g, 30.2 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 65℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH로 용리시키면서 정제하여 목적 니트릴을 점착성 액체 (2 단계에 걸쳐 3.98 g, 44%)로서 수득하였다.

[2409] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (90 mL) 중 니트릴 (3.90 g, 10.2 mmol), NaN_3 (5.33 g, 82.0 mmol) 및 Bu_3SnCl (22.2 mL, 82.0 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 AC에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 4-5%의 MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 최종 연화처리로 (2S)-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-1-[(3-메틸-2-피리딜)메틸]피페라진을 무색 고체 (1.35 g, 31%)로서 수득하였다.

[2410] 화합물 A-229:



[2411]

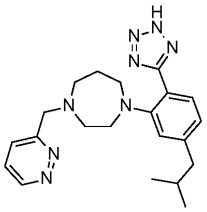
[2412] 방법 AC를 통해 60℃에서 14시간 동안 DMF (50 mL) 중 2-(클로로메틸)-4-메틸-피리딘 (4.16 g, 29.4 mmol), N-Boc 보호된 (S)-메틸 피페라진 (4.90 g, 24.5 mmol) 및 DIPEA (10.7 mL, 61.2 mmol)를 혼합하여 제조하였다. 수성 후처리 및 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)를 사용한 추가 정제로 tert-부틸 (3S)-3-메틸-4-[(4-메틸-2-피리딜)메틸]피페라진-1-카르복실레이트를 점착성 액체 (4.63 g, 62%)로서 수득하였다.

[2413] 다음에, 4.6 g 규모의 Boc-탈보호를 1,4-디옥산 중 HCl (g) 80 mL를 사용하여 수행하고, 실온에서 5시간 교반 및 헥산 중 후속 연화처리 후에 히드로클로라이드 염을 수득하고, 이를 그대로 후속 단계에서 사용하였다 (3.5 g 조 물질).

[2414] DMF (40 mL) 중 (2S)-2-메틸-1-[(4-메틸-2-피리딜)메틸]피페라진 히드로클로라이드 (3.50 g, 14.5 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (6.3 mL, 36.2 mmol) 및 K_2CO_3 (4.00 g, 29.0 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (3.11 g, 15.9 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 65℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가한 후, 수득된 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH로 용리함)에 의해 정제하여 목적 니트릴을 점착성 액체 (2 단계에 걸쳐 3.38 g, 59%)로서 수득하였다.

[2415] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (100 mL) 중 니트릴 (3.30 g, 8.67 mmol), NaN_3 (4.51 g, 6.94 mmol) 및 Bu_3SnCl (18.8 mL, 6.94 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 AC에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 4-5%의 MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 (2S)-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-1-[(4-메틸-2-피리딜)메틸]피페라진을 무색 고체 (1.87 g, 51%)로서 수득하였다.

[2416] 화합물 A-230:

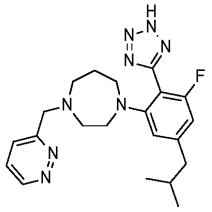


[2417]

[2418] 방법 D에 기재된 바와 유사한 방식으로 중간체 53 (120 mg, 0.408 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (79 mg, 0.613 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 70℃에서 14시간 후에 완결되었다. 방법 D에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH)에 의해 정제하여 4-이소부틸-2-[4-(피리다진-3-일메틸)-1,4-디아제판-1-일]벤조니트릴을 회백색 고체 (100 mg, 70%)로서 수득하였다.

[2419] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (15 mL) 중 니트릴 (100 mg, 0.286 mmol), 아지드화나트륨 (149 mg, 2.29 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.62 mL, 2.29 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 후속 연화처리로 예상 테트라졸 A-230을 회백색 고체 (20 mg, 17%)로서 수득하였다.

[2420] 화합물 A-231:



[2421]

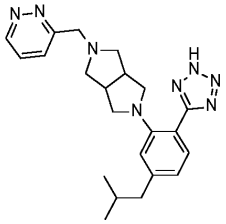
[2422] 방법 G에 기재된 바와 유사한 방식으로 중간체 10으로부터 제조하였다. DMF (5 mL) 중 tert-부틸 1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (250 mg, 1.25 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.65 mL, 3.75 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 3-(클로로메틸)피리다진 (193 mg, 1.50 mmol)을 첨가하고, 반응을 60℃에서 추가로 12시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 방법 G에 기재된 바와 같이 후처리하였다. 실리카 겔 상에서 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH로 용리함)하여 tert-부틸 4-(피리다진-3-일메틸)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트를 점착성 액체 (330 mg, 90%)로서 수득하였다.

[2423] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 tert-부틸 4-(피리다진-3-일메틸)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.68 mmol)의 교반 용액에 디옥산 (3 mL) 중 HCl (g)을 0℃에서 첨가하고, 반응을 실온에서 5시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 다음에, 잔류물을 헥산으로 세척하여 조 1-(피리다진-3-일메틸)-1,4-디아제판 히드로클로라이드를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 그대로 후속 단계에서 사용하였다 (150 mg 조 물질).

[2424] DMF (10 mL) 중 1-(피리다진-3-일메틸)-1,4-디아제판 히드로클로라이드 (150 mg, 0.66 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 K_2CO_3 (227 mg, 1.64 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (141 mg, 0.72 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 65℃에서 12시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 물을 반응 혼합물에 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 예상 생성물 2-플루오로-4-이소부틸-6-[4-(피리다진-3-일메틸)-1,4-디아제판-1-일]벤조니트릴 (2 단계에 걸쳐 207 mg, 50%)을 수득하였다.

[2425] 톨루엔 (10 mL) 중 상기 단리된 니트릴 (100 mg, 0.272 mmol), NaN_3 (142 mg, 2.18 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.59 mL, 2.18 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시키고, 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5%의 MeOH)에 의해 정제하고, 이어서 디에틸 에테르로 연화처리하여 1-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-(피리다진-3-일메틸)-1,4-디아제판을 무색 고체 (13 mg, 12%)로서 수득하였다.

[2426] 화합물 A-232:



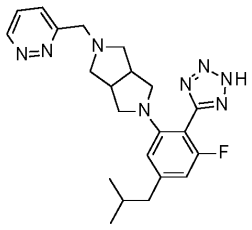
[2427]

[2428] 방법 D에 기재된 바와 유사한 방식으로 중간체 54 (135 mg, 0.441 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (85 mg, 0.662 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 70℃에서 14시간 후에 완결되었다. 방법 D에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 4-이소부틸-2-[2-(피리다진-3-일메틸)-1,3,3a,4,6,6a-헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-5-일]벤조니트릴을 연황색 고체

(92 mg, 58%)로서 수득하였다.

[2429] 밀봉된 튜브에서 14시간 동안 150℃에서 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (90 mg, 0.249 mmol), 아지드화나트륨 (129 mg, 1.99 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.54 mL, 1.99 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 목적 테트라졸 A-232를 무색 고체 (11 mg, 11%)로서 수득하였다.

[2430] 화합물 A-233:

[2431] 

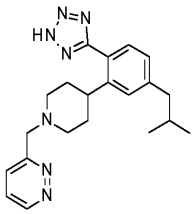
[2432] 방법 G에 기재된 바와 유사한 경로에 따라 중간체 10으로부터 제조하였다. DMF (5 mL) 중 tert-부틸 2,3,3a,4,6,6a-헥사히드로-1H-피롤로[3,4-c]피롤-5-카르복실레이트 (300 mg, 1.41 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.74 mL, 4.24 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 3-(클로로메틸)피리다진 (218 mg, 1.70 mmol)을 첨가하고, 반응을 60℃에서 추가로 12시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 방법 G에 기재된 바와 같이 후처리하였다. 실리카 겔 상에서 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH로 용리함)하여 tert-부틸 2,3,3a,4,6,6a-헥사히드로-1H-피롤로[3,4-c]피롤-5-카르복실레이트를 점착성 액체 (375 mg, 87%)로서 수득하였다.

[2433] 1,4-디옥산 (3 mL) 중 tert-부틸 2,3,3a,4,6,6a-헥사히드로-1H-피롤로[3,4-c]피롤-5-카르복실레이트 (350 mg, 1.15 mmol)의 교반 용액에 디옥산 (5 mL) 중 HCl (g)을 0℃에서 첨가하고, 반응을 실온에서 5시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 다음에, 잔류물을 헥산으로 세척하여 조 5-(피리다진-3-일메틸)-2,3,3a,4,6,6a-헥사히드로-1H-피롤로[3,4-c]피롤 히드로클로라이드를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 그대로 후속 단계에서 사용하였다 (260 mg 조 물질).

[2434] DMF (10 mL) 중 5-(피리다진-3-일메틸)-2,3,3a,4,6,6a-헥사히드로-1H-피롤로[3,4-c]피롤 히드로클로라이드 (260 mg, 1.08 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.47 mL, 2.70 mmol) 및 K_2CO_3 (373 mg, 2.70 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (232 mg, 1.19 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 65℃에서 12시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 물 및 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 2-플루오로-4-이소부틸-6-[2-(피리다진-3-일메틸)-1,3,3a,4,6,6a-헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-5-일]벤조니트릴을 점착성 액체 (2 단계에 걸쳐 144 mg, 33%)로서 수득하였다.

[2435] 톨루엔 (10 mL) 중 상기 단리된 니트릴 (120 mg, 0.316 mmol), NaN_3 (164 mg, 2.53 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.69 mL, 2.53 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시키고, 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5%의 MeOH), 및 이어서 디에틸 에테르로의 연화처리에 의해 정제하여 5-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-(피리다진-3-일메틸)-1,3,3a,4,6,6a-헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤을 무색 고체 (15 mg, 11%)로서 수득하였다.

[2436] 화합물 A-234:

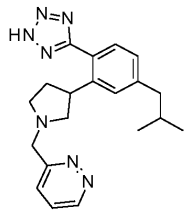


[2437]

[2438] 방법 D에 기재된 바와 유사한 방식으로 중간체 51 (130 mg, 0.466 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (90 mg, 0.699 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 70℃에서 15시간 후에 완결되었다. 방법 D에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 4-이소부틸-2-[1-(피리다진-3-일메틸)-4-피페리딜]벤조니트릴을 점착성 고체 (110 mg, 71%)로서 수득하였다.

[2439] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (100 mg, 0.299 mmol), 아지드화나트륨 (155 mg, 2.39 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.65 mL, 2.39 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 후속 연화처리로 예상 테트라졸 A-234를 회백색 고체 (13 mg, 11%)로서 수득하였다.

[2440] 화합물 A-235:

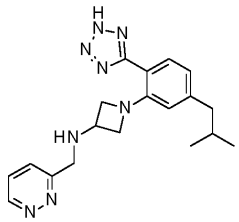


[2441]

[2442] 화합물 A-234와 유사한 프로토콜을 통해 중간체 52 (110 mg, 0.415 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (80 mg, 0.623 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 70℃에서 15시간 후에 완결되었다. 방법 D에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 4-이소부틸-2-[1-(피리다진-3-일메틸)피롤리딘-3-일]벤조니트릴을 점착성 고체 (9 mg, 71%)로서 수득하였다.

[2443] 밀봉된 튜브에서 145℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (90 mg, 0.281 mmol), 아지드화나트륨 (146 mg, 2.25 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.61 mL, 2.25 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 D에 기재된 바와 같은 수성 후처리 및 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH), 및 이어서 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 목적 테트라졸 A-235를 무색 고체 (10 mg, 10%)로서 수득하였다.

[2444] 화합물 A-236:



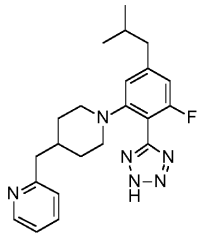
[2445]

[2446] 방법 W에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다. 0℃에서 EtOH 중 중간체 55 (250 mg, 1.09 mmol)의 교반 용액에 피리다진-3-카르브알데히드 (141 mg, 1.31 mmol)를 첨가하고, 이어서 촉매량의 아세트산을 첨가한 후, 이민 형성이 완결될 때까지 반응물을 65℃에서 교반하였다. 후속적으로, 소듐 시아노보로히드라이드 (206 mg, 3.27 mmol)를 첨가한 후, 반응을 실온에서 4시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC 및 LC-MS에 의해 확인한 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 4-이소부틸-2-[3-(피리다진-3-일메틸아미노)아제티딘-1-일]벤조니트릴

을 점착성 액체 (200 mg, 57%)로서 수득하였다.

[2447] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (5 mL) 중 니트릴 (50 mg, 0.156 mmol), 아지드화나트륨 (81 mg, 1.24 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.34 mL, 1.24 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 W에 기재된 바와 같은 수성 후처리 및 후속 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH), 및 이어서 정제된 화합물의 디에틸 에테르를 사용한 연화처리로 예상 테트라졸 A-236을 무색 고체 (6 mg, 11%)로서 수득하였다.

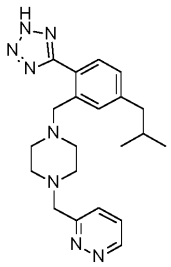
[2448] 화합물 A-237:

[2449] 

[2450] 방법 AB에 기재된 바와 유사한 프로토콜을 통해 제조하였다. DMF (2 mL) 중 중간체 58 (300 mg, 1.41 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.49 mL, 2.82 mmol) 및 K_2CO_3(390 mg, 2.82 mmol)를 0℃에서 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 다음에, 2,6-디플루오로-4-이소부틸벤조니트릴 (248 mg, 1.27 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 60℃에서 12시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-25% EtOAc)에 의해 정제하여 목적 2-플루오로-4-이소부틸-6-[4-(2-피리딜메틸)-1-피페리딜]벤조니트릴을 백색 고체 (362 mg, 73%)로서 수득하였다.

[2451] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 18시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (80 mg, 0.228 mmol), 아지드화나트륨 (118 mg, 1.82 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.49 mL, 1.82 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 AB에 기재된 바와 같은 수성 후처리 및 후속 정제용 HPLC 정제로 목적 2-[[1-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-피페리딜]메틸]피리딘을 백색 고체 (30 mg, 33%)로서 수득하였다.

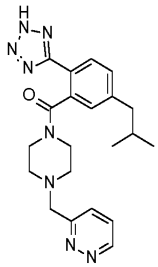
[2452] 화합물 A-238:

[2453] 

[2454] 방법 D에 기재된 바와 유사한 방식으로 중간체 57 (450 mg, 1.53 mmol) 및 3-(클로로메틸)피리다진 (295 mg, 2.30 mmol)으로부터 제조하였다. 알킬화 반응은 65℃에서 12시간 후에 완결되었다. 방법 D에 기재된 바와 같이 수성 후처리를 수행한 후, 유기 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 4-이소부틸-2-[[4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일]메틸]벤조니트릴을 점착성 액체 (200 mg, 37%)로서 수득하였다.

[2455] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중 니트릴 (150 mg, 0.429 mmol), 아지드화나트륨 (223 mg, 3.43 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.93 mL, 3.43 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 후속 연화처리로 예상 테트라졸 A-238을 회백색 고체 (30 mg, 18%)로서 수득하였다.

[2456] 화합물 A-239:

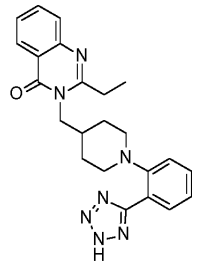


[2457]

[2458] 0℃에서 DMF (5 mL) 중 3-(피페라진-1-일메틸)피리다진 히드로클로라이드 (150 mg, 0.699 mmol)의 교반 용액에 중간체 56 (156 mg, 0.769 mmol), 및 이어서 EDC.HCl (161 mg, 0.838 mmol), HOBt (113 mg, 0.838 mmol) 및 DIPEA (0.30 mL, 1.75 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, TLC에 의해 완전한 전환이 관찰될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반되도록 하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3%의 MeOH)에 의해 정제하여 4-이소부틸-2-[4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르보닐]벤조니트릴을 점착성 액체 (104 mg, 41%)로서 수득하였다.

[2459] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 톨루엔 (5 mL) 중 니트릴 (65 mg, 0.179 mmol), NaN_3 (93 mg, 1.43 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.39 mL, 1.43 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 A에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 정제용 HPLC 정제 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르로의 궁극적인 연화처리로 [5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-[4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일]메타논을 무색 고체 (8 mg, 11%)로서 수득하였다.

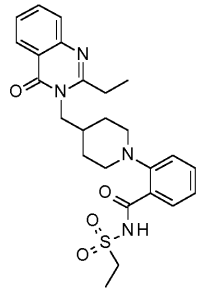
[2460] 화합물 A-240:



[2461]

[2462] 방법 AE를 통해 제조하였다.

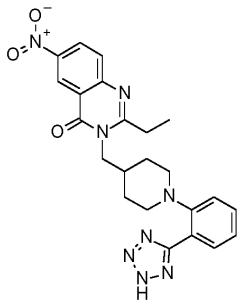
[2463] 화합물 A-241:



[2464]

[2465] 방법 AE를 통해 제조하였다.

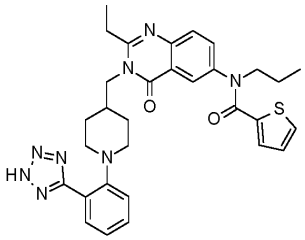
[2466] 화합물 A-242:



[2467]

[2468] 방법 AF를 통해 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 크실렌 (10 mL) 중 중간체 59 (50 mg, 0.120 mmol), NaN_3 (62 mg, 0.958 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.26 mL, 0.958 mmol)을 혼합함으로써 제조하였다. 방법 AF에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 정제된 화합물의 디에틸 에테르를 사용한 궁극적인 연화처리로 2-에틸-6-니트로-3-[[1-[2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-피페리딜]메틸]퀴나졸린-4-온을 연황색 고체 (32 mg, 11%)로서 수득하였다.

[2469] 화합물 A-243:



[2470]

[2471] 방법 AF를 통해 티오펜-2-카르보닐 클로라이드 (82 mg, 0.557 mmol)를 0℃에서 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-[4-[(6-아미노-2-에틸-4-옥소-퀴나졸린-3-일)메틸]-1-피페리딜]벤조니트릴 (180 mg, 0.465 mmol) 및 K_2CO_3 (128 mg, 0.929 mmol)의 용액에 첨가하여 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반한 후, 목적 아미드를 수득하였다. 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 MeOH 3-4%)를 수행한 후, N-[3-[[1-(2-시아노페닐)-4-피페리딜]메틸]-2-에틸-4-옥소-퀴나졸린-6-일]티오펜-2-카르복스아미드를 연갈색 고체 (139 mg, 60%)로서 수득하였다.

[2472] 이어서, 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 크실렌 (10 mL) 중 니트릴 (100 mg, 0.201 mmol), NaN_3 (105 mg, 1.61 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.44 mL, 1.61 mmol)을 혼합함으로써 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 AF에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 디에틸 에테르 중 연화처리로 목적 테트라졸을 연황색 고체 (32 mg, 29%)로서 수득하였다.

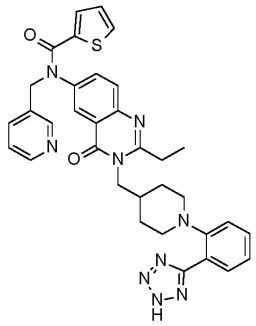
[2473] 무수 CH_2Cl_2 (25 mL) 중 N-[2-에틸-4-옥소-3-[[1-[2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-피페리딜]메틸]퀴나졸린-6-일]티오펜-2-카르복스아미드 (1.00 g, 1.85 mmol)의 빙냉 용액에 Et_3N (0.39 mL, 2.77 mmol)을 첨가하고, 이어서 트리틸 클로라이드 (0.50 mL, 2.03 mmol)를 조심스럽게 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 실온에서 추가로 3시간 동안 교반을 계속하였다. 방법 AF에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 디에틸 에테르로의 연화처리로 N-[2-에틸-4-옥소-3-[[1-[2-(2-트리틸테트라졸-5-일)페닐]-4-피페리딜]메틸]퀴나졸린-6-일]티오펜-2-카르복스아미드를 회백색 고체 (1.22 g, 84%)로서 수득하였다.

[2474] DMF (5 mL) 중 N-[2-에틸-4-옥소-3-[[1-[2-(2-트리틸테트라졸-5-일)페닐]-4-피페리딜]메틸]퀴나졸린-6-일]티오펜-2-카르복스아미드 (100 mg, 0.128 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3 (83 mg, 0.255 mmol)을 첨가하고, 이어서 1-클로로프로판 (0.014 mL, 0.153 mmol) 및 촉매량의 TBAB를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 14시간 동안 계속 교반하였다. 수성 후처리 및 디에틸 에테르로의 연화처리로 관심 알킬화 중간체 (90 mg, 조 물질)를 수득하였다.

[2475] 디옥산 (5 mL) 중 HCl (g)을 0℃에서 1,4-디옥산 중 알킬화 중간체 (90 mg, 0.109 mmol)의 교반 용액에 첨가함

으로써 최종 트리틸 탈보호를 수행하고, 그 후에 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 이어서 디에틸 에테르로 연화처리하여 표제 화합물 A-243을 회백색 고체 (2 단계에 걸쳐 34 mg, 46%)로서 수득하였다.

[2476] 화합물 A-244:

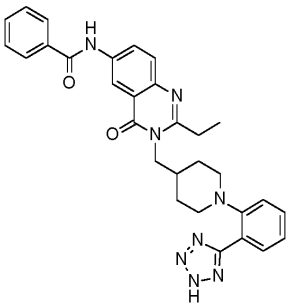


[2477]

[2478] 방법 AF를 통해 화합물 A-243과 유사한 방식으로 제조하였다. DMF (5 mL) 중 N-[2-에틸-4-옥소-3-[[1-[2-(2-트리틸테트라졸-5-일)페닐]-4-피페리딜]메틸]퀴나졸린-6-일]티오펜-2-카르복스아미드 (100 mg, 0.128 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3 (83 mg, 0.255 mmol)을 첨가하고, 이어서 3-(클로로메틸)피리딘 (20 mg, 0.153 mmol) 및 촉매량의 TBAB를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 14시간 동안 계속 교반하였다. 수성 후처리 및 디에틸 에테르로의 연화처리로 목적 알킬화 중간체 (90 mg, 조 물질)를 수득하였다.

[2479] 디옥산 (5 mL) 중 HCl (g)을 0℃에서 1,4-디옥산 중 알킬화 중간체 (90 mg, 0.103 mmol)의 교반 용액에 첨가함으로써 최종 트리틸 탈보호를 수행하고, 그 후에 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 두었다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 이어서 디에틸 에테르로 연화처리하여 N-[2-에틸-4-옥소-3-[[1-[2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-피페리딜]메틸]퀴나졸린-6-일]-N-(3-피리딜메틸)티오펜-2-카르복스아미드를 회백색 고체 (2 단계에 걸쳐 39 mg, 48%)로서 수득하였다.

[2480] 화합물 A-245:

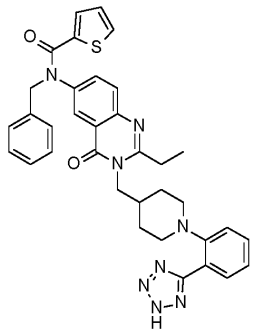


[2481]

[2482] 방법 AF를 통해 벤조일 클로라이드 (81 mg, 0.573 mmol)를 0℃에서 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-[4-[(6-아미노-2-에틸-4-옥소-퀴나졸린-3-일)메틸]-1-피페리딜]벤조니트릴 (185 mg, 0.478 mmol) 및 K_2CO_3 (132 mg, 0.955 mmol)의 용액에 첨가하여 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반한 후, 예상 화합물을 수득하였다. 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 MeOH 3-4%)를 수행한 후, N-[3-[[1-(2-시아노페닐)-4-피페리딜]메틸]-2-에틸-4-옥소-퀴나졸린-6-일]벤즈아미드를 회백색 고체로서 우수한 수율 (162 mg, 69%)로 수득하였다.

[2483] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 크실렌 (10 mL) 중 니트릴 (100 mg, 0.203 mmol), NaN_3 (106 mg, 1.63 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.45 mL, 1.63 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 AF에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 5-8% MeOH) 및 디에틸 에테르 중 최종 연화처리로 목적 최종 화합물을 연황색 고체 (22 mg, 20%)로서 수득하였다.

[2484] 화합물 A-246:

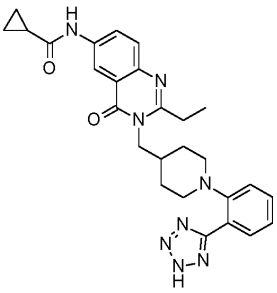


[2485]

[2486] 방법 AF를 통해 화합물 A-243과 유사한 방식으로 DMF (5 mL) 중 N-[2-에틸-4-옥소-3-[[1-[2-(2-트리틸테트라졸-5-일)페닐]-4-피페리딜]메틸]퀴나졸린-6-일]티오펜-2-카르복스아미드 (100 mg, 0.128 mmol)를 촉매량의 TBAB의 존재 하에 Cs_2CO_3 (83 mg, 0.255 mmol) 및 벤질 클로라이드 (0.018 mL, 0.153 mmol)와 혼합하고, 그 후에 반응물을 실온에서 14시간 동안 계속 교반함으로써 제조하였다. 수성 후처리 및 디에틸 에테르로의 연화처리로 예상 알킬화 중간체 (90 mg, 조 물질)를 수득하였다.

[2487] 디옥산 (5 mL) 중 HCl (g)을 0℃에서 1,4-디옥산 중 알킬화 중간체 (90 mg, 0.103 mmol)의 교반 용액에 첨가함으로써 최종 트리틸 탈보호를 수행하고, 그 후에 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 두었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 이어서 디에틸 에테르로 연화처리하여 목적 표제 화합물 A-246을 회백색 고체 (2단계에 걸쳐 28 mg, 35%)로서 수득하였다.

[2488] 화합물 A-247:

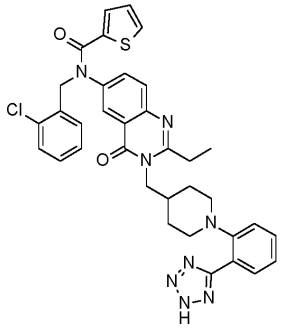


[2489]

[2490] 방법 AF를 통해 제조하였다. 0℃에서 무수 DMF (3 mL) 중 2-[4-[(6-아미노-2-에틸-4-옥소-퀴나졸린-3-일)메틸]-1-피페리딜]벤조니트릴 (50 mg, 0.129 mmol)의 용액에 시클로프로판카르복실산 (13 mg, 0.142 mmol), 및 이어서 HATU (65 mg, 0.170 mmol) 및 DIPEA (0.062 mL, 0.355 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반한 후, 목적 아미드를 수득하였다. 수성 후처리 및 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 3-5%의 MeOH)를 수행한 후, N-[3-[[1-(2-시아노페닐)-4-피페리딜]메틸]-2-에틸-4-옥소-퀴나졸린-6-일]시클로프로판카르복스아미드를 연황색 고체 (39 mg, 66%)로서 수득하였다.

[2491] 밀봉된 튜브에서 140℃에서 14시간 동안 크실렌 (10 mL) 중 니트릴 (100 mg, 0.220 mmol), NaN_3 (114 mg, 1.76 mmol) 및 Bu_3SnCl (0.48 mL, 1.76 mmol)을 혼합함으로써 최종 테트라졸 반응을 수행하였다. 방법 AF에 기재된 바와 같은 수성 후처리, 및 이어서 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중 6-8% MeOH) 및 디에틸 에테르 중 연화처리로 예상 테트라졸 A-247을 연황색 고체 (38 mg, 34%)로서 수득하였다.

[2492] 화합물 A-248:

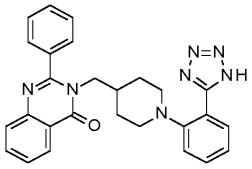


[2493]

[2494] 방법 AF를 통해 화합물 A-243과 유사한 방식으로 제조하였다. DMF (5 mL) 중 N-[2-에틸-4-옥소-3-[[1-[2-(2-트리틸테트라졸-5-일)페닐]-4-피페리딜]메틸]퀴나졸린-6-일]티오펜-2-카르복스아미드 (100 mg, 0.128 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3 (83 mg, 0.255 mmol)을 첨가하고, 이어서 1-클로로-2-(클로로메틸)벤젠 (25 mg, 0.153 mmol) 및 촉매량의 TBAB를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 14시간 동안 계속 교반하였다. 방법 AF에 기재된 바와 같은 수성 후처리 및 디에틸 에테르로의 연화처리로 목적 알킬화 중간체 (100 mg, 조 물질)를 수득하였다.

[2495] 디옥산 (5 mL) 중 HCl (g)을 0℃에서 1,4-디옥산 중 알킬화 중간체 (100 mg, 0.110 mmol)의 교반 용액에 첨가함으로써 최종 트리틸 탈보호를 수행하고, 그 후에 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 두었다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 이어서 디에틸 에테르로 연화처리하여 N-[(2-클로로페닐)메틸]-N-[2-에틸-4-옥소-3-[[1-[2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-피페리딜]메틸]퀴나졸린-6-일]티오펜-2-카르복스아미드를 회백색 고체 (2단계에 걸쳐 36 mg, 42%)로서 수득하였다.

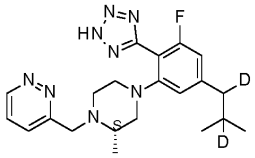
[2496] 화합물 A-249:



[2497]

[2498] 방법 AG를 통해 제조하였다.

[2499] 화합물 A-250:



[2500]

[2501] 화합물 250 (화합물 174의 중수소화 유사체)을 방법 G를 통해 중간체 60으로부터 제조하였다. DMF (400 mL) 중 N-Boc 보호된 (S)-메틸 피페라진 (30 g, 150 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (78.3 mL, 449 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 3-(클로로메틸)피리다진 (23.1 g, 180 mmol)을 첨가하고, 반응을 60℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-3% MeOH로 용리함)에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 3-메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (26.3 g, 60%)를 수득하였다.

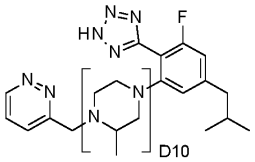
[2502] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 (S)-tert-부틸 3-메틸-4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (1.0 g, 3.42 mmol)의 교반 용액에 디옥산 (10 mL) 중 HCl (g)을 0℃에서 첨가하고, 반응을 실온에서 5시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시킨 다음, 헥산으로 세척하여 조 잔류물 (S)-3-((2-메틸피페라진-1-일)메틸)피리다진 히드로클로라이드를 수득하였다. 이와 같이 수득된 조 화합

물을 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다 (750 mg 조 물질).

[2503] DMF (10 mL) 중 (S)-3-((2-메틸피페라진-1-일)메틸)피리다진 히드로클로라이드 (740 mg, 3.24 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (1.41 mL, 8.09 mmol) 및 K_2CO_3 (894 mg, 6.47 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 중간체 60 (702 mg, 3.56 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 65℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 4-5% MeOH로 용리시키면서 정제하여 예상 SNAr 생성물 (2 단계에 걸쳐 708 mg, 56%)을 수득하였다.

[2504] 톨루엔 (10 mL) 중 상기 단리된 니트릴 (400 mg, 1.08 mmol), NaN_3 (563 mg, 8.66 mmol) 및 Bu_3SnCl (2.35 mL, 8.66 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 143℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 화합물을 실리카 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 6-8%의 MeOH)에 의해 정제하여 3-[[(2S)-4-[5-(1,2-디듀테리오-2-메틸-프로필)-3-플루오로-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-피페라진-1-일]메틸]피리다진을 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 연화처리하여 회백색 고체 (80 mg, 18%)를 수득하였다.

[2505] 화합물 A-251:

[2506] 

[2507] 화합물 251 (화합물 174의 또 다른 중수소화 유사체)을 방법 E에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다. DMF (5 mL) 중 중간체 10 (500 mg, 2.56 mmol)의 교반 용액에 2-메틸피페라진-d10 (311 mg, 2.82 mmol) 및 K_2CO_3 (1.06 g, 7.68 mmol)을 실온에서 첨가한 후, 반응을 100℃에서 8시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 수성 후처리를 방법 E에 기재된 바와 같이 수행하였다. 수득된 조 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 예상 SNAr 생성물을 회백색 고체 (501 mg, 69%)로서 수득하였다.

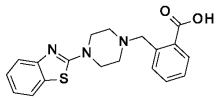
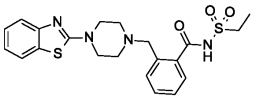
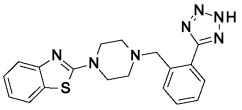
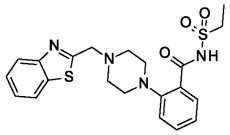
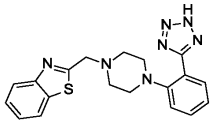
[2508] 20℃에서 CH_3CN (15 mL) 중 3-(클로로메틸)피리다진 (585 mg, 4.55 mmol)의 교반 용액에 K_3PO_4 (2.41 g, 11.38 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 계속 교반하였다. 촉매량의 KI (151 mg, 0.91 mmol) 및 2-플루오로-6-[2,2,3,3,5,6,6-헵타듀테리오-5-(트리듀테리오메틸) 피페라진-1-일]-4-이소부틸-벤조니트릴 (451 mg, 4.10 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 추가로 24시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 생성물 2-플루오로-6-[2,2,3,3,5,6,6-헵타듀테리오-4-(피리다진-3-일메틸)-5-(트리듀테리오메틸)피페라진-1-일]-4-이소부틸-벤조니트릴 (310 mg, 20%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2509] 톨루엔 (5 mL) 중 상기 단리된 니트릴 (250 mg, 0.66 mmol), NaN_3 (344 mg, 5.30 mmol) 및 Bu_3SnCl (1.44 mL, 5.30 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 148℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시키고, 10% NaOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 화합물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 치환된 테트라졸을 수득하고, 이를 추가로 디에틸 에테르로 연화처리하여 회백색 고체 (78 mg, 28%)를 수득하였다.

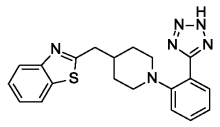
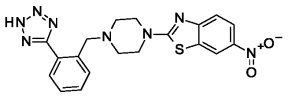
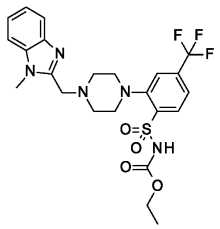
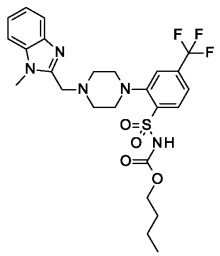
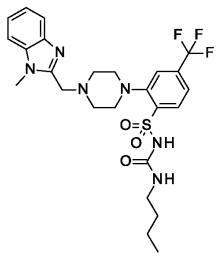
[2510] 하기 표 1 (화합물 번호 A-01 내지 A-251)은 본 발명의 일부 바람직하지만 비제한적인 화합물의 화학 구조, 명칭 및 분자량 (계산된 것 및 질량 분광측정법을 사용하여 결정된 것 둘 다)을 제공한다. 표 1에서의 화합물 A-

01 내지 A-251 각각에 대한 NMR 데이터를 하기 표 2에 제공한다. 합성의 상세한 설명이 본원의 실험 파트에 제공되지 않은 하기 표에 언급된 화합물 뿐만 아니라 본원에 구체적으로 기재되지 않은 본 발명의 다른 화합물은, 예를 들어 적합한 합성 경로 및 기술이 본원에 제공된 비교 화합물의 합성과 유사한 방식으로, 본원에 기재된 합성 경로 및 기술 중 하나 이상을 사용하여 합성될 수 있다.

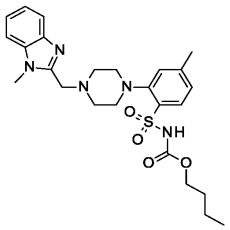
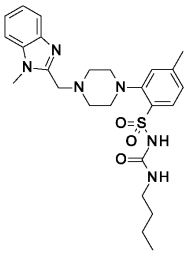
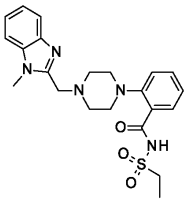
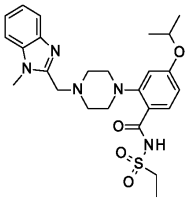
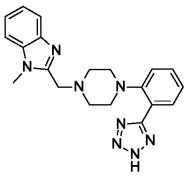
[2511] 표 1:

화합물 번호	구조	명칭	방법	MW	MS Ms'd
A-01		2-[[4-(1,3-벤조티아졸-2-일)피페라진-1-일]메틸]벤조산	H	353.44	354.1
A-02		2-[[4-(1,3-벤조티아졸-2-일)피페라진-1-일]메틸]-*N*-에틸술포닐-벤즈아미드	H	444.57	445.1
A-03		2-[4-[[2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]메틸]피페라진-1-일]-1,3-벤조티아졸	H	377.47	378.2
A-04		2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-*N*-에틸술포닐-벤즈아미드	I	444.57	445.1
A-05		2-[[4-[2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	I	377.47	378.2

[2512]

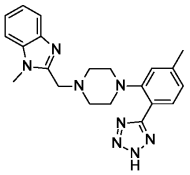
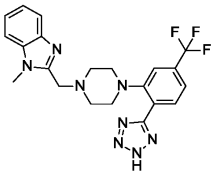
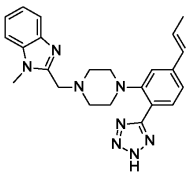
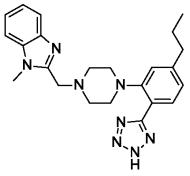
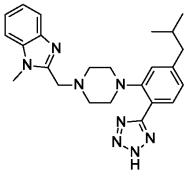
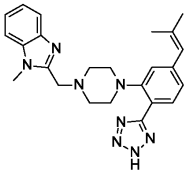
A-06		2-[[1-[2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-피페리딜]메틸]-1,3-벤조티아졸	J	376.48	377.1
A-07		6-니트로-2-[4-[[2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]메틸]피페라진-1-일]-1,3-벤조티아졸	H	422.46	423.2
A-08		에틸 N-[2-[4-[(1-메틸벤즈이미다졸-2-일)메틸]피페라진-1-일]-4-(트리플루오로메틸)페닐]술포닐카르바메이트	K	525.54	526.3
A-09		부틸 N-[2-[4-[(1-메틸벤즈이미다졸-2-일)메틸]피페라진-1-일]-4-(트리플루오로메틸)페닐]술포닐카르바메이트	K	553.60	554.3
A-10		1-부틸-3-[2-[4-[(1-메틸벤즈이미다졸-2-일)메틸]피페라진-1-일]-4-(트리플루오로메틸)페닐]술포닐-우레아	K	552.61	551.3 552.3

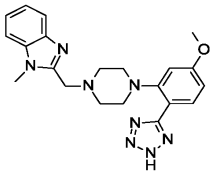
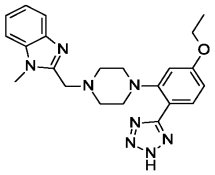
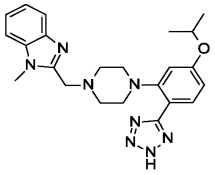
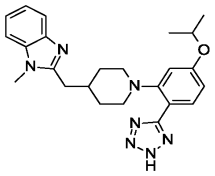
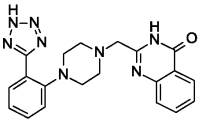
[2513]

A-11		부틸 N-[4-메틸-2-[4-[(1-메틸벤즈이미다졸-2-일)메틸]피페라진-1-일]페닐]술포닐카르바메이트	K	499.63	500.3
A-12		1-부틸-3-[4-메틸-2-[4-[(1-메틸벤즈이미다졸-2-일)메틸]피페라진-1-일]페닐]술포닐-우레아	K	498.64	499.4
A-13		N-에틸술포닐-2-[4-[(1-메틸벤즈이미다졸-2-일)메틸]피페라진-1-일]벤즈아미드	N	441.55	442.2
A-14		N-에틸술포닐-4-이소프로폭시-2-[4-[(1-메틸벤즈이미다졸-2-일)메틸]피페라진-1-일]벤즈아미드	O	499.63	500.3
A-15		1-메틸-2-[[4-[2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]벤즈이미다졸	L	374.44	375.3

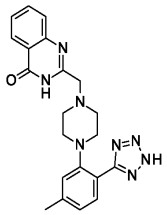
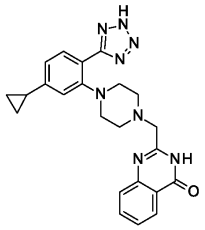
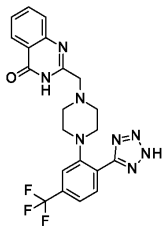
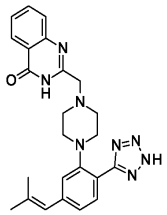
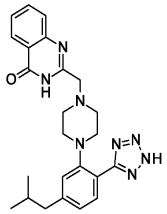
[2514]

[2515]

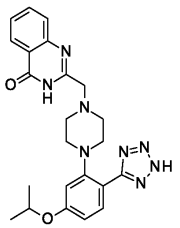
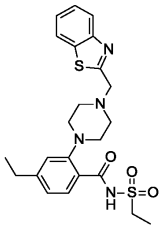
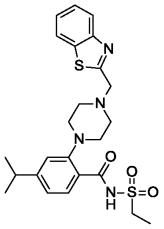
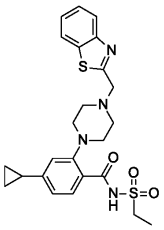
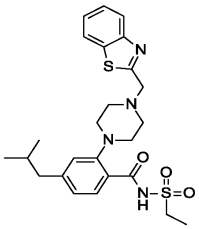
A-16		1-메틸-2-[[4-[5-메틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]벤즈이미다졸	L	388.47	389.3
A-17		1-메틸-2-[[4-[2-(2H-테트라졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-일]메틸]벤즈이미다졸	L	442.44	443.3
A-18		1-메틸-2-[[4-[5-[(E)-프로프-1-에닐]-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]벤즈이미다졸	L	414.51	415.3
A-19		1-메틸-2-[[4-[5-프로필-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]벤즈이미다졸	L	416.52	417.3
A-20		2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1-메틸-벤즈이미다졸	L	430.55	431.4
A-21		1-메틸-2-[[4-[5-(2-메틸프로프-1-에닐)-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]벤즈이미다졸	L	428.53	429.3

A-22		2-[[4-[5-메톡시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1-메틸-벤즈이미다졸	L	404.47	405.3
A-23		2-[[4-[5-에톡시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1-메틸-벤즈이미다졸	L	418.49	419.3
A-24		2-[[4-[5-이소프로폭시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1-메틸-벤즈이미다졸	L	432.52	433.3
A-25		2-[[1-[5-이소프로폭시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-피페리딜]메틸]-1-메틸-벤즈이미다졸	P	431.53	432.3
A-26		2-[[4-[2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-3H-퀴나졸린-4-온	M	388.43	389.2

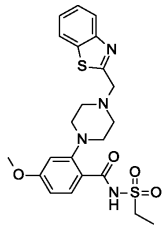
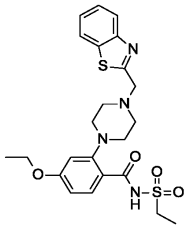
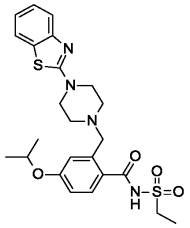
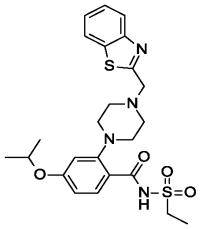
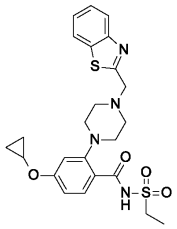
[2516]

A-27		2-[[4-[5-메틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-3H-퀴나졸린-4-온	M	402.45	403.3
A-28		2-[[4-[5-시클로프로필-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-3H-퀴나졸린-4-온	M	428.49	429.2
A-29		2-[[4-[2-(2H-테트라졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-일]메틸]-3H-퀴나졸린-4-온	M	456.42	457.2
A-30		2-[[4-[5-(2-메틸프로프-1-에닐)-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-3H-퀴나졸린-4-온	M	442.52	443.3
A-31		2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-3H-퀴나졸린-4-온	M	444.53	445.3

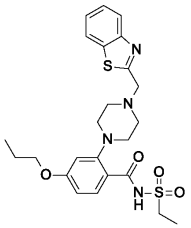
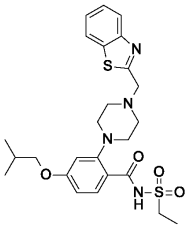
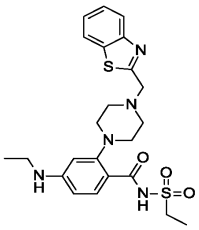
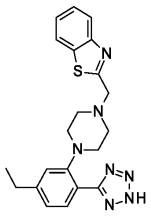
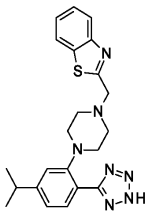
[2517]

A-32		2-[[4-[5-이소프로폭시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-3H-퀴나졸린-4-온	M	446.50	447.3
A-33		2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-4-에틸-N-에틸술포닐-벤즈아미드	B	472.62	473.2
A-34		2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-N-에틸술포닐-4-이소프로필-벤즈아미드	B	486.65	487.3
A-35		2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-4-시클로프로필-N-에틸술포닐-벤즈아미드	B	484.63	485.2
A-36		2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-N-에틸술포닐-4-이소부틸-벤즈아미드	B	500.68	501.3

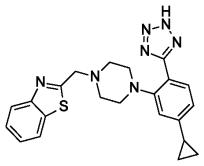
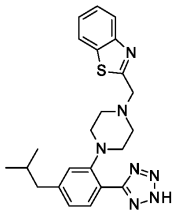
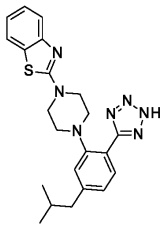
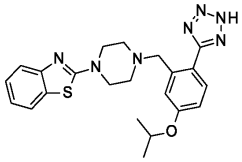
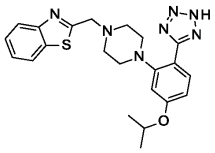
[2518]

A-37		2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-N-에틸술포닐-4-메톡시-벤즈아미드	S	474.60	475.2
A-38		2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-4-에톡시-N-에틸술포닐-벤즈아미드	S	488.62	489.2
A-39		2-[[4-(1,3-벤조티아졸-2-일)피페라진-1-일]메틸]-N-에틸술포닐-4-이소프로폭시-벤즈아미드	R	502.65	503.3
A-40		2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-N-에틸술포닐-4-이소프로폭시-벤즈아미드	Q	502.65	503.3
A-41		2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-4-(시클로프로폭시)-N-에틸술포닐-벤즈아미드	S	500.63	501.2

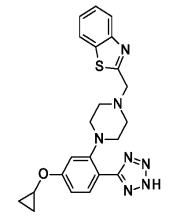
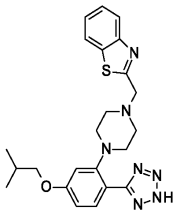
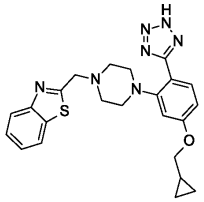
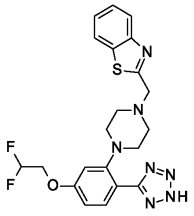
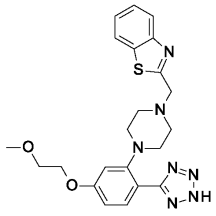
[2519]

A-42		2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-N-에틸술포닐-4-프로폭시-벤즈아미드	Q	502.65	503.2
A-43		2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-N-에틸술포닐-4-이소부톡시-벤즈아미드	S	516.68	517.2
A-44		2-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-4-(에틸아미노)-N-에틸술포닐-벤즈아미드	T	487.64	488.3
A-45		2-[[4-[5-에틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	Y	405.52	406.2
A-46		2-[[4-[5-이소프로필-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	Y	419.55	420.3

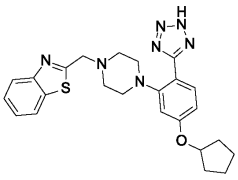
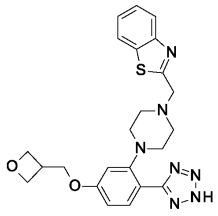
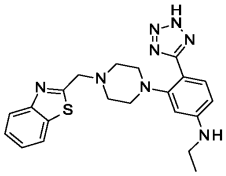
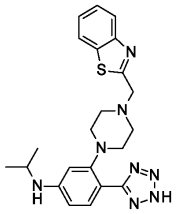
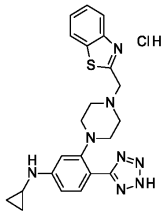
[2520]

A-47		2-[[4-[5-시클로프로필-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	Y	417.53	418.2
A-48		2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	U	433.57	434.3
A-49		2-[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]-1,3-벤조티아졸	U	419.55	420.3
A-50		2-[4-[[5-이소프로폭시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]메틸]피페라진-1-일]-1,3-벤조티아졸	H	435.55	436.2
A-51		2-[[4-[5-이소프로폭시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	435.55	436.2

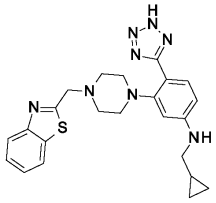
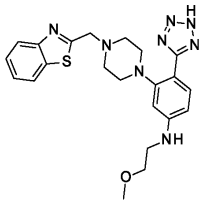
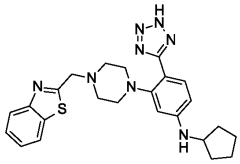
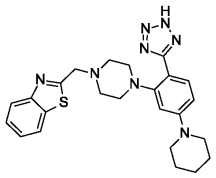
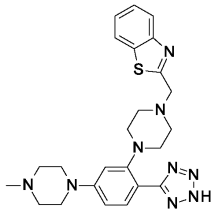
[2521]

A-52		2-[[4-[5-(시클로프로폭시)-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	Z	433.53	434.3
A-53		2-[[4-[5-이소부톡시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	Z	449.57	450.3
A-54		2-[[4-[5-(시클로프로필메톡시)-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	Z	447.56	448.3
A-55		2-[[4-[5-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	Z	457.50	458.2
A-56		2-[[4-[5-(2-메톡시에톡시)-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	Z	451.54	452.3

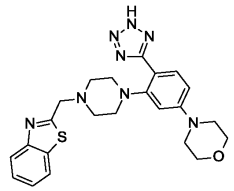
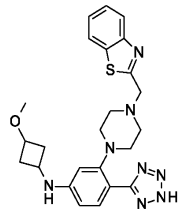
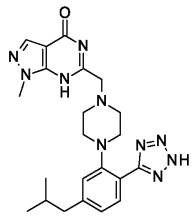
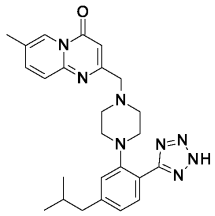
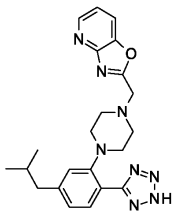
[2522]

A-57		2-[[4-[5-(시클로펜톡시)-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	Z	461.58	462.3
A-58		2-[[4-[5-(옥세탄-3-일메톡시)-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	Z	463.56	464.3
A-59		3-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-N-에틸-4-(2H-테트라졸-5-일)아닐린	AA	420.53	421.3
A-60		3-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-N-이소프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)아닐린	AA	434.56	435.3
A-61		3-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-N-시클로프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)아닐린 히드로클로라이드	AA	469.01	433.3

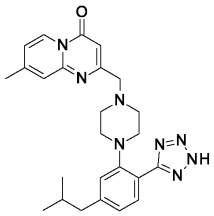
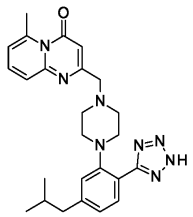
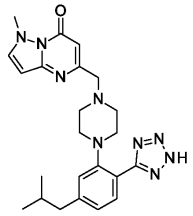
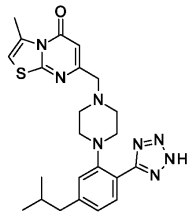
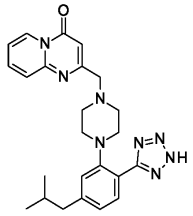
[2523]

A-62		3-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-N-(시클로프로필메틸)-4-(2H-테트라졸-5-일)아닐린	AA	446.57	461.3
A-63		3-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-N-(2-메톡시에틸)-4-(2H-테트라졸-5-일)아닐린	AA	450.56	451.2
A-64		3-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-N-시클로펜틸-4-(2H-테트라졸-5-일)아닐린	AA	460.60	461.3
A-65		2-[[4-[5-(1-피페리딜)-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	AA	460.60	461.3
A-66		2-[[4-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	AA	475.61	476.3

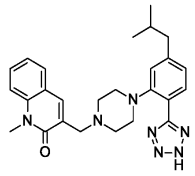
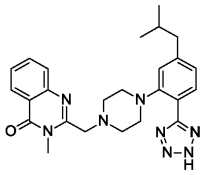
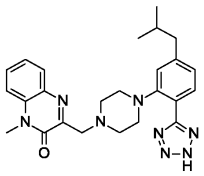
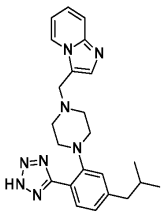
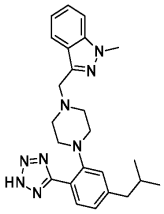
[2524]

A-67		4-[3-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-4-(2H-테트라졸-5-일)페닐]모르폴린	AA	462.57	463.3
A-68		3-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-N-(3-메톡시시클로부틸)-4-(2H-테트라졸-5-일)아닐린	AA	476.60	477.3
A-69		6-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1-메틸-7H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온	U	448.52	449.3
A-70		2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-7-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온	U	458.56	459.3
A-71		2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]옥사졸로[4,5-b]피리딘	U	418.49	437.3

[2525]

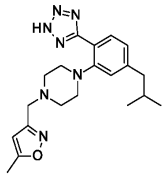
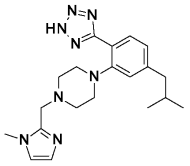
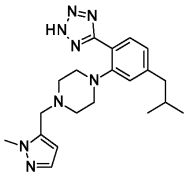
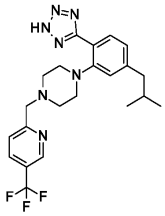
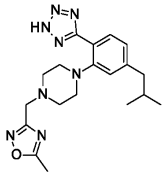
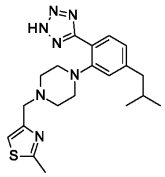
A-72		2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-8-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온	U	458.56	459.3
A-73		2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-6-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온	U	458.56	459.3
A-74		5-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-온	U	447.54	448.3
A-75		7-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-3-메틸-티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온	U	464.59	465.3
A-76		2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리도[1,2-a]피리미딘-4-온	U	444.53	445.3

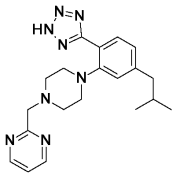
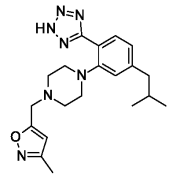
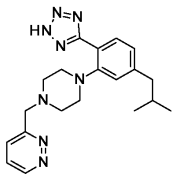
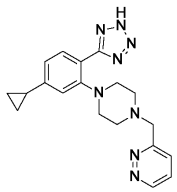
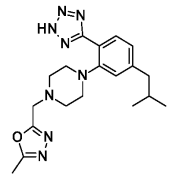
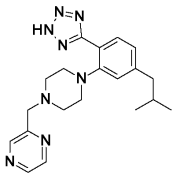
[2526]

A-77		3-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1-메틸-퀴놀린-2-온	U	457.57	458.4
A-78		2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-3-메틸-퀴나졸린-4-온	U	458.56	459.3
A-79		3-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1-메틸-퀴녹살린-2-온	U	458.56	459.3
A-80		3-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]이미다조[1,2-a]피리딘	W	416.52	417.3
A-81		3-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1-메틸-인다졸	W	430.55	431.3

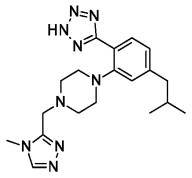
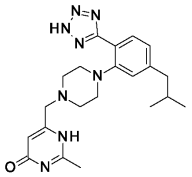
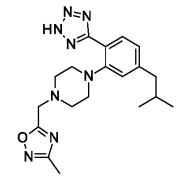
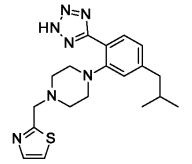
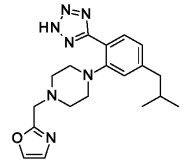
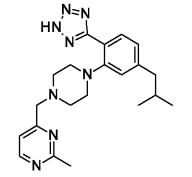
[2527]

[2528]

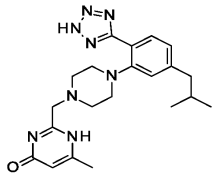
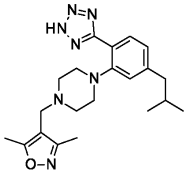
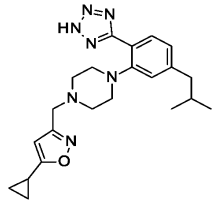
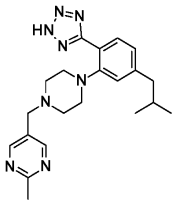
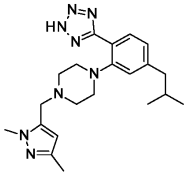
A-82		3-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-5-메틸-이속사졸	U	381.47	382.3
A-83		1-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[(1-메틸이미다졸-2-일)메틸]피페라진	U	380.49	381.3
A-84		1-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[(2-메틸피라졸-3-일)메틸]피페라진	U	380.49	381.3
A-85		1-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]피페라진	U	445.48	446.3
A-86		3-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸	U	382.46	383.3
A-87		4-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-2-메틸-티아졸	U	397.54	398.3

A-88		2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리미딘	U	378.47	379.3
A-89		5-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-3-메틸-이속사졸	U	381.47	382.3
A-90		3-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진	U	378.47	379.3
A-91		3-[[4-[5-시클로프로필-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진	D	362.43	363.3
A-92		2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸	U	382.46	383.3
A-93		2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피라진	U	378.47	379.3

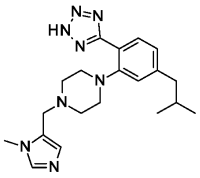
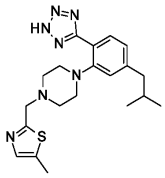
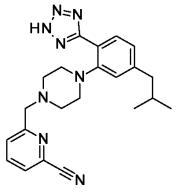
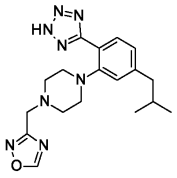
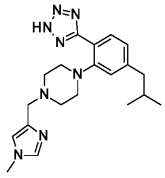
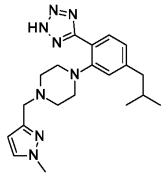
[2529]

A-94		1-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸]피페라진	U	381.48	382.3
A-95		6-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-2-메틸-1H-피리미딘-4-온	U	408.50	409.3
A-96		5-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-3-메틸-1,2,4-옥사디아졸	U	382.46	383.3
A-97		2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]티아졸	U	383.51	384.3
A-98		2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]옥사졸	U	367.45	368.3
A-99		4-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-2-메틸-피리미딘	U	392.50	393.3

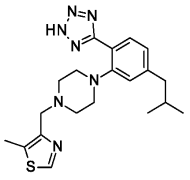
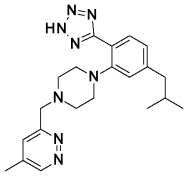
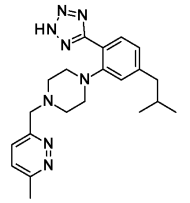
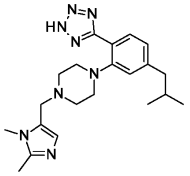
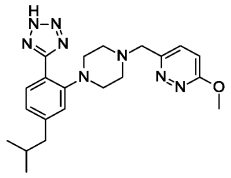
[2530]

A-100		2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-6-메틸-1H-피리미딘-4-온	U	408.50	409.3
A-101		4-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-3,5-디메틸-이속사졸	U	395.50	396.3
A-102		5-시클로프로필-3-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]이속사졸	U	407.51	408.3
A-103		5-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-2-메틸-피리미딘	U	392.50	393.4
A-104		1-[(2,5-디메틸피라졸-3-일)메틸]-4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진	U	394.52	395.3

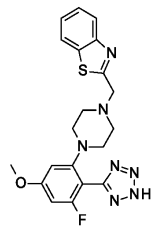
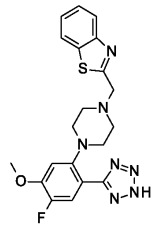
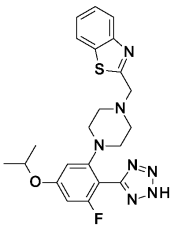
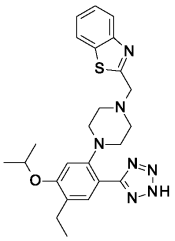
[2531]

A-105		1-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[(3-메틸이미다졸-4-일)메틸]피페라진	U	380.49	381.3
A-106		2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-5-메틸-티아졸	U	397.54	398.3
A-107		6-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리딘-2-카르보니트릴	V	402.50	403.3
A-108		3-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,2,4-옥사디아졸	V	368.44	369.3
A-109		1-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[(1-메틸이미다졸-4-일)메틸]피페라진	U	380.49	381.3
A-110		1-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[(1-메틸피라졸-3-일)메틸]피페라진	U	380.49	381.3

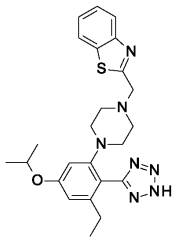
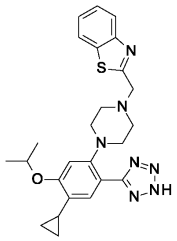
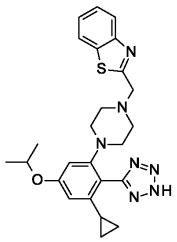
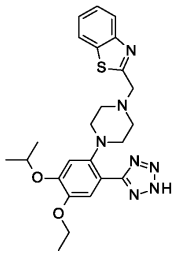
[2532]

A-111		4-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-5-메틸-티아졸	U	397.54	398.3
A-112		3-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-5-메틸-피리다진	U	392.50	393.4
A-113		3-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-6-메틸-피리다진	U	392.50	393.4
A-114		1-[(2,3-디메틸이미다졸-4-일)메틸]-4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진	W	394.52	395.4
A-115		3-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-6-메톡시-피리다진	U	408.50	409.3

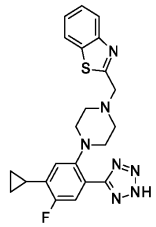
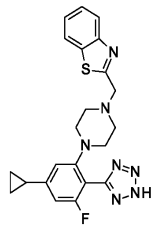
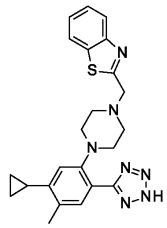
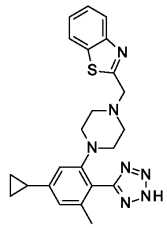
[2533]

A-116		2-[[4-[3-플루오로-5-메톡시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	425.48	426.3
A-117		2-[[4-[4-플루오로-5-메톡시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	425.48	426.2
A-118		2-[[4-[3-플루오로-5-이소프로폭시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	453.54	454.2
A-119		2-[[4-[4-에틸-5-이소프로폭시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	463.60	464.3

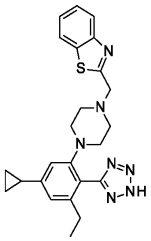
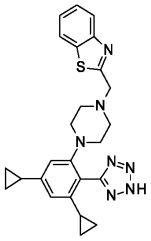
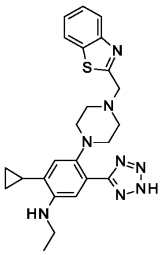
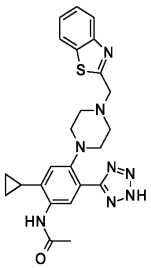
[2534]

A-120		2-[[4-[3-에틸-5-이소프로폭시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	463.60	464.3
A-121		2-[[4-[4-시클로프로필-5-이소프로폭시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	475.61	476.3
A-122		2-[[4-[3-시클로프로필-5-이소프로폭시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	475.61	476.3
A-123		2-[[4-[4-에톡시-5-이소프로폭시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	479.60	480.3

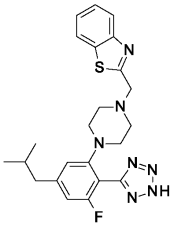
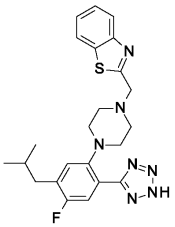
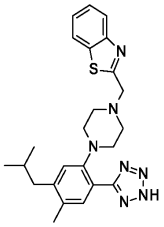
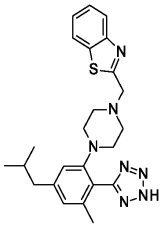
[2535]

A-124		2-[[4-[5-시클로프로필-4-플루오로-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	435.52	436.2
A-125		2-[[4-[5-시클로프로필-3-플루오로-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	435.52	436.2
A-126		2-[[4-[5-시클로프로필-4-메틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	431.56	432.3
A-127		2-[[4-[5-시클로프로필-3-메틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	431.56	432.3

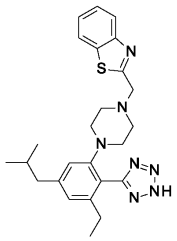
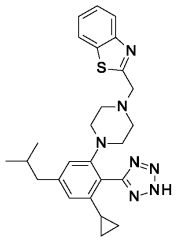
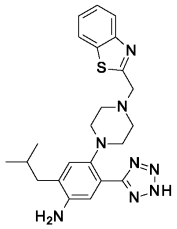
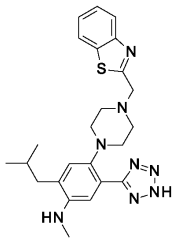
[2536]

A-128		2-[[4-[5-시클로프로필-3-에틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	445.58	446.2
A-129		2-[[4-[3,5-디시클로프로필-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	457.59	458.3
A-130		4-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-2-시클로프로필-N-에틸-5-(2H-테트라졸-5-일)아닐린	C	460.60	461.2
A-131		N-[4-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-2-시클로프로필-5-(2H-테트라졸-5-일)페닐]아세트아미드	C	474.58	475.3

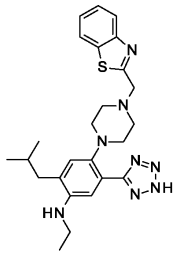
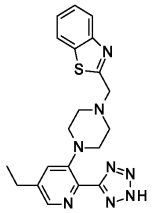
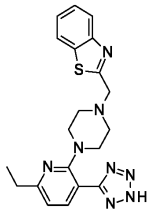
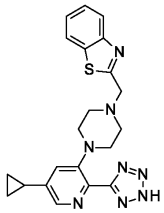
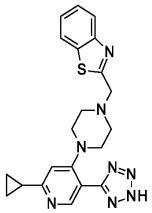
[2537]

A-132		2-[[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	451.56	452.3
A-133		2-[[4-[4-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	451.56	452.2
A-134		2-[[4-[5-이소부틸-4-메틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	447.60	448.3
A-135		2-[[4-[5-이소부틸-3-메틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	447.60	448.3

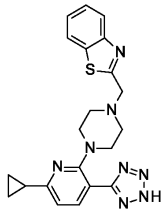
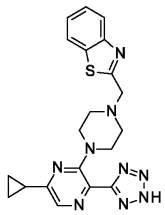
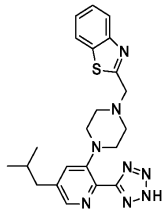
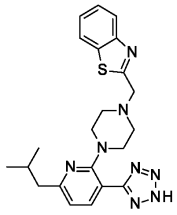
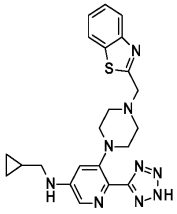
[2538]

A-136		2-[[4-[3-에틸-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	461.63	462.3
A-137		2-[[4-[3-시클로프로필-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	473.64	474.3
A-138		4-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-2-이소부틸-5-(2H-테트라졸-5-일)아닐린	C	448.59	449.3
A-139		4-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-2-이소부틸-N-메틸-5-(2H-테트라졸-5-일)아닐린	C	462.61	463.1

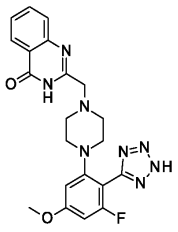
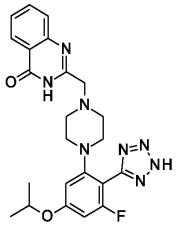
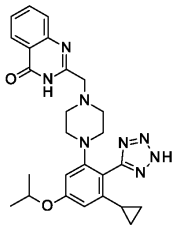
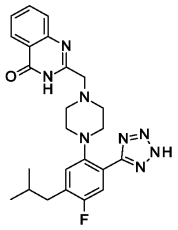
[2539]

A-140		4-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-N-에틸-2-이소부틸-5-(2H-테트라졸-5-일)아닐린	C	476.64	477.2
A-141		2-[[4-[5-에틸-2-(2H-테트라졸-5-일)-3-피리딜]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	406.51	407.3
A-142		2-[[4-[6-에틸-3-(2H-테트라졸-5-일)-2-피리딜]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	406.51	407.2
A-143		2-[[4-[5-시클로프로필-2-(2H-테트라졸-5-일)-3-피리딜]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	418.52	419.2
A-144		2-[[4-[2-시클로프로필-5-(2H-테트라졸-5-일)-4-피리딜]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	418.52	419.3

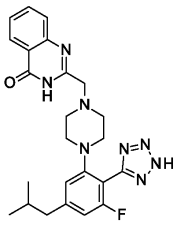
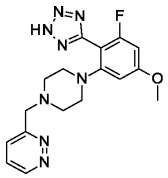
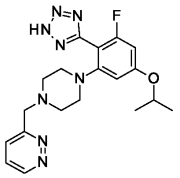
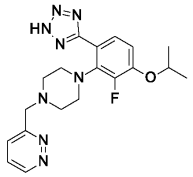
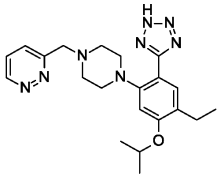
[2540]

A-145		2-[[4-[6-시클로프로필-3-(2H-테트라졸-5-일)-2-피리딜]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	418.52	419.3
A-146		2-[[4-[6-시클로프로필-3-(2H-테트라졸-5-일)피라진-2-일]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	419.51	420.3
A-147		2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)-3-피리딜]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	434.56	435.3
A-148		2-[[4-[6-이소부틸-3-(2H-테트라졸-5-일)-2-피리딜]피페라진-1-일]메틸]-1,3-벤조티아졸	C	434.56	435.2
A-149		5-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-N-(시클로프로필메틸)-	C	447.56	448.3

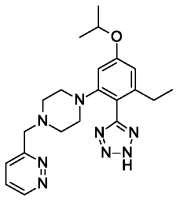
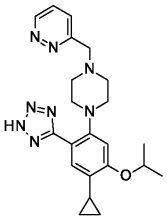
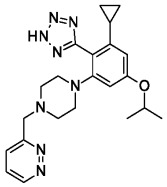
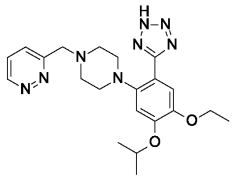
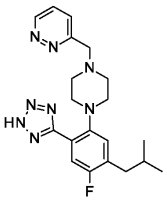
[2541]

		6-(2H-테트라졸-5-일)피리딘-3-아민			
A-150		2-[[4-[3-플루오로-5-메톡시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-3H-퀴나졸린-4-온	M	436.44	437.3
A-151		2-[[4-[3-플루오로-5-이소프로폭시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-3H-퀴나졸린-4-온	M	464.50	465.3
A-152		2-[[4-[3-시클로프로필-5-이소프로폭시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-3H-퀴나졸린-4-온	M	486.57	487.3
A-153		2-[[4-[4-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-3H-퀴나졸린-4-온	M	462.52	463.3

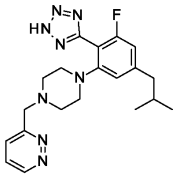
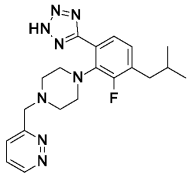
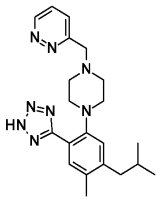
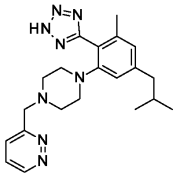
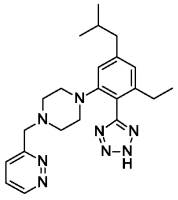
[2542]

A-154		2-[[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-3H-퀴나졸린-4-온	M	462.52	463.3
A-155		3-[[4-[3-플루오로-5-메톡시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진	D	370.38	371.3
A-156		3-[[4-[3-플루오로-5-이소프로폭시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진	D	398.44	399.3
A-157		3-[[4-[2-플루오로-3-이소프로폭시-6-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진	D	398.44	399.3
A-158		3-[[4-[4-에틸-5-이소프로폭시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진	D	408.50	409.3

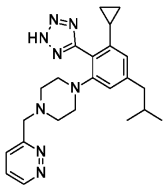
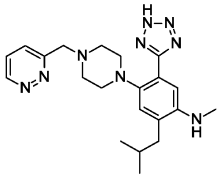
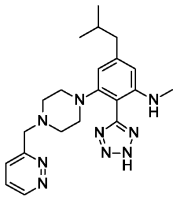
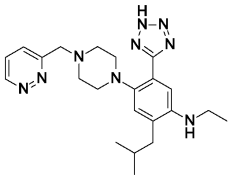
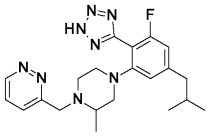
[2543]

A-159		3-[[4-[3-에틸-5-이소프로폭시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진	D	408.50	409.3
A-160		3-[[4-[4-시클로프로필-5-이소프로폭시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진	D	420.51	421.3
A-161		3-[[4-[3-시클로프로필-5-이소프로폭시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진	D	420.51	421.3
A-162		3-[[4-[4-에톡시-5-이소프로폭시-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진	D	424.50	425.3
A-163		3-[[4-[4-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진	D	396.46	397.2

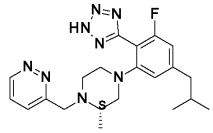
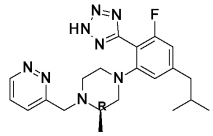
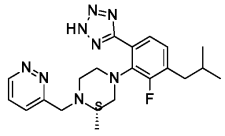
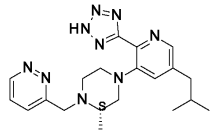
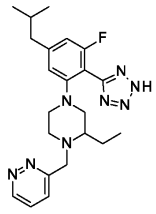
[2544]

A-164		3-[[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진	D	396.46	397.3
A-165		3-[[4-[2-플루오로-3-이소부틸-6-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진	D	396.46	397.2
A-166		3-[[4-[5-이소부틸-4-메틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진	D	392.50	393.3
A-167		3-[[4-[5-이소부틸-3-메틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진	D	392.50	393.2
A-168		3-[[4-[3-에틸-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진	D	406.53	407.2

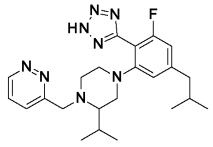
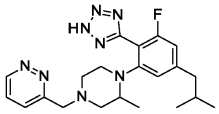
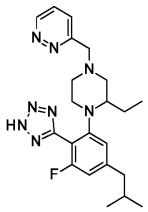
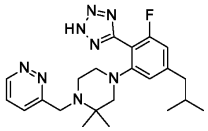
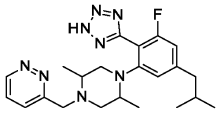
[2545]

A-169		3-[[4-[3-시클로프로필-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진	D	418.54	419.2
A-170		2-이소부틸-N-메틸-4-[4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일]-5-(2H-테트라졸-5-일)아닐린	D	407.52	408.2
A-171		5-이소부틸-N-메틸-3-[4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일]-2-(2H-테트라졸-5-일)아닐린	D	407.52	408.2
A-172		N-에틸-2-이소부틸-4-[4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일]-5-(2H-테트라졸-5-일)아닐린	D	421.54	422.3
A-173		3-[[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-피페라진-1-일]메틸]피리다진	G	410.49	411.2

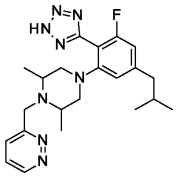
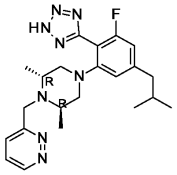
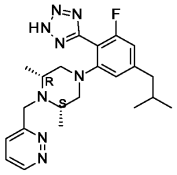
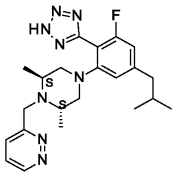
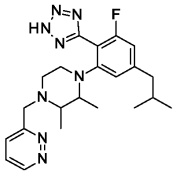
[2546]

A-174		3-[[(2S)-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-피페라진-1-일]메틸]피리다진	G	410.49	411.3
A-175		3-[[(2R)-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-피페라진-1-일]메틸]피리다진	G	410.49	411.3
A-176		3-[[(2S)-4-[2-플루오로-3-이소부틸-6-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-피페라진-1-일]메틸]피리다진	G	410.49	411.2
A-177		3-[[(2S)-4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)-3-피리딜]-2-메틸-피페라진-1-일]메틸]피리다진	G	393.49	394.2
A-178		3-[[2-에틸-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진	G	424.52	425.3

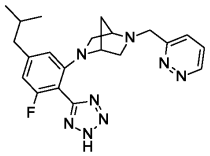
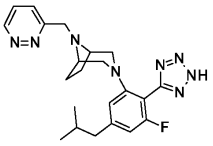
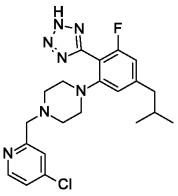
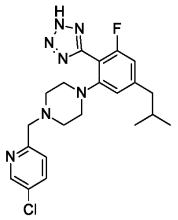
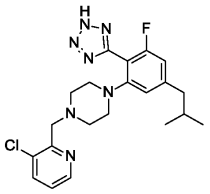
[2547]

A-179		3-[[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-이소프로필-피페라진-1-일]메틸]피리다진	G	438.54	439.2
A-180		3-[[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-3-메틸-피페라진-1-일]메틸]피리다진	E	410.49	411.3
A-181		3-[[3-에틸-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리다진	F	424.52	425.3
A-182		3-[[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2,2-디메틸-피페라진-1-일]메틸]피리다진	G	424.52	425.1
A-183		3-[[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2,5-디메틸-피페라진-1-일]메틸]피리다진	F	424.52	425.2

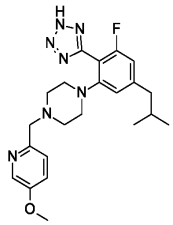
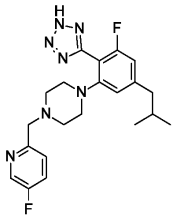
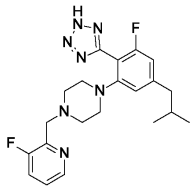
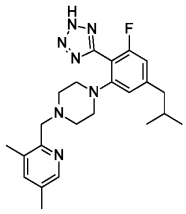
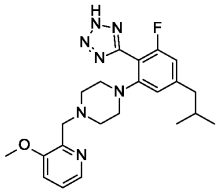
[2548]

A-184		3-[[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]메틸]피리다진	F	424.52	425.2
A-185		3-[[(2R,6R)-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]메틸]피리다진	G	424.52	425.2
A-186		3-[[(2S,6R)-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]메틸]피리다진	G	424.52	425.2
A-187		3-[[(2S,6S)-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]메틸]피리다진	G	424.52	425.2
A-188		3-[[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2,3-디메틸-피페라진-1-일]메틸]피리다진	E	424.52	425.2

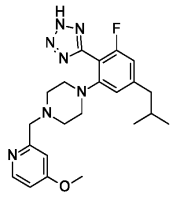
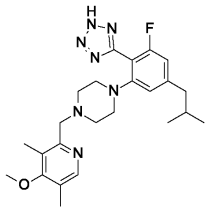
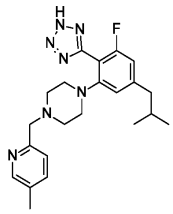
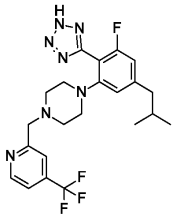
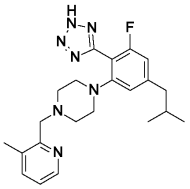
[2549]

A-189		2-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-5-(피리다진-3-일메틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄	E	408.48	409.2
A-190		3-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-8-(피리다진-3-일메틸)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄	F	422.50	423.0
A-191		1-[(4-클로로-2-피리딜)메틸]-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진	A	429.92	430.3 432.3
A-192		1-[(5-클로로-2-피리딜)메틸]-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진	A	429.92	430.3 432.3
A-193		1-[(3-클로로-2-피리딜)메틸]-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진	A	429.92	430.3 432.3

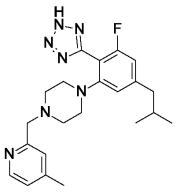
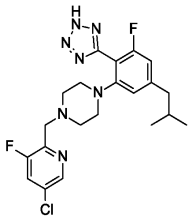
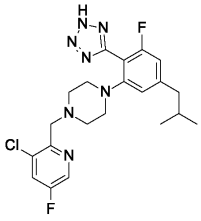
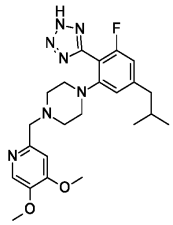
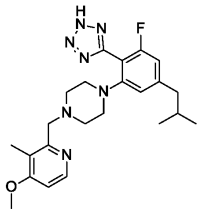
[2550]

A-194		1-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[(5-메톡시-2-피리딜)메틸]피페라진	A	425.50	426.3
A-195		1-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[(5-플루오로-2-피리딜)메틸]피페라진	A	413.47	414.3
A-196		1-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[(3-플루오로-2-피리딜)메틸]피페라진	A	413.47	414.3
A-197		1-[(3,5-디메틸-2-피리딜)메틸]-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진	A	423.53	424.4
A-198		1-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[(3-메톡시-2-피리딜)메틸]피페라진	A	425.50	426.3

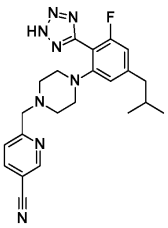
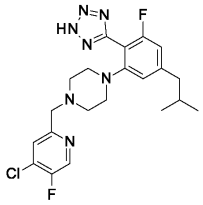
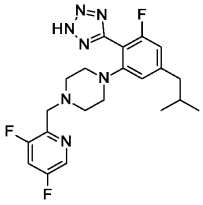
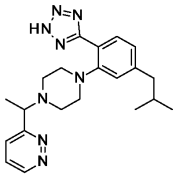
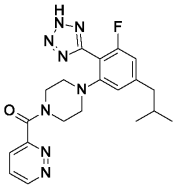
[2551]

A-199		1-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[(4-메톡시-2-피리딜)메틸]피페라진	A	425.50	426.3
A-200		1-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[(4-메톡시-3,5-디메틸-2-피리딜)메틸]피페라진	A	453.56	454.3
A-201		1-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[(5-메틸-2-피리딜)메틸]피페라진	A	409.50	410.3
A-202		1-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[[4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]피페라진	A	463.47	464.2
A-203		1-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[(3-메틸-2-피리딜)메틸]피페라진	A	409.50	410.3

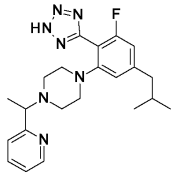
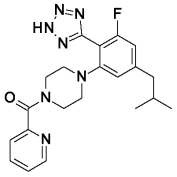
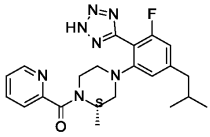
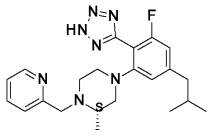
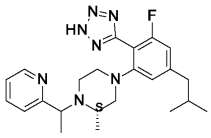
[2552]

A-204		1-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[(4-메틸-2-피리딜)메틸]피페라진	A	409.50	410.3
A-205		1-[(5-클로로-3-플루오로-2-피리딜)메틸]-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진	A	447.91	448.2 450.2
A-206		1-[(3-클로로-5-플루오로-2-피리딜)메틸]-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진	A	447.91	448.2 450.2
A-207		1-[(4,5-디메톡시-2-피리딜)메틸]-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진	A	455.53	456.3
A-208		1-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[(4-메톡시-3-메틸-2-피리딜)메틸]피페라진	A	439.53	440.3

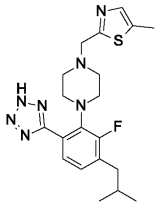
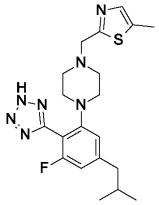
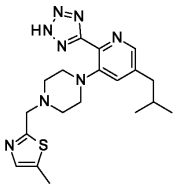
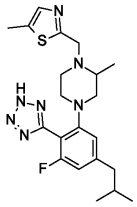
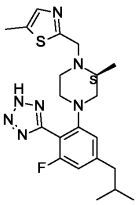
[2553]

A-209		6-[[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]피리딘-3-카르보니트릴	X	420.49	421.2
A-210		1-[(4-클로로-5-플루오로-2-피리딜)메틸]-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진	A	447.91	448.1 450.1
A-211		1-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진	A	431.46	432.1
A-212		3-[1-[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]에틸]피리다진	U	392.50	393.2
A-213		[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]-피리다진-3-일-메타논	X	410.45	411.3

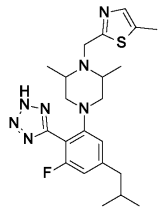
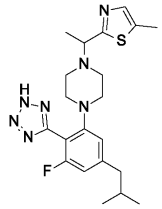
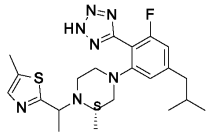
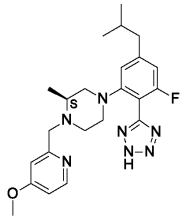
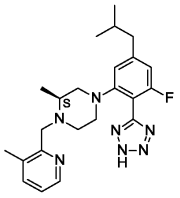
[2554]

A-214		1-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-[1-(2-피리딜)에틸]피페라진	A	409.50	410.2
A-215		[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]-(2-피리딜)메타논	상기 기재 됨	409.46	410.2
A-216		[(2S)-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-피페라진-1-일]-(2-피리딜)메타논	상기 기재 됨	423.49	424.1
A-217		(2S)-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-1-(2-피리딜메틸)피페라진	AC	409.50	410.2
A-218		(2S)-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-1-[1-(2-피리딜)에틸]피페라진	AC	423.53	424.1

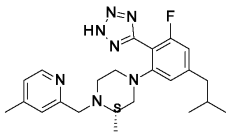
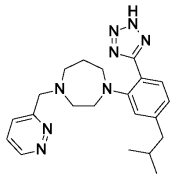
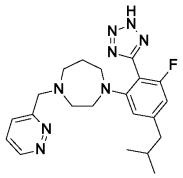
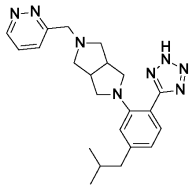
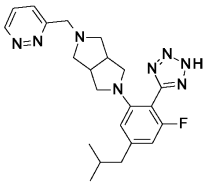
[2555]

A-219		2-[[4-[2-플루오로-3-이소부틸-6-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-5-메틸-티아졸	AB	415.53	416.3
A-220		2-[[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]메틸]-5-메틸-티아졸	AB	415.53	416.3
A-221		2-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)-3-피리딜]피페라진-1-일]메틸]-5-메틸-티아졸	AB	398.53	399.2
A-222		2-[[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-피페라진-1-일]메틸]-5-메틸-티아졸	AC	429.56	430.3
A-223		2-[[(2S)-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-피페라진-1-일]메틸]-5-메틸-티아졸	AC	429.55	430.3

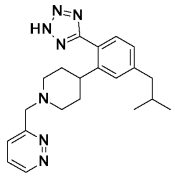
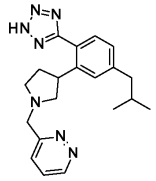
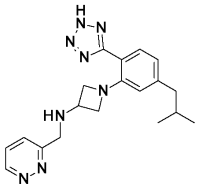
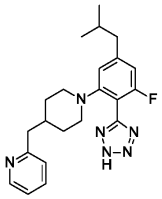
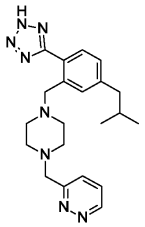
[2556]

A-224		2-[[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]메틸]-5-메틸-티아졸	AD	443.58	444.3
A-225		2-[1-[4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피페라진-1-일]에틸]-5-메틸-티아졸	AB	429.56	430.3
A-226		2-[1-[(2S)-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-피페라진-1-일]에틸]-5-메틸-티아졸	AC	443.58	444.3
A-227		(2S)-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-1-[(4-메톡시-2-피리딜)메틸]-2-메틸-피페라진	AC	439.53	440.1
A-228		(2S)-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-1-[(3-메틸-2-피리딜)메틸]피페라진	AC	423.53	424.2

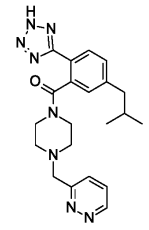
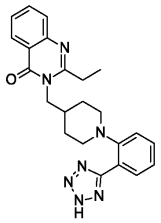
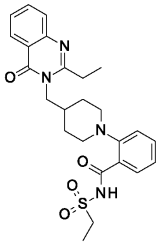
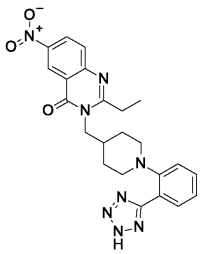
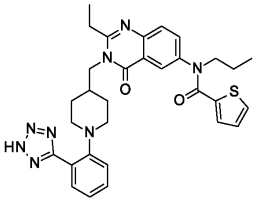
[2557]

A-229		(2S)-4-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-1-[(4-메틸-2-피리딜)메틸]피페라진	AC	423.53	424.2
A-230		1-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-(피리다진-3-일메틸)-1,4-디아제판	D	392.50	393.2
A-231		1-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-(피리다진-3-일메틸)-1,4-디아제판	G	410.49	411.2
A-232		5-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-(피리다진-3-일메틸)-1,3,3a,4,6,6a-헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤	D	404.51	405.2
A-233		5-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-(피리다진-3-일메틸)-1,3,3a,4,6,6a-헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤	G	422.50	423.2

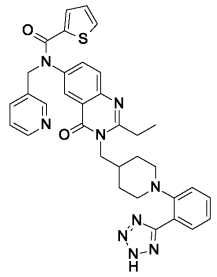
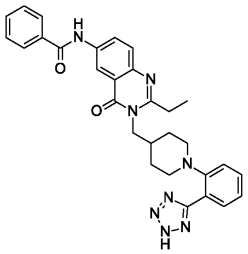
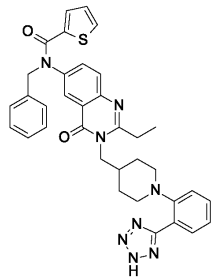
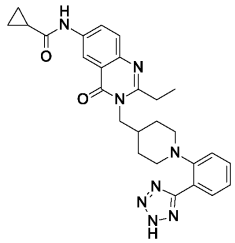
[2558]

A-234		3-[[4-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-1-피페리딜]메틸]피리다진	D	377.49	378.1
A-235		3-[[3-[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]피롤리딘-1-일]메틸]피리다진	D	363.46	364.1
A-236		1-(5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-N-(피리다진-3-일메틸)아제티딘-3-아민	W	364.45	365.2
A-237		2-((1-(3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피리딘	AB	394.49	395.2
A-238		3-[[4-[[5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]메틸]피페라진-1-일]메틸]피리다진	D	392.50	393.3

[2559]

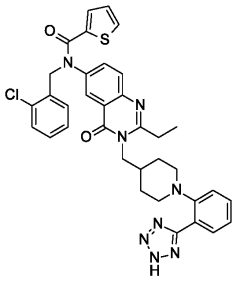
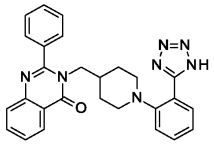
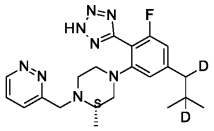
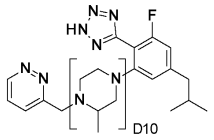
A-239		(5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐)(4-(피리다진-3-일메틸)피페라진-1-일)메타논	상기 기재됨	406.48	407.3
A-240		2-에틸-3-[[1-[2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-피페리딜]메틸]퀴나졸린-4-온	AE	415.49	416.2
A-241		2-[4-[(2-에틸-4-옥소-퀴나졸린-3-일)메틸]-1-피페리딜]-N-에틸술포닐-벤즈아미드	AE	482.60	483.2
A-242		2-에틸-6-니트로-3-[[1-[2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-피페리딜]메틸]퀴나졸린-4-온	AF	460.49	461.2
A-243		N-[2-에틸-4-옥소-3-[[1-[2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-피페리딜]메틸]퀴나졸린-6-일]-N-프로필-	AF	582.72	583.3

[2560]

		티오펜-2- 카르복스아미드			
A-244		N-[2-에틸-4-옥소-3-[[1-[2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4- 피페리딜]메틸]퀴나졸린-6-일]-N-(3- 피리딜메틸)티오펜-2- 카르복스아미드	AF	631.75	632.3
A-245		N-[2-에틸-4-옥소-3-[[1-[2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4- 피페리딜]메틸]퀴나졸린-6-일]벤즈아미드	AF	534.61	353.3
A-246		N-벤질-N-[2-에틸-4-옥소-3-[[1-[2-(2H- 테트라졸-5-일)페닐]-4- 피페리딜]메틸]퀴나졸린-6-일]티오펜-2- 카르복스아미드	AF	630.76	631.4
A-247		N-[2-에틸-4-옥소-3-[[1-[2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4- 피페리딜]메틸]퀴나졸린-6- 일]시클로프로판카르 복스아미드	AF	498.58	499.3

[2561]

[2562]

A-248		N-[(2-클로로페닐)메틸]-N-[2-에틸-4-옥소-3-[[1-[2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-피페리딜]메틸]퀴나졸린-6-일]티오펜-2-카르복스아미드	AF	665.21	665.3 667.3
A-249		2-페닐-3-[[1-[2-(1H-테트라졸-5-일)페닐]-4-피페리딜]메틸]퀴나졸린-4-온	AG	463.53	464.2
A-250		3-[[(2S)-4-[5-(1,2-디듀테리오-2-메틸-프로필)-3-플루오로-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸-피페라진-1-일]메틸]피리다진	G	412.50	413.4
A-251		2,2,3,3,5,6,6-헵타듀테리오-1-[3-플루오로-5-이소부틸-2-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-4-(피리다진-3-일메틸)-5-(트리듀테리오메틸)피페라진	E	420.55	421.0

[2563] 표 2:

화합물 번호	**(δ) NMR** 데이터
A-01	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 7.79-7.49 (2H, m, ArH), 7.48-7.40 (4H, m, ArH), 7.26 (1H, t, ArH), 7.06 (1H, t, ArH), 3.90 (2H, m, CH_2), 3.58 (4H, s, CH_2), 2.65 (4H, s, CH_2).
A-02	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 7.83 (1H, d, ArH), 7.77 (1H, d, ArH), 7.52 (2H, t, ArH), 7.46 (1H, d, ArH), 7.37 (1H, d, ArH), 7.27 (1H, t, ArH), 7.08 (1H, t, ArH), 4.03 (2H, s, CH_2), 3.69 (4H, s, CH_2), 3.39 (2H, t, CH_2), 2.85 (4H, s, CH_2), 1.23 (3H, t, CH_3).
A-03	^{1}H NMR δ (ppm) ($CHCl_3$-d): 8.32 (1H, d, ArH), 7.63-7.57 (3H, m, ArH), 7.52 (1H, t, ArH), 7.42 (1H, d, ArH), 7.33 (1H, t, ArH), 7.13 (1H, t, ArH), 3.85 (4H, br. s, CH_2), 3.83 (2H, s, NCH_2), 2.91 (4H, br. s, CH_2).
A-04	^{1}H NMR δ (ppm) ($CHCl_3$-d): 14.79 (1H, s, NH), 8.27 (1H, dd, ArH), 7.99 (1H, d, ArH), 7.88 (1H, d, ArH), 7.59 (1H, t, ArH), 7.48-7.44 (2H, m, ArH), 7.37 (2H, t, ArH), 4.08 (2H, s, CH_2), 3.55 (2H, q, CH_2), 3.15 (4H, s, CH_2), 2.97 (4H, s, CH_2), 1.41 (3H, t, CH_3).
A-05	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 8.03 (1H, d, ArH), 7.91 (1H, d, ArH), 7.61 (1H, d, ArH), 7.51-7.44 (2H, m, ArH), 7.38 (1H, t, ArH), 7.27 (1H, d, ArH), 7.18 (1H, t, ArH), 3.96 (2H, s, NCH_2), 2.79 (4H, br. s, CH_2), 2.61 (4H, br. s, CH_2).
A-06	^{1}H NMR δ (ppm) ($CHCl_3$-d): 8.41 (1H, d, ArH), 7.99 (1H, d, ArH), 7.86 (1H, d, ArH), 7.52-7.42 (2H, m, ArH), 7.39-7.34 (3H, m, ArH), 3.18 (2H, ~d, CH_2), 3.11-3.06 (2H, m, CH_2), 2.90 (2H, ~t, CH_2), 2.36-2.18 (1H, m, CH), 2.07 (2H, ~d, CH_2), 1.68 (2H, ~q, CH_2).
A-07	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.68 (1H, d, ArH), 8.23-8.20 (1H, m, ArH), 8.11 (1H, d, ArH), 7.63-7.54 (4H, m, ArH), 4.35 (2H, s, CH_2), 4.03 (4H, ~t, CH_2), 3.37 (4H, ~t, CH_2).
A-08	^{1}H NMR δ (ppm) ($CHCl_3$-d): 8.25 (1H, d, ArH), 7.75 (1H, d, ArH), 7.61-7.58 (2H, m, ArH), 7.38-7.26 (3H, m, ArH), 4.08 (2H, q, OCH_2), 3.94 (2H, s, NCH_2), 3.91 (3H, s, NCH_3), 3.05-3.03 (4H, m, CH_2), 2.78 (4H, br. s, CH_2), 1.14 (3H, t, CH_3).

[2564]

A-09	^{1}H NMR δ (ppm) ($CHCl_3$-d): 8.25 (1H, d, ArH), 7.75 (1H, d, ArH), 7.61-7.58 (2H, m, ArH), 7.38-7.36 (1H, m, ArH), 7.32-7.25 (2H, m, ArH), 4.02 (2H, t, OCH_2), 3.95 (2H, s, NCH_2), 3.91 (3H, s, NCH_3), 3.05-3.03 (4H, m, CH_2), 2.79 (4H, br. s, CH_2), 1.47-1.41 (2H, m, CH_2), 1.24-1.15 (2H, m, CH_2), 0.82 (3H, t, CH_3).
A-10	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 10.0 (1H, s, NH), 8.07 (1H, d, ArH), 7.78 (1H, s, ArH), 7.60 (1H, d, ArH), 7.56-7.50 (2H, m, ArH), 7.23-7.12 (2H, m, ArH), 6.52-6.49 (1H, m, NH), 3.86 (5H, s, NCH_2, NCH_3), 2.94-2.85 (6H, m, CH_2), 2.65 (4H, br. s, CH_2), 1.29-1.19 (2H, m, CH_2), 1.15-1.09 (2H, m, CH_2), 0.77-0.73 (3H, ~t, CH_3).
A-11	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 11.2 (1H, br. s, NH), 7.76 (1H, d, ArH), 7.57-7.50 (2H, m, ArH), 7.30 (1H, s, ArH), 7.21-7.19 (1H, m, ArH), 7.17-7.10 (2H, m, ArH), 3.89-3.86 (7H, m, NCH_2, NCH_3, OCH_2), 2.83 (4H, br. s, CH_2), 2.67 (4H, br. s, CH_2), 2.32 (3H, s, CH_3), 1.35-1.31 (2H, m, CH_2), 1.13-1.07 (2H, m, CH_2), 0.75 (3H, t, CH_3).
A-12	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 9.48 (1H, s, NH), 7.73 (1H, d, ArH), 7.57-7.50 (2H, m, ArH), 7.31 (1H, s, ArH), 7.23-7.19 (1H, m, ArH), 7.17-7.10 (2H, m, ArH), 6.54 (1H, t, NH), 3.86 (5H, s, NCH_2, NCH_3), 2.88 (2H, q, NCH_2), 2.82 (4H, br. s, CH_2), 2.65 (4H, br. s, CH_2), 2.31 (3H, s, CH_3), 1.24-1.19 (2H, m, CH_2), 1.15-1.10 (2H, m CH_2), 0.75 (3H, t, CH_3).
A-13	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 14.67 (1H, s, NH), 7.91 (1H, d, ArH), 7.63-7.51 (4H, m, ArH), 7.33 (1H, t, ArH), 7.22 (1H, t, ArH), 7.16 (1H, t, ArH), 3.86 (3H, s, NCH_3), 3.83 (2H, s, NCH_2), 3.48 (2H, q, CH_2), 3.02 (4H, d, CH_2), 2.69 (4H, br. s, CH_2), 1.26 (3H, t, CH_3).
A-14	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 14.57 (1H, br. s, NH), 7.91 (1H, d, ArH), 7.58-7.51 (2H, m, ArH), 7.22 (1H, t, ArH), 7.16 (1H, t, ArH), 7.00 (1H, d, ArH), 6.92-6.89 (1H, m, ArH), 4.78-4.75 (1H, m, CH), 3.87 (3H, s, NCH_3), 3.82 (2H, s, NCH_2), 3.49-3.44 (2H, m, CH_2), 3.01 (4H, br. s, CH_2), 2.69 (4H, br. s, CH_2), 1.26-1.20 (9H, m, CH_3).
A-15	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 7.60-7.53 (2H, m, ArH), 7.48 (2H, ~dd, ArH), 7.21-7.14 (4H, m, ArH), 3.80 (3H, s, CH_3), 3.77 (2H, s, CH_2), 3.31 (4H, br. s, CH_2), 2.71 (4H, s, CH_2).

[2565]

A-16	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 7.54 (1H, d, ArH), 7.49 (2H, ~d, ArH), 7.20 (1H, t, ArH), 7.14 (1H, t, ArH), 7.04 (1H, s, ArH), 6.98 (1H, d, ArH), 3.80 (3H, s, NCH_3), 3.78 (2H, s, NCH_2), 2.70 (4H, br. s, CH_2), 2.47 (4H, s, CH_2), 2.32 (3H, s, CH_3).
A-17	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 7.90 (1H, d, ArH), 7.64 (1H, d, ArH), 7.59 (2H, ~d, ArH), 7.52 (1H, s, ArH), 7.33-7.22 (2H, m, ArH), 3.90 (5H, s, NCH_3, NCH_2), 2.88 (4H, br. s, CH_2), 2.57 (4H, s, CH_2).
A-18	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 7.55 (2H, d, ArH), 7.50 (1H, d, ArH), 7.21-7.15 (5H, m, ArH), 6.43 (2H, d, CH), 3.82 (3H, s, NCH_3), 3.80 (2H, s, NCH_2), 2.74 (4H, s, CH_2), 2.48 (4H, br. s, CH_2), 1.85 (3H, ~d, CH_3).
A-19	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.60 (2H, d, ArH), 7.51 (1H, d, ArH), 7.31-7.26 (2H, m, ArH), 7.11 (1H, s, ArH), 7.05 (1H, d, ArH), 3.92 (3H, s, NCH_3), 3.90 (2H, s, NCH_2), 2.85 (4H, ~t, CH_2), 2.63 (6H, br. s, CH_2), 1.69-1.63 (2H, m, CH_2), 0.95 (3H, t, CH_3).
A-20	^{1}H NMR δ (ppm) ($CHCl_3$-d): 8.28 (1H, d, ArH), 7.77 (1H, d, ArH), 7.39-7.27 (3H, m, ArH), 7.16-7.12 (2H, m, ArH), 4.00 (2H, s, NCH_2), 3.92 (3H, s, NCH_3), 3.00 (4H, ~t, CH_2), 2.86 (4H, br. s, CH_2), 2.51 (2H, q, CH_2), 1.90-1.84 (1H, m, CH), 0.90 (6H, d, CH_3).
A-21	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 7.58-7.54 (2H, m, ArH), 7.49 (1H, d, ArH), 7.22-7.18 (1H, m, ArH), 7.16-7.12 (1H, m, ArH), 7.03 (2H, d, ArH), 6.28 (1H, s, CH), 3.80 (3H, s, NCH_3), 3.78 (2H, s, NCH_2), 2.71 (4H, ~t, CH_2), 2.50 (4H, br. s, CH_2), 1.87 (3H, s, CH_3), 1.84 (3H, s, CH_3).
A-22	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 7.56-7.53 (2H, m, ArH), 7.48 (1H, d, ArH), 7.20 (1H, t, ArH), 7.13 (1H, t, ArH), 6.75-6.72 (1H, m, ArH), 6.69 (1H, d, ArH), 3.80 (5H, s, NCH_3, NCH_2), 3.78 (3H, s, OCH_3), 2.70 (4H, br. s, CH_2), 2.47 (4H, s, CH_2).
A-23	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 7.54 (2H, d, ArH), 7.48 (1H, d, ArH), 7.20-12 (2H, m, ArH), 6.73-6.71 (1H, m, ArH), 6.66 (1H, d, ArH), 4.05 (2H, q, OCH_2), 3.80 (3H, s, NCH_3), 3.77 (2H, s, NCH_2), 2.68 (4H, ~t, CH_2), 2.47 (4H, br. s, CH_2), 1.30 (3H, t, CH_3).
A-24	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 7.55-7.47 (3H, m, ArH), 7.18 (1H, t, ArH), 7.14 (1H, t, ArH), 6.73-6.71 (1H, m, ArH), 6.63 (1H, d, ArH), 4.68

[2566]

	(1H, sept, CH), 3.80 (3H, s, NCH_3), 3.77 (2H, s, NCH_2), 2.69 (4H, s, CH_2), 2.47 (4H, br. s, CH_2), 1.24 (6H, d, CH_3).
A-25	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 7.55 (1H, d, ArH), 7.51 (1H, d, ArH), 7.45 (1H, d, ArH), 7.17-7.09 (2H, m, ArH), 6.73-6.70 (1H, m, ArH), 6.65 (1H, d, ArH), 4.68 (1H, sept, OCH), 3.73 (3H, s, NCH_3), 2.87 (2H, ~d, NCH_2), 2.80 (2H, d, CH_2), 2.56-2.52 (2H, m, CH_2), 1.93-1.92 (1H, m, CH), 1.66-1.63 (2H, m, CH_2), 1.50-1.44 (2H, m, CH_2), 1.26 (6H, d, CH_2).
A-26	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.19 (1H, d, ArH), 7.83-7.79 (1H, m, ArH), 7.69 (2H, t, ArH), 7.55-7.50 (2H, m, ArH), 7.33 (1H, d, ArH), 7.22 (1H, t, ArH), 3.64 (2H, s, CH_2), 2.93 (4H, ~t, CH_2), 2.71 (4H, br. s, CH_2).
A-27	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 8.09-8.06 (1H, m, ArH), 7.79-7.75 (1H, m, ArH), 7.61 (1H, d, ArH), 7.60-7.45 (2H, m, ArH), 7.06 (1H, s, ArH), 6.98 (1H, d, ArH), 5.72 (1H, s, NH), 3.45 (2H, s, NCH_2), 2.74 (4H, br. s, CH_2), 2.57 (4H, s, CH_2), 2.33 (3H, s, CH_3).
A-28	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 11.91 (1H, br. s, NH), 8.07 (1H, d, ArH), 7.77 (1H, ~t, ArH), 7.61 (1H, d, ArH), 7.46 (2H, ~dd, ArH), 6.94 (1H, s, ArH), 6.81 (1H, d, ArH), 3.45 (2H, s, NCH_2), 2.74 (4H, ~t, CH_2), 2.56 (4H, br. s, CH_2), 1.97-1.92 (1H, m, CH), 1.00-0.94 (2H, m, CH_2), 0.75-0.71 (2H, m, CH_2).
A-29	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 8.08-8.06 (1H, m, ArH), 7.81-7.75 (2H, m, ArH), 7.62 (1H, d, ArH), 7.50-7.44 (3H, m, ArH), 3.48 (2H, s, NCH_2), 2.82 (4H, br. s, CH_2), 2.58 (4H, s, CH_2).
A-30	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 8.08 (1H, d, ArH), 7.77 (1H, ~t, ArH), 7.64-7.57 (2H, m, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.04 (2H, d, ArH), 6.30 (1H, s, CH), 3.46 (2H, s, NCH_2), 2.76 (4H, s, CH_2), 2.58 (4H, s, CH_2), 1.88 (3H, s, CH_3), 1.86 (3H, s, CH_3).
A-31	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 8.07 (1H, d, ArH), 7.78 (1H, ~t, ArH), 7.63 (1H, d, ArH), 7.53-7.46 (2H, m, ArH), 7.02 (1H, s, ArH), 6.97 (1H, d, ArH), 3.46 (2H, s, NCH_2), 2.75 (4H, s, CH_2), 2.57 (4H, s, CH_2), 2.48 (2H, br. s, CH_2), 1.89-1.82 (1H, m, CH), 0.86 (6H, d, CH_3).
A-32	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 8.07 (1H, d, ArH), 7.79-7.75 (1H, m, ArH), 7.62 (1H, d, ArH), 7.53 (1H, d, ArH), 7.47 (1H, t, ArH), 6.74-6.71

[2567]

	(1H, m, ArH), 6.65 (1H, d, ArH), 4.72-4.66 (1H, m, OCH), 3.44 (2H, s, NCH_2), 2.72 (4H, s, CH_2), 2.56 (4H, s, CH_2), 1.25 (6H, d, CH_3).
A-33	^{1}H NMR δ (ppm) ($CHCl_3$-d): 14.79 (1H, s, NH), 8.16 (1H, d, ArH), 7.99 (1H, d, ArH), 7.87 (1H, d, ArH), 7.48-7.37 (3H, m, ArH), 7.22-7.18 (1H, m, ArH), 4.07 (2H, s, NCH_2), 3.53 (2H, q, CH_2), 3.13 (4H, ~t, CH_2), 2.96 (4H, br. s, CH_2), 2.71 (2H, q, CH_2), 1.39 (3H, t, CH_3), 1.26 (3H, t, CH_3).
A-34	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 14.70 (1H, s, NH), 8.05 (1H, d, ArH), 7.93-7.86 (2H, m, ArH), 7.47-7.39 (3H, m, ArH), 7.24 (1H, d, ArH), 4.01 (2H, s, NCH_2), 3.44 (2H, q, CH_2), 3.09 (4H, d, CH_2), 2.95 (1H, br. s, CH), 2.80 (4H, br. s, CH_2), 1.20 (9H, br. s, CH_3).
A-35	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 14.76 (1H, s, NH), 8.06 (1H, d, ArH), 7.93 (1H, d, ArH), 7.83 (1H, d, ArH), 7.46 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 7.33 (1H, s, ArH), 7.02 (1H, d, ArH), 4.02 (2H, s, NCH_2), 3.45 (2H, q, CH_2), 3.08 (4H, ~t, CH_2), 2.81 (4H, br. s, CH_2), 2.03-1.99 (1H, m, CH), 1.23 (3H, t, CH_3), 1.06-1.01 (2H, m, CH_2), 0.83-0.79 (2H, m, CH_2).
A-36	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 14.74 (1H, br. s, NH), 8.05 (1H, d, ArH), 7.92 (1H, d, ArH), 7.86 (1H, d, ArH), 7.48-7.38 (3H, m, ArH), 7.15 (1H, d, ArH), 4.01 (2H, s, NCH_2), 3.45 (2H, q, CH_2), 3.08 (4H, s, CH_2), 2.80 (4H, br. s, CH_2), 2.51 (2H, d, CH_2), 1.89-1.84 (1H, m, CH), 1.23 (3H, t, CH_3), 0.84 (6H, d, CH_3).
A-37	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 14.38 (1H, br.s, NH), 8.05 (1H, d, ArH), 7.92 (2H, t, ArH), 7.47 (1H, t, ArH), 7.39 (1H, t, ArH), 7.08 (1H, s, ArH), 6.91 (1H, d, ArH), 4.01 (2H, s, NCH_2), 3.84 (3H, s, OCH_3), 3.44 (2H, q, CH_2), 3.07 (4H, s, CH_2), 2.80 (4H, br. s, CH_2), 1.22 (3H, t, CH_3).
A-38	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 14.41 (1H, s, NH), 8.06 (1H, d, ArH), 7.92 (2H, t, ArH), 7.47 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 7.07 (1H, d, ArH), 6.93-6.90 (1H, m, ArH), 4.13 (2H, q, OCH_2), 4.02 (2H, s, NCH_2), 3.46 (2H, q, CH_2), 3.07 (4H, d, CH_2), 2.80 (4H, br. s, CH_2), 1.33 (3H, t, CH_3), 1.23 (3H, t, CH_3).
A-39	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 15.62 (1H, br. s, NH), 7.84 (1H, d, ArH), 7.77 (1H, d, ArH), 7.47 (1H, d, ArH), 7.29-7.25 (1H, m, ArH), 7.10-7.02 (2H, m, ArH), 6.93 (1H, d, ArH), 4.70 (1H, ~sept, CH), 3.91 (2H, s,

[2568]

	NCH_2), 3.67 (4H, s, CH_2), 3.40 (2H, q, CH_2), 2.78 (4H, s, CH_2), 1.28-1.21 (9H, m, CH_3).
A-40	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 14.16 (1H, br. s, NH), 8.05 (1H, d, ArH), 7.94-7.89 (2H, m, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 7.04 (1H, d, ArH), 6.92-6.89 (1H, m, ArH), 4.81-4.79 (1H, m, CH), 4.02 (2H, s, NCH_2), 3.47 (2H, q, CH_2), 3.07 (4H, ~t, CH_2), 2.81 (4H, s, CH_2), 1.28-1.22 (9H, m, CH_3).
A-41	^{1}H NMR δ (ppm) ($CHCl_3$-d): 14.32 (1H, s, NH), 8.20 (1H, d, ArH), 7.99 (1H, d, ArH), 7.87 (1H, d, ArH), 7.46 (1H, t, ArH), 7.37 (1H, t, ArH), 7.06 (1H, d, ArH), 7.00 (1H, s, ArH), 4.07 (2H, s, NCH_2), 3.79 (1H, s, OCH), 3.54 (2H, q, CH_2), 3.11 (4H, s, CH_2), 2.95 (4H, br. s, CH_2), 1.40 (3H, t, CH_3), 0.88-0.79 (4H, m, CH_2).
A-42	^{1}H NMR δ (ppm) ($CHCl_3$-d): 14.36 (1H, s, NH), 8.19 (1H, d, ArH), 7.99 (1H, d, ArH), 7.88 (1H, d, ArH), 7.47 (1H, t, ArH), 7.39 (1H, t, ArH), 6.90 (1H, d, ArH), 6.86-6.83 (1H, m, ArH), 4.08 (2H, s, NCH_2), 3.98 (2H, t, OCH_2), 3.54 (2H, q, CH_2), 3.14 (4H, ~t, CH_2), 2.96 (4H, br. s, CH_2), 1.86-1.81 (2H, m, CH_2), 1.40 (3H, t, CH_3), 1.06 (3H, t, CH_3).
A-43	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 14.46 (1H, s, NH), 8.06 (1H, d, ArH), 7.92 (2H, t, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 7.10 (1H, d, ArH), 6.94-6.91 (1H, m, ArH), 4.02 (2H, s, NCH_2), 3.85 (2H, d, OCH_2), 3.46 (2H, q, CH_2), 3.08 (4H, d, CH_2), 2.81 (4H, br. s, CH_2), 2.05-1.98 (1H, m, CH), 1.23 (3H, t, CH_3), 0.97 (6H, d, CH_3).
A-44	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 14.52 (1H, s, NH), 8.04 (1H, d, ArH), 7.92 (1H, d, ArH), 7.74 (1H, d, ArH), 7.45 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 6.66-6.53 (2H, m, ArH), 6.49 (1H, d, NH), 4.00 (2H, s, NCH_2), 3.41 (2H, q, CH_2), 3.11 (2H, q, CH_2), 3.00 (4H, ~t, CH_2), 2.78 (4H, br. s, CH_2), 1.20 (3H, d, CH_3), 1.14 (3H, d, CH_3).
A-45	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.63 (1H, d, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 7.18 (1H, s, ArH), 7.09 (1H, d, ArH), 4.03 (2H, s, NCH_2), 2.92 (4H, ~t, CH_2), 2.75-2.68 (6H, m, CH_2), 1.26 (3H, t, CH_3).
A-46	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.65 (1H, d, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 7.20 (1H, s, ArH),

[2569]

	7.13 (1H, d, ArH), 4.04 (2H, s, NCH_2), 2.99-2.93 (5H, m, CH, CH_2), 2.76 (4H, br. s, CH_2), 1.29 (6H, d, CH_3).
A-47	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.96 (1H, d, ArH), 7.91 (1H, d, ArH), 7.60 (1H, d, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 7.07 (1H, s, ArH), 6.90 (1H, d, ArH), 4.04 (2H, s, NCH_2), 2.92 (4H, ~t, CH_2), 2.76 (4H, br. s, CH_2), 2.01-1.96 (1H, m, CH), 1.07-1.03 (2H, m, CH2), 0.80-0.76 (2H, m, CH_2).
A-48	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.63 (1H, d, ArH), 7.48 (1H, ~td, ArH), 7.40 (1H, ~td, ArH), 7.13 (1H, s, ArH), 7.04 (1H, ~dd, ArH), 4.04 (2H, s, NCH_2), 2.92 (4H, ~t, CH_2), 2.76 (4H, br. s, CH_2), 2.55 (2H, d, CH_2), 1.94-1.90 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-49	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.66 (2H, t, ArH), 7.47 (1H, d, ArH), 7.31-7.26 (1H, m, ArH), 7.15 (1H, s, ArH), 7.11-7.07 (2H, m, ArH), 3.69 (4H, ~t, CH_2), 2.98 (4H, ~t, CH_2), 2.56 (2H, d, CH_2), 1.94-1.91 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-50	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.01 (1H, d, ArH), 7.70-7.68 (1H, m, ArH), 7.52 (1H, d, ArH), 7.34-7.30 (1H, m, ArH), 7.16-7.11 (3H, m, ArH), 4.72 (1H, ~sept, CH), 4.28 (2H, s, NCH_2), 3.92 (4H, ~t, CH_2), 3.35 (4H, ~t, CH_2), 1.35 (6H, d, CH_3).
A-51	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 8.03 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.54 (1H, d, ArH), 7.45 (1H, t, ArH), 7.38 (1H, t, ArH), 6.75-6.73 (1H, m, ArH), 6.69 (1H, d, ArH), 4.74-4.68 (1H, m, CH), 3.96 (2H, s, NCH_2), 2.75 (4H, ~t, CH_2), 2.62 (4H, s, CH_2), 1.27 (6H, d, CH_3).
A-52	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 8.02 (1H, d, ArH), 7.89 (1H, d, ArH), 7.57 (1H, d, ArH), 7.43 (1H, t, ArH), 7.37 (1H, t, ArH), 6.89 (1H, d, ArH), 6.83 (1H, s, ArH), 3.95 (2H, s, NCH_2), 3.95-3.91 (1H, m, CH), 2.76 (4H, ~t, CH_2), 2.62 (4H, br. s, CH_2), 0.79 (2H, br. s, CH_2), 0.66 (2H, br. s, CH_2).
A-53	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.64 (1H, d, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 6.82 (1H, s, ArH), 6.78 (1H, ~d, ArH), 4.03 (2H, s, NCH_2), 3.82 (2H, d, OCH_2), 2.90 (4H, ~t, CH_2), 2.75 (4H, br. s, CH_2), 2.10-2.05 (1H, m, CH), 1.05 (6H, d, CH_3).

[2570]

A-54	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.64 (1H, d, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 6.82 (1H, s, ArH), 6.76 (1H, ~d, ArH), 4.03 (2H, s, NCH_2), 3.89 (2H, d, OCH_2), 2.90 (4H, ~t, CH_2), 2.75 (4H, br. s, CH_2), 1.29-1.25 (1H, m, CH), 0.65-0.61 (2H, m, CH_2), 0.39-0.35 (2H, m, CH_2).
A-55	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.94 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.66 (1H, d, ArH), 7.47 (1H, t, ArH), 7.39 (1H, t, ArH), 6.88 (1H, s, ArH), 6.83 (1H, ~d, ArH), 6.19 (1H, ~tt, CH), 4.31 (2H, td, OCH_2), 4.03 (2H, s, NCH_2), 2.89 (4H, ~t, CH_2), 2.74 (4H, br. s, CH_2).
A-56	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.65 (1H, d, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 6.86 (1H, s, ArH), 6.80 (1H, ~d, ArH), 4.19 (2H, t, OCH_2), 4.05 (2H, s, NCH_2), 3.76 (2H, t, OCH_2), 3.42 (3H, s, OCH_3), 2.91 (4H, ~t, CH_2), 2.77 (4H, br. s, CH_2).
A-57	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.63 (1H, d, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 6.78-6.74 (2H, m, ArH), 4.03 (2H, s, NCH_2), 3.31-3.28 (1H, m, CH), 2.89 (4H, ~t, CH_2), 2.75 (4H, br. s, CH_2), 2.01-1.95 (2H, m, CH_2), 1.84-1.77 (4H, m, CH_2), 1.68-1.64 (2H, m, CH_2).
A-58	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.66 (1H, d, ArH), 7.46 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 6.88 (1H, s, ArH), 6.84 (1H, d, ArH), 4.90 (2H, br. s, OCH_2), 4.61 (2H, t, OCH_2), 4.28 (2H, d, OCH_2), 4.03 (2H, s, NCH_2), 3.49-3.42 (1H, m, CH), 2.90 (4H, ~t, CH_2), 2.75 (4H, br. s, CH_2).
A-59	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.54 (1H, d, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.42 (1H, t, ArH), 6.50 (1H, ~d, ArH), 6.41 (1H, ~d, ArH), 4.03 (2H, s, NCH_2), 3.17 (2H, q, NCH_2), 2.90 (4H, ~t, CH_2), 2.78 (4H, br. s, CH_2), 1.25 (3H, t, CH_3).
A-60	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.00 (2H, ~t, ArH), 7.56-7.44 (3H, m, ArH), 6.50 (1H, ~d, ArH), 6.46 (1H, d, ArH), 4.47 (2H, br. s, NCH_2), 3.68 (1H, ~sept, NCH_2), 3.21 (4H, br. s, CH_2), 3.06 (4H, br. s, CH_2), 1.23 (6H, d, CH_3).
A-61	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 8.20 (1H, d, ArH), 8.09 (1H, d, ArH), 7.60-7.52 (3H, m, ArH), 6.57 (1H, d, ArH), 6.52 (1H, s, ArH), 4.91 (2H,

[2571]

	s, NCH_2), 3.53 (4H, br. s, CH_2), 3.07 (4H, br. s, CH_2), 2.37 (2H, ~t, CH), 0.70 (2H, ~d, CH_2), 0.38 (2H, s, CH_2).
A-62	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.96 (1H, d, ArH), 7.91 (1H, d, ArH), 7.54 (1H, d, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 6.53 (1H, ~d, ArH), 6.44 (1H, ~d, ArH), 4.07 (2H, s, NCH_2), 3.01 (2H, d, NCH_2), 2.92 (4H, ~t, CH_2), 2.82 (4H, br. s, CH_2), 1.11-1.08 (1H, m, CH), 0.57-0.52 (2H, m, CH_2), 0.28-0.24 (2H, m, CH_2).
A-63	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.96 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.55 (1H, d, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 6.56 (1H, ~d, ArH), 6.46 (1H, ~d, ArH), 4.04 (2H, s, NCH_2), 3.59 (2H, t, NCH_2), 3.38 (3H, s, OCH_3), 3.34 (2H, t, OCH_2), 2.91 (4H, ~t, CH_2), 2.78 (4H, br. s, CH_2).
A-64	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.96 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.54 (1H, d, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 6.51 (1H, ~d, ArH), 6.43 (1H, d, ArH), 4.04 (2H, s, NCH_2), 3.83 (1H, ~quint, CH), 2.90 (4H, ~t, CH_2), 2.78 (4H, br. s, CH_2), 2.04-1.98 (2H, m, CH_2), 1.78-1.71 (2H, m, CH_2), 1.69-1.63 (2H, m, CH_2), 1.57-1.51 (2H, m, CH_2).
A-65	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.61 (1H, d, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 6.78-6.75 (2H, m, ArH), 4.04 (2H, s, NCH_2), 3.33 (4H, t, CH_2), 2.93 (4H, ~t, CH_2), 2.78 (4H, br. s, CH_2), 1.68 (6H, br. s, CH_2).
A-66	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.94 (1H, d, ArH), 7.89 (1H, d, ArH), 7.50 (1H, d, ArH), 7.47 (1H, t, ArH), 7.39 (1H, t, ArH), 6.74-6.72 (2H, m, ArH), 3.99 (2H, s, NCH_2), 3.38 (4H, ~t, CH_2), 2.95 (4H, ~t, CH_2), 2.90 (4H, ~t, CH_2), 2.70 (4H, br. s, CH_2), 2.62 (3H, s, CH_3).
A-67	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.63 (1H, d, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 6.80-6.77 (2H, m, ArH), 4.04 (2H, s, NCH_2), 3.83 (4H, t, CH_2), 3.30-3.26 (4H, m, CH_2), 2.93 (4H, ~t, CH_2), 2.77 (4H, br. s, CH_2),
A-68	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.53 (1H, d, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 6.46-6.32 (2H, m, ArH), 4.10-3.99 (1H, m, CH_2), 4.03 (2H, s, NCH_2), 3.76-3.55 (1H, m, CH_2), 3.25 (3H, s, CH_3), 2.90 (4H, ~t, CH_2), 2.88-2.81 (1H, m, CH_2), 2.77 (4H, br. s, CH_2), 2.42-2.17 (2H, m, CH_2), 1.79-1.76 (1H, m, CH_2).

[2572]

A-69	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.00 (1H, s, ArH), 7.63 (1H, d, ArH), 7.13 (1H, s, ArH), 7.06-7.04 (1H, m, ArH), 3.96 (3H, s, CH_3), 3.65 (2H, s, CH_2), 2.93 (4H, ~t, CH_2), 2.71 (4H, br. s, CH_2), 2.55 (2H, d, CH_2), 1.93-1.90 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-70	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.86 (1H, s, ArH), 7.89-7.86 (1H, m, ArH), 7.65 (1H, d, ArH), 7.59 (1H, d, ArH), 7.08 (1H, s, ArH), 7.03-7.01 (1H, m, ArH), 6.57 (1H, s, ArH), 3.86 (2H, s, CH_2), 3.00 (4H, ~t, CH_2), 2.91 (4H, br. s, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 2.45 (3H, s, CH_3), 1.94-1.88 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-71	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.84-7.83 (1H, m, ArH), 7.62 (1H, d, ArH), 7.27 (1H, d, ArH), 7.28-7.26 (2H, m, ArH), 7.14-7.09 (1H, m, ArH), 3.37 (2H, br. s, CH_2), 2.98 (4H, ~t, CH_2), 2.81 (4H, br. s, CH_2), 2.56 (2H, d, CH_2), 1.94-1.91 (1H, m, CH), 0.94 (6H, d, CH_3).
A-72	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.81 (1H, d, ArH), 7.51 (1H, d, ArH), 7.45 (1H, s, ArH), 7.18-7.16 (1H, m, ArH), 7.05 (1H, s, ArH), 6.96 (1H, d, ArH), 6.36 (1H, s, ArH), 3.48 (2H, s, CH_2), 2.76 (4H, br. s, CH_2), 2.53 (4H, br. s, CH_2), 2.42 (5H, br. s, CH_3, CH_2), 1.88-1.84 (1H, m, CH), 0.86 (6H, d, CH_3).
A-73	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.65 (1H, ~d, ArH), 7.59 (1H, d, ArH), 7.44 (1H, d, ArH), 7.08 (1H, s, ArH), 7.03 (1H, d, ArH), 6.91 (1H, d, ArH), 6.40 (1H, s, ArH), 3.80 (2H, s, CH_2), 3.00 (7H, ~t, CH_2), 2.92 (4H, br. s, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 1.93-1.90 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-74	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.05 (1H, d, ArH), 7.58 (1H, d, ArH), 7.05 (1H, s, ArH), 7.01 (1H, d, ArH), 6.39 (1H, d, ArH), 6.11 (1H, s, ArH), 4.34 (3H, s, CH_3), 3.80 (2H, s, CH_2), 2.99 (4H, ~d, CH_2), 2.93 (4H, br. s, CH_2), 2.53 (2H, d, CH_2), 1.93-1.89 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-75	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.60 (1H, d, ArH), 7.08 (1H, s, ArH), 7.03 (1H, d, ArH), 6.88 (1H, d, ArH), 6.30 (1H, s, ArH), 3.72 (2H, s, CH_2), 2.97 (4H, ~t, CH_2), 2.86 (4H, br. s, CH_2), 2.76 (3H, s, CH_3), 2.54 (2H, d, CH_2), 1.93-1.89 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-76	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.96 (1H, d, ArH), 7.91-7.86 (1H, m, ArH), 7.63 (1H, d, ArH), 7.51 (1H, d, ArH), 7.29-7.26 (1H, m, ArH), 7.00 (1H, s, ArH), 6.94 (1H, d, ArH), 6.52 (1H, s, ArH), 3.76 (2H, s, CH_2),

[2573]

	2.91 (4H, ~t, CH_2), 2.80 (4H, br. s, CH_2), 2.46 (2H, d, CH_2), 1.88-1.78 (1H, m, CH), 0.84 (6H, d, CH_3).
A-77	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.10 (1H, s, ArH), 7.75-7.68 (2H, m, ArH), 7.60 (1H, d, ArH), 7.53 (1H, d, ArH), 7.35 (1H, t, ArH), 6.97 (2H, ~t, ArH), 4.13 (2H, s, CH_2), 3.77 (3H, s, CH_3), 3.16 (4H, br. s, CH_2), 3.04 (4H, br. s, CH_2), 2.51 (2H, d, CH_2), 1.91-1.88 (1H, m, CH), 0.91 (6H, d, CH_3).
A-78	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.19 (1H, d, ArH), 7.83-7.78 (1H, m, ArH), 7.69 (1H, d, ArH), 7.61 (1H, d, ArH), 7.53 (1H, t, ArH), 7.09 (1H, s, ArH), 7.04-7.02 (1H, m, ArH), 3.86 (2H, s, CH_2), 3.75 (3H, s, CH_3), 2.91 (4H, ~t, CH_2), 2.79 (4H, br. s, CH_2), 2.53 (2H, d, CH_2), 1.91-1.88 (1H, m, CH), 0.91 (6H, d, CH_3).
A-79	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.91 (1H, d, ArH), 7.68 (1H, t, ArH), 7.58 (2H, t, ArH), 7.43 (1H, t, ArH), 7.05 (1H, s, ArH), 7.01 (1H, d, ArH), 4.33 (2H, s, CH_2), 3.74 (3H, s, CH_3), 3.29 (4H, br. s, CH_2), 3.09 (4H, ~t, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 1.95-1.88 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-80	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.57 (1H, d, ArH), 7.60-7.55 (3H, m, ArH), 7.45 (1H, ~t, ArH), 7.08-6.98 (3H, m, ArH), 4.00 (2H, s, CH_2), 2.85 (4H, br. s, CH_2), 2.63 (4H, br. s, CH_2), 2.51 (2H, d, CH_2), 1.90-1.86 (1H, m, CH), 0.90 (6H, d, CH_3).
A-81	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.86 (1H, d, ArH), 7.57-7.43 (3H, m, ArH), 7.22 (1H, t, ArH), 6.95 (2H, s, ArH), 4.37 (2H, s, CH_2), 4.08 (3H, s, CH_3), 3.07 (4H, br. s, CH_2), 2.97 (4H, br. s, CH_2), 2.49 (2H, d, CH_2), 1.89-1.86 (1H, m, CH), 0.90 (6H, d, CH_3).
A-82	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.61 (1H, d, ArH), 7.08 (1H, s, ArH), 7.03 (1H, d, ArH), 6.17 (1H, s, ArH), 3.71 (2H, s, CH_2), 2.89 (4H, ~t, CH_2), 2.69 (4H, br. s, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 2.41 (3H, s, CH_3), 1.92-1.89 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-83	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.52 (1H, d, ArH), 7.19 (1H, d, ArH), 7.04-6.96 (3H, m, ArH), 3.78 (3H, s, CH_3), 3.72 (2H, s, CH_2), 2.84 (4H, ~t, CH_2), 2.55-2.51 (6H, m, CH_2), 1.91-1.88 (1H, m, CH), 0.91 (6H, d, CH_3).

[2574]

A-84	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.62 (1H, d, ArH), 7.36 (1H, d, ArH), 7.09 (1H, s, ArH), 7.04 (1H, d, ArH), 6.23 (1H, d, ArH), 3.87 (3H, s, CH_3), 3.70 (2H, s, CH_2), 2.89 (4H, t, CH_2), 2.63 (4H, br. s, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 1.92-1.89 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-85	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.89 (1H, s, ArH), 8.18-8.15 (1H, m, ArH), 7.72 (1H, d, ArH), 7.62 (1H, d, ArH), 7.10 (1H, s, ArH), 7.05 (1H, d, ArH), 4.19 (2H, s, CH_2), 3.02 (8H, br. s, CH_2), 2.55 (2H, d, CH_2), 1.95-1.88 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-86	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.62 (1H, d, ArH), 7.10 (1H, s, ArH), 7.05-7.03 (1H, m, ArH), 3.74 (2H, s, CH_2), 2.89 (4H, ~t, CH_2), 2.71 (4H, br. s, CH_2), 2.58 (3H, s, CH_3), 2.54 (2H, d, CH_2), 1.93-1.89 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-87	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.54 (1H, d, ArH), 7.44 (1H, s, ArH), 7.00 (2H, ~t, ArH), 4.07 (2H, s, CH_2), 2.99 (8H, br. s, CH_2), 2.70 (3H, s, CH_3), 2.52 (2H, d, CH_2), 1.92-1.88 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-88	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.81 (1H, d, ArH), 7.57 (1H, d, ArH), 7.44 (1H, t, ArH), 7.04 (1H, s, ArH), 7.01 (2H, d, ArH), 4.20 (2H, s, CH_2), 3.03 (8H, br. s, CH_2), 2.53 (2H, d, CH_2), 1.93-1.89 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-89	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.61 (1H, d, ArH), 7.10 (1H, s, ArH), 7.05 (1H, d, ArH), 6.29 (1H, s, ArH), 3.85 (2H, s, CH_2), 2.91 (4H, t, CH_2), 2.72 (4H, br. s, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 2.27 (3H, s, CH_3),1.93-1.89 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-90	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.12-9.10 (1H, m, ArH), 7.87-7.84 (1H, m, ArH), 7.74-7.71 (1H, m, ArH), 7.61 (1H, d, ArH), 7.09 (1H, s, ArH), 7.04 (1H, d, ArH), 4.00 (2H, s, CH_2), 2.92 (4H, ~t, CH_2), 2.73 (4H, br. s, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 1.93-1.89 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-91	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.10 (1H, ~d, ArH), 7.87-7.84 (1H, m, ArH), 7.74-7.71 (1H, m, ArH), 7.57 (1H, d, ArH), 7.02 (1H, s, ArH), 6.89 (1H, ~dd, ArH), 3.99 (2H, s, CH_2), 2.90 (4H, ~t, CH_2), 2.71 (4H, br. s, CH_2), 1.99-1.94 (1H, m, CH), 1.06-1.01 (2H, m, CH_2), 0.78-0.73 (2H, m, CH_2).

[2575]

A-92	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.62 (1H, d, ArH), 7.10 (1H, s, ArH), 7.04 (1H, d, ArH), 3.85 (2H, s, CH_2), 2.86 (4H, t, CH_2), 2.67 (4H, br. s, CH_2), 2.54 (5H, br. s, CH_3, CH_2), 1.94-1.87 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-93	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.71 (1H, s, ArH), 8.60 (1H, d, ArH), 8.54 (1H, d, ArH), 7.61 (1H, d, ArH), 7.07 (1H, s, ArH), 7.02 (1H, d, ArH), 3.95 (2H, s, CH_2), 2.94 (4H, ~t, CH_2), 2.80 (4H, br. s, CH_2), 2.53 (2H, d, CH_2), 1.92-1.88 (1H, m, CH), 0.91 (6H, d, CH_3).
A-94	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.42 (1H, s, ArH), 7.62 (1 H, d, ArH), 7.08 (1H, s, ArH), 7.03 (1H, d, ArH), 3.78 (5H, s, CH_3, CH_2), 2.85 (4H, t, CH_2), 2.57 (4H, br. s, CH_2), 2.53 (2H, d, CH_2), 1.94-1.87 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-95	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.59 (1H, d, ArH), 7.07 (1H, s, ArH), 7.02 (1H, d, ArH), 6.37 (1H, s, ArH), 3.60 (2H, s, CH_2), 2.95 (4H, ~t, CH_2), 2.78 (4H, br. s, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 2.38 (3H, s, CH_3), 1.93-1.89 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-96	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.62 (1H, d, ArH), 7.11 (1H, s, ArH), 7.05 (1H, d, ArH), 3.90 (2H, s, CH_2), 2.88 (4H, t, CH_2), 2.70 (4H, br. s, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 2.37 (3H, s, CH_3),1.95-1.89 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-97	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.72 (1H, d, ArH), 7.62 (1H, dd, ArH), 7.56 (1H, d, ArH), 7.11 (1H, s, ArH), 7.04 (1H, d, ArH), 3.97 (2H, s, CH_2), 2.90 (4H, ~t, CH_2), 2.71 (4H, br. s, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 1.93-1.89 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-98	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.92 (1H, d, ArH), 7.61 (1H, d, ArH), 7.16 (1H, s, ArH), 7.09 (1H, s, ArH), 7.04 (1H, d, ArH), 3.80 (2H, s, CH_2), 2.88 (4H, t, CH_2), 2.67 (4H, br. s, CH_2), 2.53 (2H, d, CH_2), 1.92-1.89 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-99	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.66 (2H, s, ArH), 7.61 (1H, d, ArH), 7.09 (1H, s, ArH), 7.03 (1H, d, ArH), 3.68 (2H, s, CH_2), 2.90 (4H, ~t, CH_2), 2.67 (7H, br. s, CH_3, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 1.92-1.89 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-100	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.63 (1H, d, ArH), 7.12 (1H, s, ArH), 7.06-7.03 (1H, m, ArH), 6.18 (1H, s, ArH), 3.55 (2H, s, CH_2), 2.91 (4H, ~t,

[2576]

	CH_2), 2.67 (4H, br. s, CH_2), 2.55 (2H, d, CH_2), 2.27 (3H, s, CH_3), 1.93-1.90 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-101	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.59 (1H, d, ArH), 7.05-7.01 (2H, m, ArH), 3.59 (2H, s, CH_2), 2.92 (4H, ~t, CH_2), 2.75 (4H, br. s, CH_2), 2.53 (2H, d, CH_2), 2.39 (3H, s, CH_3), 2.26 (3H, s, CH_3), 1.91-1.88 (1H, m, CH), 0.91 (6H, d, CH_3).
A-102	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.61 (1H, d, ArH), 7.09 (1H, s, ArH), 7.04 (1H, d, ArH), 6.11 (1H, s, ArH), 3.74 (2H, s, CH_2), 2.91 (4H, ~t, CH_2), 2.73 (4H, br. s, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 2.12-2.07 (1H, m, CH), 1.92-1.89 (1H, m, CH), 1.11-1.07 (2H, m, CH_2), 0.91 (8H, d, CH_3, CH_2).
A-103	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.66 (2H, s, ArH), 7.61 (1H, d, ArH), 7.08 (1H, s, ArH), 7.03 (1H, d, ArH), 3.68 (2H, s, CH_2), 2.89 (4H, ~t, CH_2), 2.67 (7H, br. s, CH_3, CH_2), 2.53 (2H, d, CH_2), 1.92-1.88 (1H, m, CH), 0.91 (6H, d, CH_3).
A-104	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.61 (1H, d, ArH), 7.08 (1 H, s, ArH), 7.03 (1 H, d, ArH), 6.02 (1H, s, ArH), 3.78 (3H, s, CH_3), 3.65 (2H, s, CH_2), 2.89 (4H, t, CH_2), 2.65 (4H, br. s, CH_2), 2.53 (2H, d, CH_2), 2.16 (3H, s, CH_3), 1.92-1.88 (1H, m, CH), 0.91 (6H, d, CH_3).
A-105	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.95 (1H, s, ArH), 7.52 (1 H, d, ArH), 7.06.-6.96 (3H, m, ArH), 3.77 (3H, s, CH_3), 3.64 (2H, s, CH_2), 2.85 (4H, t, CH_2), 2.58 (4H, br. s, CH_2), 2.51 (2H, d, CH_2), 1.91-1.87 (1H, m, CH), 0.91 (6H, d, CH_3).
A-106	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 7.61 (1H, d, ArH), 7.36 (1H, d, ArH), 7.10 (1H, s, ArH), 7.04 (1H, d, ArH), 3.88 (2H, s, CH_2), 2.89 (4H, t, CH_2), 2.70 (4H, br. s, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 2.45 (3H, s, CH_3), 1.94-1.88 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-107	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 8.00 (1H, t, ArH), 7.82-7.77 (2H, m, ArH), 7.59 (1H, d, ArH), 7.07 (1H, s, ArH), 7.02 (1H, d, ArH), 3.96 (2H, s, CH_2), 2.95 (4H, br. s, CH_2), 2.81 (4H, br. s, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 1.94-1.87 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-108	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.24 (1H, s, ArH), 7.62 (1H, d, ArH), 7.10 (1H, s, ArH), 7.04 (1H, d, ArH), 3.84 (2H, s, CH_2), 2.89 (4H, ~t, CH_2),

[2577]

	2.71 (4H, br. s, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 1.92-1.89 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-109	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 7.69 (1H, s, ArH), 7.47 (1H, s, ArH), 7.26 (1H, s, ArH), 6.91 (2H, br. s, ArH), 4.06 (2H, s, CH_2), 3.74 (3H, s, CH_3), 3.10 (4H, br. s, CH_2), 2.99 (4H, br. s, CH_2), 2.49 (2H, d, CH_2), 1.91-1.87 (1H, m, CH), 0.91 (6H, d, CH_3).
A-110	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 7.61 (1H, d, ArH), 7.51 (1H, d, ArH), 6.98-6.95 (2H, m, ArH), 6.37 (1H, d, ArH), 4.10 (2H, s, CH_2), 3.89 (3H, s, CH_3), 3.10 (4H, br. s, CH_2), 3.00 (4H, ~d, CH_2), 2.51 (2H, d, CH_2), 1.91-1.88 (1H, m, CH), 0.91 (6H, d, CH_3).
A-111	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 8.82 (1H, s, ArH), 7.53 (1H, d, ArH), 6.98 (2H, d, ArH), 4.15 (2H, s, CH_2), 3.06 (4H, br. s, CH_2), 2.99 (4H, br. s, CH_2), 2.53 (3H, s, CH_3), 2.51 (2H, d, CH_2), 1.91-1.88 (1H, m, CH), 0.91 (6H, d, CH_3).
A-112	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 8.98 (1H, d, ArH), 7.68 (1H, s, ArH), 7.61 (1H, d, ArH), 7.08 (1H, s, ArH), 7.03 (1H, d, ArH), 3.96 (2H, s, CH_2), 2.92 (4H, ~t, CH_2), 2.73 (4H, br. s, CH_2), 2.53 (2H, d, CH_2), 2.41 (3H, s, CH_3), 1.92-1.89 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-113	^{1}H NMR δ (ppm) ($CHCl_3$-d): 8.24 (1H, d, ArH), 7.61 (1H, br. s, ArH), 7.34 (1H, d, ArH), 7.15 (1H, s, ArH), 7.12 (1H, d, ArH), 4.02 (2H, s, CH_2), 3.02 (4H, br. s, CH_2), 2.85 (4H, br. s, CH_2), 2.69 (3H, s, CH_3), 2.51 (2H, d, CH_2), 1.90-1.84 (1H, m, CH), 0.90 (6H, d, CH_3).
A-114	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 7.48 (1H, d, ArH), 7.20 (1H, s, ArH), 6.96 (1H, s, ArH), 6.94 (1H, s, ArH), 3.73 (3H, s, CH_3), 3.60 (2H, s, CH_2), 2.82 (4H, ~t, CH_2), 2.53-2.45 (9H, m, CH_3, CH_2), 1.92-1.85 (1H, m, CH), 0.95 (6H, d, CH_3).
A-115	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 7.68 (1H, d, ArH), 7.60 (1H, d, ArH), 7.18 (1H, d, ArH), 7.07 (1H, s, ArH), 7.02 (1H, d, ArH), 4.07 (3H, s, CH_3), 3.92 (2H, s, CH_2), 2.91 (4H, ~t, CH_2), 2.73 (4H, br. s, CH_2), 2.53 (2H, d, CH_2), 1.93-1.87 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-116	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 7.94 (1H, d, ArH), 7.89 (1H, d, ArH), 7.47 (1H, t, ArH), 7.39 (1H, t, ArH), 6.62-6.55 (2H, m, ArH), 3.98 (2H, s, NCH_2), 3.85 (3H, s, OCH_3), 2.86 (4H, ~t, CH_2), 2.60 (4H, br. s, CH_2).

[2578]

A-117	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.53-7.45 (2H, m, ArH), 7.42 (1H, t, ArH), 7.05 (1H, d, ArH), 4.06 (2H, s, NCH_2), 3.97 (3H, s, OCH_3), 2.94 (4H, ~t, CH_2), 2.78 (4H, br. s, CH_2).
A-118	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 7.94 (1H, d, ArH), 7.89 (1H, d, ArH), 7.47 (1H, t, ArH), 7.39 (1H, t, ArH), 6.59-6.52 (2H, m, ArH), 4.67 (1H, ~sept, CH), 3.99 (2H, s, NCH_2), 2.86 (4H, ~t, CH_2), 2.61 (4H, br. s, CH_2), 1.33 (6H, d, CH_3).
A-119	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.54 (1H, s, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 6.87 (1H, s, ArH), 4.76 (1H, ~sept, CH), 4.04 (2H, s, NCH_2), 2.93 (4H, ~t, CH_2), 2.78 (4H, br. s, CH_2), 2.60 (2H, q, CH_2), 1.37 (6H, d, CH_3), 1.17 (3H, t, CH_3).
A-120	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.89 (1H, d, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 6.66 (1H, s, ArH), 6.63 (1H, s, ArH), 4.69 (1H, ~sept, CH), 3.97 (2H, s, NCH_2), 2.83 (4H, ~t, CH_2), 2.52 (4H, br. s, CH_2), 2.43 (2H, q, CH_2), 1.33 (6H, d, CH_3), 1.00 (3H, t, CH_3).
A-121	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.47 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 7.24 (1H, s, ArH), 6.87 (1H, s, ArH), 4.75 (1H, ~sept, OCH), 4.04 (2H, s, NCH_2), 2.92 (4H, ~t, CH_2), 2.78 (4H, br. s, CH_2), 2.14-2.06 (1H, m, CH), 1.39 (6H, d, CH_3), 0.93-0.86 (2H, m, CH_2), 0.66-0.58 (2H, m, CH_2).
A-122	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 7.94 (1H, d, ArH), 7.88 (1H, d, ArH), 7.47 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 6.61 (1H, s, ArH), 6.33 (1H, s, ArH), 4.66 (1H, ~sept, CH), 3.92 (2H, s, NCH_2), 2.84 (4H, ~t, CH_2), 2.48 (4H, br. s, CH_2), 1.71-1.63 (1H, m, CH), 1.31 (6H, d, CH_3), 0.76-0.70 (2H, m, CH_2), 0.57-0.52 (2H, m, CH_2).
A-123	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.47 (1H, t, ArH), 7.43-7.39 (2H, m, ArH), 7.00 (1H, s, ArH), 4.71 (1H, ~sept, OCH), 4.09 (2H, q, OCH_2), 4.06 (2H, s, NCH_2), 2.95 (4H, ~t, CH_2), 2.81 (4H, br. s, CH_2), 1.40 (3H, t, CH_3) , 1.35 (6H, d, CH_3).
A-124	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.52-7.36 (3H, m, ArH), 6.89 (1H, d, ArH), 4.06 (2H, s, NCH_2), 2.90 (4H, ~t, CH_2), 2.78 (4H, br. s, CH_2), 2.17-2.09 (1H, m, CH), 1.11-1.04 (2H, m, CH_2) , 0.90-0.83 (2H, m, CH_2).

[2579]

A-125	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 6.82 (1H, s, ArH), 6.63 (1H, d, ArH), 4.00 (2H, s, NCH_2), 2.88 (4H, ~t, CH_2), 2.61 (4H, br. s, CH_2), 2.02-1.96 (1H, m, CH), 1.09-1.04 (2H, m, CH_2) , 0.81-0.76 (2H, m, CH_2).
A-126	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.89 (1 H, d, ArH), 7.54 (1H, s, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 6.92 (1H, s, ArH), 4.03 (2H, s, NCH_2), 2.91 (4H, ~t, CH_2), 2.76 (4H, br. s, CH_2), 2.42 (3H, s, CH_3), 2.01-1.92 (1H, m, CH), 1.05-1.00 (2H, m, CH_2), 0.73-0.68 (2H, m, CH_2).
A-127	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.94 (1H, d, ArH), 7.88 (1 H, d, ArH), 7.47 (1H, t, ArH), 7.39 (1H, t, ArH), 6.84 (1H, s, ArH), 6.77 (1H, s, ArH), 3.93 (2H, s, NCH_2), 2.82 (4H, ~t, CH_2), 2.50 (4H, br. s, CH_2), 2.09 (3H, s, CH_3), 1.95-1.90 (1H, m, CH), 1.03-0.98 (2H, m, CH_2), 0.74-0.73 (2H, m, CH_2).
A-128	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.94 (1H, d, ArH), 7.89 (1 H, d, ArH), 7.47 (1H, t, ArH), 7.39 (1H, t, ArH), 6.84 (1H, s, ArH), 6.82 (1H, s, ArH), 3.92 (2H, s, NCH_2), 2.83 (4H, ~t, CH_2), 2.47 (4H, br. s, CH_2), 2.40 (2H, q, CH_2), 1.97-1.92 (1H, m, CH), 1.04-0.96 (5H, m, CH_3, CH_2), 0.77-0.72 (2H, m, CH_2).
A-129	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.94 (1H, d, ArH), 7.89 (1 H, d, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 6.81 (1H, s, ArH), 6.54 (1H, s, ArH), 3.96 (2H, s, NCH_2), 2.86 (4H, ~t, CH_2), 2.51 (4H, br. s, CH_2), 1.95-1.90 (1H, m, CH), 1.64-1.60 (1H, m, CH), 1.03-0.96 (2H, m, CH_2), 0.74-0.67 (4H, m, CH_2), 0.57-0.51 (2H, m, CH_2).
A-130	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 7.98 (1H, d, ArH), 7.93 (1H, d, ArH), 7.50 (1H, t, ArH), 7.42 (1H, t, ArH), 7.30-7.27 (2H, m, ArH), 4.14 (2H, s, NCH_2), 3.37-3.23 (6H, m, CH_2), 3.00 (4H, br. s, CH_2), 1.75-1.67 (1H, m, CH), 1.29 (3H, dd, CH_3), 1.04-0.99 (2H, m, CH_2), 0.66-0.62 (2H, m, CH_2).
A-131	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 9.45 (1H, s, NH), 8.02 (1H, d, ArH), 7.89 (1H, d, ArH), 7.63 (1H, s, ArH), 7.45 (1H, t, ArH), 7.37 (1H, t, ArH), 6.69 (1H, s, ArH), 3.95 (2H, s, NCH_2), 2.75 (4H, br. s, CH_2), 2.62 (4H, br.

[2580]

	s, CH_2), 2.04 (4H, br. s, CH, CH_3), 0.99-0.93 (2H, m, CH_2), 0.74-0.68 (2H, m, CH_2).
A-132	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.94 (1H, d, ArH), 7.89 (1 H, d, ArH), 7.47 (1H, t, ArH), 7.39 (1H, t, ArH), 6.87 (1H, s, ArH), 6.80 (1H, ~d, ArH), 4.00 (2H, s, NCH_2), 2.89 (4H, br. s, CH_2), 2.62 (4H, br. s, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 1.94-1.90 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-133	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.96 (1H, d, ArH), 7.91 (1 H, d, ArH), 7.52-7.36 (3H, m, ArH), 7.21 (1H, ~d, ArH), 4.07 (2H, s, NCH_2), 2.92 (4H, br. s, CH_2), 2.79 (4H, br. s, CH_2), 2.59 (2H, d, CH_2), 1.98-1.90 (1H, m, CH), 0.95 (6H, d, CH_3).
A-134	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.90 (1 H, d, ArH), 7.54 (1H, s, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 7.09 (1H, s, ArH), 4.04 (2H, s, NCH_2), 2.92 (4H, ~t, CH_2), 2.77 (4H, br. s, CH_2), 2.56 (2H, d, CH_2), 2.31 (3H, s, CH_3), 1.93-1.86 (1H, m, CH), 0.96 (6H, d, CH_3).
A-135	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.94 (1H, d, ArH), 7.88 (1 H, d, ArH), 7.47 (1H, t, ArH), 7.39 (1H, t, ArH), 6.90-6.89 (2H, m, ArH), 3.92 (2H, s, NCH_2), 2.83 (4H, ~t, CH_2), 2.50-2.48 (6H, m, CH_2), 2.09 (3H, s, CH_3), 1.93-1.88 (1H, m, CH), 0.93-0.91 (6H, d, CH_3).
A-136	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.94 (1H, d, ArH), 7.88 (1 H, d, ArH), 7.47 (1H, t, ArH), 7.39 (1H, t, ArH), 6.93 (2H, s, ArH), 3.93 (2H, s, NCH_2), 2.84 (4H, ~t, CH_2), 2.54-2.36 (8H, m, CH_2), 1.93-1.86 (1H, m, CH), 0.98 (3H, t, CH_3), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-137	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.94 (1H, d, ArH), 7.88 (1 H, d, ArH), 7.47 (1H, t, ArH), 7.39 (1H, t, ArH), 6.91 (1H, s, ArH), 6.63 (1H, s, ArH), 3.92 (2H, s, NCH_2), 2.86 (4H, ~t, CH_2), 2.51-2.47 (6H, m, CH_2), 1.91-1.82 (1H, m, CH), 1.66-1.61 (1H, m, CH), 0.93-0.88 (6H, d, CH_3), 0.76-0.69 (2H, m, CH_2), 0.58-0.52 (2H, m, CH_2).
A-138	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.97 (1H, d, ArH), 7.92 (1 H, d, ArH), 7.49 (1H, t, ArH), 7.41 (1H, t, ArH), 7.32 (1H, s, ArH), 7.23 (1H, s, ArH), 4.12 (2H, s, NCH_2), 3.24 (4H, ~t, CH_2), 2.95 (4H, br. s, CH_2), 2.47 (2H, d, CH_2), 2.03-1.96 (1H, m, CH), 0.97 (6H, d, CH_3).
A-139	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.98 (1H, d, ArH), 7.93 (1 H, d, ArH), 7.49 (1H, t, ArH), 7.42 (1H, t, ArH), 7.28 (1H, s, ArH), 7.24 (1H, s, ArH),

[2581]

	4.14 (2H, s, NCH_2), 3.33 (4H, ~t, CH_2), 3.00 (4H, br. s, CH_2), 2.88 (3H, s, CH_3), 2.47 (2H, d, CH_2), 2.01-1.94 (1H, m, CH), 0.95 (6H, d, CH_3).
A-140	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.97 (1H, d, ArH), 7.92 (1 H, d, ArH), 7.49 (1H, t, ArH), 7.42 (1H, t, ArH), 7.28 (2H, s, ArH), 4.13 (2H, s, NCH_2), 3.34-3.22 (6H, m, CH_2), 2.99 (4H, br. s, CH_2), 2.48 (2H, d, CH_2), 2.03-1.93 (1H, m, CH), 1.26 (3H, t, CH_3), 0.96 (6H, d, CH_3).
A-141	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.24 (1H, br. s, ArH), 7.95 (1H, d, ArH), 7.91 (1H, d, ArH), 7.59 (1H, s, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 4.10 (2H, s, NCH_2), 3.06 (4H, br. s, CH_2), 2.87 (4H, br. s, CH_2), 2.75 (2H, q, CH_2), 1.30 (3H, t, CH_3).
A-142	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.91 (1H, d, ArH), 7.86 (1H, d, ArH), 7.47 (1H, t, ArH), 7.41 (1H, t, ArH), 6.94 (1H, d, ArH), 4.09 (2H, s, NCH_2), 3.19 (4H, ~t, CH_2), 2.80-2.73 (6H, m, CH_2), 1.29 (3H, t, CH_3).
A-143	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.14 (1H, br. s, ArH), 7.97-7.89 (2H, m, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 7.33 (1H, s, ArH), 4.10 (2H, s, NCH_2), 3.04 (4H, br. s, CH_2), 2.87 (4H, br. s, CH_2), 2.08-1.98. (1H, m, CH), 1.15-1.08 (2H, m, CH_2), 0.86 (2H, br. s, CH_2).
A-144	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.08 (1H, s, ArH), 7.94 (1H, d, ArH), 7.89 (1H, d, ArH), 7.47 (1H, t, ArH), 7.39 (1H, t, ArH), 6.92 (1H, s, ArH), 3.99 (2H, s, NCH_2), 3.24 (4H, ~t, CH_2), 2.67 (4H, br. s, CH_2), 2.17-2.13 (1H, m, CH), 1.28-1.22 (2H, m, CH_2), 1.15-1.12 (2H, m, CH_2).
A-145	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.81 (1H, d, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 6.98 (1H, d, ArH), 4.08 (2H, s, NCH_2), 3.14 (4H, ~t, CH_2), 2.77 (4H, ~t, CH_2), 2.07-2.02 (1H, m, CH), 1.07-1.04 (2H, m, CH_2), 1.00-0.95 (2H, m, CH_2).
A-146	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 8.21 (1H, s, ArH), 8.03 (1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH), 7.45 (1H, t, ArH), 7.37 (1H, t, ArH), 3.97 (2H, s, NCH_2), 3.24 (4H, br. s, CH_2), 2.64 (4H, br. s, CH_2), 2.21-2.11 (1H, m, CH), 1.08-0.97 (4H, m, CH_2).
A-147	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.21 (1H, br. s, ArH), 7.96 (1H, d, ArH), 7.92 (1H, d, ArH), 7.55 (1H, s, ArH), 7.49 (1H, t, ArH), 7.43 (1H, t,

[2582]

	ArH), 4.17 (2H, s, NCH_2), 3.09 (4H, br. s, CH_2), 2.94 (4H, br. s, CH_2), 2.60 (2H, d, CH_2), 2.00-1.88 (1H, m, CH), 0.95 (6H, d, CH_3).
A-148	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.96 (1H, d, ArH), 7.92 (1H, d, ArH), 7.84 (1H, s, ArH), 7.49 (1H, t, ArH), 7.42 (1H, t, ArH), 6.90 (1H, d, ArH), 4.10 (2H, s, NCH_2), 3.18 (4H, br. s, CH_2), 2.79 (4H, br. s, CH_2), 2.61 (2H, d, CH_2), 2.17-2.12 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-149	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.95 (1H, d, ArH), 7.90 (1 H, d, ArH), 7.77 (1H, s, ArH), 7.48 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, t, ArH), 6.78 (1H, s, ArH), 4.06 (2H, s, NCH_2), 3.04 (2H, d, CH_2), 3.01 (4H, ~t, CH_2), 2.83 (4H, br. s, CH_2), 1.14-1.07 (1H, m, CH), 0.60-0.54 (2H, m, CH_2), 0.30-0.26 (2H, m, CH_2).
A-150	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 11.91 (1H, br. s, NH), 8.06 (1H, d, ArH), 7.76 (1H, ~t, ArH), 7.60 (1H, d, ArH), 7.46 (1H, t, ArH), 6.68 (1H, d, ArH), 6.66 (1H, s, ArH), 3.79 (3H, s, OCH_3), 3.38 (2H, s, NCH_2), 2.72 (4H, ~t, CH_2), 2.39 (4H, br. s, CH_2).
A-151	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.18 (1H, ~dd, ArH), 7.81 (1H, ~t, ArH), 7.66 (1H, d, ArH), 7.52 (1H, t, ArH), 7.50-6.54 (2H, m, ArH), 4.67 (1H, ~sept, OCH), 3.59 (2H, s, NCH_2), 2.87 (4H, ~t, CH_2), 2.59 (4H, br. s, CH_2), 1.33 (6H, d, CH_3).
A-152	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.18 (1H, ~dd, ArH), 7.79 (1H, ~t, ArH), 7.65 (1H, ~d, ArH), 7.51 (1H, ~t, ArH), 6.60 (1H, s, ArH), 6.32 (1H, s, ArH), 4.65 (1H, ~sept, OCH), 3.50 (2H, s, NCH_2), 2.84 (4H, ~t, CH_2), 2.43 (4H, br. s, CH_2), 1.69-1.63 (1H, m, CH), 1.30 (6H, d, CH_3), 0.74-0.71 (2H, m, CH_2), 0.57-0.51 (2H, m, CH_2).
A-153	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 11.91 (1H, br. s, NH), 8.07 (1H, d, ArH), 7.77 (1H, ~t, ArH), 7.61 (1H, d, ArH), 7.49-7.40 (2H, m, ArH), 7.14 (1H, d, ArH), 3.46 (2H, s, NCH_2), 2.73 (4H, ~t, CH_2), 2.57 (4H, br. s, CH_2), 2.56-2.47 (2H, m, CH_2), 1.90-1.82 (1H, m, CH), 0.87 (6H, d, CH_3).
A-154	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 11.89 (1H, br. s, NH), 8.06 (1H, d, ArH), 7.76 (1H, ~t, ArH), 7.60 (1H, d, ArH), 7.46 (1H, t, ArH), 6.87-6.81 (2H, m, ArH), 3.38 (2H, s, NCH_2), 2.73 (4H, ~t, CH_2), 2.47 (2H, br. s, CH_2), 2.38 (4H, br. s, CH_2), 1.91-1.83 (1H, m, CH), 0.85 (6H, d, CH_3).

[2583]

A-155	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 9.08 (1H, d, ArH), 7.82-7.79 (1H, m, ArH), 7.73-7.69 (1H, m, ArH), 6.56-6.50 (2H, m, ArH), 3.94 (2H, s, NCH_2), 3.83 (3H, s, OCH_3), 2.85 (4H, ~t, CH_2), 2.56 (4H, br. s, CH_2).
A-156	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 9.09 (1H, d, ArH), 7.82-7.79 (1H, m, ArH), 7.73-7.69 (1H, m, ArH), 6.53 (1H, d, ArH), 6.49 (1H, s, ArH), 4.65 (1H, ~sept, CH), 3.96 (2H, s, NCH_2), 2.85 (4H, ~t, CH_2), 2.59 (4H, br. s, CH_2), 1.32 (6H, d, CH_3).
A-157	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 9.12 (1H, d, ArH), 7.87-7.83 (1H, m, ArH), 7.76-7.72 (1H, m, ArH), 7.34 (1H, ~dd, ArH), 7.03 (1H, t, ArH), 4.68 (1H, ~sept, CH), 4.07 (2H, s, NCH_2), 3.17 (4H, br. s, CH_2), 2.73 (4H, br. s, CH_2), 1.35 (6H, d, CH_3).
A-158	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 9.10 (1H, d, ArH), 7.87-7.83 (1H, m, ArH), 7.74-7.70 (1H, m, ArH), 7.52 (1H, s, ArH), 6.83 (1H, s, ArH), 4.73 (1H, ~sept, OCH), 3.96 (2H, s, NCH_2), 2.90 (4H, ~t, CH_2), 2.71 (4H, br. s, CH_2), 2.59 (2H, q, CH_2), 1.35 (6H, d, CH_3), 1.16 (3H, t, CH_3).
A-159	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 9.09 (1H, d, ArH), 7.82-7.78 (1H, m, ArH), 7.73-7.68 (1H, m, ArH), 6.65 (1H, ~d, ArH), 6.59 (1H, ~d, ArH), 4.67 (1H, ~sept, OCH), 3.87 (2H, s, NCH_2), 2.80 (4H, ~t, CH_2), 2.44 (4H, br. s, CH_2), 2.41 (2H, q, CH_2), 1.32 (6H, d, CH_3), 0.99 (3H, t, CH_3).
A-160	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 9.10 (1H, d, ArH), 7.87-7.83 (1H, m, ArH), 7.74-7.70 (1H, m, ArH), 7.22 (1H, s, ArH), 6.83 (1H, s, ArH), 4.72 (1H, ~sept, OCH), 3.97 (2H, s, NCH_2), 2.90 (4H, ~t, CH_2), 2.71 (4H, br. s, CH_2), 2.14-2.07 (1H, m, CH), 1.37 (6H, d, CH_3), 0.91-0.85 (2H, m, CH_2), 0.64-0.60 (2H, m, CH_2).
A-161	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 9.08 (1H, ~d, ArH), 7.82-7.78 (1H, m, ArH), 7.72-7.68 (1H, m, ArH), 6.57 (1H, s, ArH), 6.31 (1H, s, ArH), 4.64 (1H, ~sept, OCH), 3.87 (2H, s, NCH_2), 2.82 (4H, ~t, CH_2), 2.44 (4H, br. s, CH_2), 1.69-1.63 (1H, m, CH), 1.31 (6H, d, CH_3), 0.75-0.70 (2H, m, CH_2), 0.56-0.52 (2H, m, CH_2).
A-162	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d_4): 9.10 (1H, d, ArH), 7.88-7.84 (1H, m, ArH), 7.75-7.71 (1H, m, ArH), 7.39 (1H, s, ArH), 6.96 (1H, s, ArH), 4.69 (1H, ~sept, OCH), 4.07 (2H, q, OCH_2), 4.00 (2H, s, NCH_2), 2.95 (4H, ~t, CH_2), 2.77 (4H, br. s, CH_2), 1.39 (3H, t, CH_3) , 1.34 (6H, d, CH_3).

[2584]

A-163	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.12 (1H, ~d, ArH), 7.86-7.83 (1H, m, ArH), 7.75-7.71 (1H, m, ArH), 7.42 (1H, d, ArH), 7.14 (1H, ~d, ArH), 4.09 (2H, s, NCH_2), 2.92 (4H, br. s, CH_2), 2.82 (4H, br. s, CH_2), 2.57 (2H, d, CH_2), 1.95-1.90 (1H, m, CH), 0.94 (6H, d, CH_3).
A-164	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.11 (1H, ~d, ArH), 7.82-7.78 (1H, m, ArH), 7.74-7.69 (1H, m, ArH), 6.83-6.76 (2H, m, ArH), 4.06 (2H, s, NCH_2), 2.91 (4H, br. s, CH_2), 2.68 (4H, br. s, CH_2), 2.52 (2H, d, CH_2), 1.93-1.88 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-165	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.13 (1H, ~d, ArH), 7.86-7.83 (1H, m, ArH), 7.77-7.73 (1H, m, ArH), 7.32 (1H, d, ArH), 7.15 (1H, ~t, ArH), 4.15 (2H, s, NCH_2), 3.18 (4H, br. s, CH_2), 2.80 (4H, br. s, CH_2), 2.57 (2H, d, CH_2), 1.94-1.89 (1H, m, CH), 0.94 (6H, d, CH_3).
A-166	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.09 (1H, ~d, ArH), 7.87-7.83 (1H, m, ArH), 7.74-7.70 (1H, m, ArH), 7.49 (1H, s, ArH), 7.03 (1H, s, ArH), 3.96 (2H, s, NCH_2), 2.90 (4H, ~t, CH_2), 2.69 (4H, br. s, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 2.29 (3H, s, CH_3), 1.90-1.85 (1H, m, CH), 0.94 (6H, d, CH_3).
A-167	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.09 (1H, ~d, ArH), 7.82-7.78 (1H, m, ArH), 7.73-7.68 (1H, m, ArH), 6.90-6.88 (2H, m, ArH), 3.91 (2H, s, NCH_2), 2.83 (4H, ~t, CH_2), 2.50-2.46 (6H, m, CH_2), 2.09 (3H, s, CH_3), 1.92-1.84 (1H, m, CH), 0.91 (6H, d, CH_3).
A-168	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.09 (1H, ~d, ArH), 7.81-7.79 (1 H, m, ArH), 7.72-7.69 (1H, m, ArH), 6.92 (1H, s, ArH), 6.90 (1H, s, ArH), 3.90 (2H, s, NCH_2), 2.83 (4H, br. s, CH_2), 2.52-2.36 (8H, m, CH_2), 1.91-1.87 (1H, m, CH), 0.99 (3H, t, CH_3), 0.91 (6H, d, CH_3).
A-169	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.09 (1H, ~d, ArH), 7.82-7.79 (1 H, m, ArH), 7.73-7.69 (1H, m, ArH), 6.87 (1H, s, ArH), 6.61 (1H, s, ArH), 3.90 (2H, s, NCH_2), 2.90 (4H, ~t, CH_2), 2.55-2.46 (6H, m, CH_2), 1.89-1.82 (1H, m, CH), 1.62-1.59 (1H, m, CH), 0.89 (6H, d, CH_3), 0.74-0.71 (2H, m, CH_2), 0.55-0.54 (2H, m, CH_2).
A-170	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.11 (1H, ~d, ArH), 7.93-7.89 (1H, m, ArH), 7.76-7.72 (1H, m, ArH), 7.25 (2H, s, ArH), 4.03 (2H, s, NCH_2), 3.33 (4H, ~t, CH_2), 2.93 (4H, br. s, CH_2), 2.88 (3H, s, CH_3), 2.45 (2H, d, CH_2), 1.98-1.94 (1H, m, CH), 0.94 (6H, d, CH_3).

[2585]

A-171	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.09 (1H, ~d, ArH), 7.87-7.84 (1H, m, ArH), 7.74-7.70 (1H, m, ArH), 6.43 (1H, s, ArH), 6.38 (1H, s, ArH), 3.93 (2H, s, NCH_2), 2.94 (4H, br. s, CH_2), 2.84 (3H, s, CH_3), 2.67 (4H, br. s, CH_2), 2.45 (2H, d, CH_2), 1.93-1.88 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-172	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.11 (1H, ~d, ArH), 7.92-7.89 (1H, m, ArH), 7.76-7.72 (1H, m, ArH), 7.29 (1H, s, ArH), 7.25 (1H, s, ArH), 4.03 (2H, s, NCH_2), 3.35-3.23 (6H, m, CH_2), 2.92 (4H, br. s, CH_2), 2.46 (2H, d, CH_2), 2.01-1.93 (1H, m, CH), 1.26 (3H, t, CH_3), 0.95 (6H, d, CH_3).
A-173	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.11 (1H, ~d, ArH), 7.83-7.80 (1H, m, ArH), 7.74-7.70 (1H, m, ArH), 6.82 (1H, s, ArH), 6.80 (1H, d, ArH), 4.42 (1H, d, NCH_2), 3.96 (1H, d, NCH_2), 2.98-2.58 (7H, m, CH, CH_2), 2.53 (2H, d, CH_2), 1.94-1.86 (1H, m, CH), 1.06 (3H, d, CH_3), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-174	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.15 (1H, ~d, ArH), 7.86-7.83 (1H, m, ArH), 7.78-7.73 (1H, m, ArH), 6.85 (1H, s, ArH), 6.82 (1H, d, ArH), 4.44 (1H, d, NCH_2), 3.98 (1H, d, NCH_2), 2.99-2.58 (7H, m, CH, CH_2), 2.57 (2H, d, CH_2), 1.97-1.93 (1H, m, CH), 1.09 (3H, d, CH_3), 0.96 (6H, d, CH_3).
A-175	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.14 (1H, ~d, ArH), 7.86-7.82 (1H, m, ArH), 7.77-7.73 (1H, m, ArH), 6.85 (1H, s, ArH), 6.82 (1H, d, ArH), 4.43 (1H, d, NCH_2), 3.96 (1H, d, NCH_2), 2.96-2.58 (7H, m, CH, CH_2), 2.57 (2H, d, CH_2), 1.97-1.93 (1H, m, CH), 1.08 (3H, d, CH_3), 0.97 (6H, d, CH_3).
A-176	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.16 (1H, ~d, ArH), 7.89-7.85 (1H, m, ArH), 7.80-7.74 (1H, m, ArH), 7.30 (1H, d, ArH), 7.17 (1H, ~t, ArH), 4.54 (1H, d, NCH_2), 4.08 (1H, d, NCH_2), 3.21-2.96 (6H, m, CH, CH_2), 2.78-2.68 (1H, m, CH), 2.60 (2H, d, CH_2), 1.97-1.93 (1H, m, CH), 1.17 (3H, d, CH_3), 0.96 (6H, d, CH_3).
A-177	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.10 (1H, ~d, ArH), 7.87 (1H, ~d, ArH), 7.76-7.70 (1H, m, ArH), 7.49 (2H, s, ArH), 4.42 (1H, d, NCH_2), 3.90 (1H, d, NCH_2), 3.18-2.42 (9H, m, CH, CH_2), 1.90-1.78 (1H, m, CH), 1.17 (3H, br. s, CH_3), 0.88 (6H, br. s, CH_3).

[2586]

A-178	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.11 (1H, ~d, ArH), 7.83-7.80 (1H, m, ArH), 7.74-7.70 (1H, m, ArH), 6.80 (1H, s, ArH), 6.77 (1H, d, ArH), 4.43 (1H, ~d, NCH_2), 3.93 (1H, ~d, NCH_2), 3.03-2.86 (4H, m, CH, CH_2), 2.68-2.56 (2H, m, CH_2), 2.53 (2H, d, CH_2), 2.48-2.42 (1H, m, CH_2), 1.95-1.88 (1H, m, CH), 1.74-1.66 (1H, m, CH_2), 1.38-1.28 (1H, m, CH_2), 0.93 (6H, d, CH_3), 0.69 (3H, t, CH_3).
A-179	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.10 (1H, ~d, ArH), 7.86-7.81 (1H, m, ArH), 7.74-7.70 (1H, m, ArH), 6.80 (1H, s, ArH), 6.78 (1H, d, ArH), 4.44 (1H, ~d, NCH_2), 3.77 (1H, ~d, NCH_2), 3.02-2.91 (2H, m, CH, CH_2), 2.82 (2H, ~t, CH_2), 2.65-2.50 (2H, m, CH_2), 2.51 (2H, d, CH_2), 2.28-2.14 (2H, m, CH, CH_2), 1.95-1.88 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3), 0.77 (3H, d, CH_3), 0.69 (3H, d, CH_3).
A-180	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.12 (1H, ~d, ArH), 7.83-7.80 (1H, m, ArH), 7.75-7.71 (1H, m, ArH), 7.02 (1H, s, ArH), 6.93 (1H, d, ArH), 4.06 (2H, s, NCH_2), 3.16 (2H, br. s, CH_2), 2.96-2.87 (3H, m, CH, CH_2), 2.59-2.45 (1H, m, CH_2), 2.57 (2H, d, CH_2), 2.29 (1H, ~t, CH_2), 1.96-1.87 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3), 0.85 (3H, d, CH_3).
A-181	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.11 (1H, ~d, ArH), 7.84-7.81 (1H, m, ArH), 7.75-7.71 (1H, m, ArH), 6.93 (1H, s, ArH), 6.84 (1H, d, ArH), 4.00 (2H, dd, NCH_2), 2.95 (1H, ~t, CH), 2.78 (2H, br. s, CH_2), 2.69-2.60 (1H, m, CH_2), 2.67 (2H, s, CH_2), 2.55 (2H, d, CH_2), 2.41-2.35 (1H, m, CH_2), 1.95-1.88 (1H, m, CH), 1.48-1.24 (2H, m, CH_2), 0.93 (6H, d, CH_3), 0.60 (3H, t, CH_3).
A-182	^{1}H NMR δ (ppm) (CHCl3-d): 9.05 (1H, ~d, ArH), 7.74 (1H, ~d, ArH), 7.50 (1H, ~t, ArH), 6.75 (1H, d, ArH), 6.73 (1H, s, ArH), 3.83 (2H, s, NCH_2), 2.79 (2H, br. s, CH_2), 2.62 (2H, br. s, CH_2), 2.55-2.42 (2H, m, CH_2), 2.47 (2H, d, CH_2), 1.90-1.83 (1H, m, CH), 1.00 (6H, s, CH_3), 0.90 (6H, d, CH_3).
A-183	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.26 (1H, ~d, ArH), 7.81 (2H, s, ArH), 7.17 (1H, s, ArH), 7.10 (1H, d, ArH), 5.05 (1H, ~d, NCH_2), 4.53 (1H, ~d, NCH_2), 3.52-3.42 (4H, m, CH_2), 3.08 (1H, ~t, CH), 2.80 (1H, ~t, CH), 2.62 (2H, d, CH_2), 1.97-1.91 (1H, m, CH), 1.48 (3H, d, CH_3), 0.95 (6H, d, CH_3), 0.78 (3H, d, CH_3).

[2587]

A-184	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.19 (1H, ~d, ArH), 7.88-7.84 (1H, m, ArH), 7.80-7.75 (1H, m, ArH), 6.91 (1H, s, ArH), 6.88 (1H, d, ArH), 4.65 (2H, s, NCH_2), 3.38-3.26 (2H, m, CH_2), 3.12-3.08 (2H, m, CH), 2.93 (2H, ~t, CH_2), 2.56 (2H, d, CH_2), 1.96-1.91 (1H, m, CH), 1.18 (6H, d, CH_3), 0.95 (6H, d, CH_3).
A-185	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.00 (1H, ~d, ArH), 7.90 (1H, ~d, ArH), 7.67-7.64 (1H, m, ArH), 6.69 (1H, s, ArH), 6.63 (1H, d, ArH), 4.07 (1H, d, NCH_2), 3.79 (1H, d, NCH_2), 2.86 (2H, ~d, CH, CH_2), 2.77-2.67 (4H, m, CH, CH_2), 2.49 (2H, d, CH_2), 1.91-1.88 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3), 0.77 (6H, d, CH_3).
A-186	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.11 (1H, ~d, ArH), 7.89 (1H, ~d, ArH), 7.75-7.72 (1H, m, ArH), 6.80 (2H, br. s, ArH), 4.35 (2H, s, NCH_2), 2.93 (4H, br. s, CH_2), 2.68 (2H, br. s, CH), 2.55 (2H, d, CH_2), 1.96-1.91 (1H, m, CH), 1.02 (6H, br. s, CH_3), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-187	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.00 (1H, ~d, ArH), 7.91 (1H, ~d, ArH), 7.67-7.63 (1H, m, ArH), 6.69 (1H, s, ArH), 6.63 (1H, d, ArH), 4.07 (1H, d, NCH_2), 3.79 (1H, d, NCH_2), 2.86 (2H, ~d, CH, CH_2), 2.76-2.66 (4H, m, CH, CH_2), 2.50 (2H, d, CH_2), 1.89-1.87 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3), 0.77 (6H, d, CH_3).
A-188	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.11 (1H, ~d, ArH), 7.88-7.84 (1H, m, ArH), 7.75-7.71 (1H, m, ArH), 6.91-6.84 (2H, m, ArH), 4.29 (1H, ~d, NCH_2), 3.96 (1H, br. s, NCH_2), 3.32-3.22 (1H, m, CH_2), 3.02-2.62 (5H, m, CH, CH_2), 2.55 (2H, d, CH_2), 1.96-1.87 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3), 0.84 (3H, d, CH_3), 0.82 (3H, d, CH_3).
A-189	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.15 (1H, s, ArH), 7.75 (2H, s, ArH), 6.46 (1H, s, ArH), 6.44 (1H, d, ArH), 4.50 (2H, dd, NCH_2), 4.07 (2H, br. s, CH_2), 3.48-3.41 (1H, m, CH_2), 3.21-3.17 (1H, m, CH_2), 3.05-3.01 (1H, m, CH), 2.88-2.84 (1H, m, CH), 2.47 (2H, d, CH_2), 2.16-2.11 (1H, m, CH_2), 2.05-2.01 (1H, m, CH_2), 1.92-1.86 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-190	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.07 (1H, ~d, ArH), 7.91 (1H, ~d, ArH), 7.73-7.68 (1H, m, ArH), 6.73 (1H, s, ArH), 6.65 (1H, d, ArH), 3.95 (2H, s, NCH_2), 3.22 (2H, br. s, CH_2), 2.98 (2H, ~d, CH, CH_2), 2.79 (2H, ~d,

[2588]

	CH, CH_2), 2.48 (2H, d, CH_2), 1.90-1.82 (3H, m, CH, CH_2), 1.52-1.48 (2H, m, CH_2), 0.91 (6H, d, CH_3).
A-191	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.52 (1H, d, ArH), 7.57 (1H, s, ArH), 7.54-7.44 (1H, m, ArH), 6.81-6.78 (2H, m, ArH), 4.07 (2H, s, CH_2), 2.99 (4H, br. s., CH_2), 2.86 (4H, br.s, CH_2), 2.55 (2H, d, CH_2), 1.94-1.91 (1H, m, CH), 0.94 (6H, d, CH_3).
A-192	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.61 (1H, s, ArH), 7.93-7.89 (1H, m, ArH), 7.49 (1H, d, ArH), 6.81-6.78 (2H, m, ArH), 4.16 (2H, s, CH_2), 3.01 (4H, br. s., CH_2), 2.94 (4H, br. s., CH_2), 2.55 (2H, d, CH_2), 1.94-1.91 (1H, m, CH), 0.96 (6H, d, CH_3).
A-193	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.55 (1H, d, ArH), 7.93 (1H, d, ArH), 7.43-7.40 (1H, m, ArH), 6.81-6.78 (2H, m, ArH), 4.42 (2H, s, CH_2), 3.11-3.05 (8H, m, CH_2), 2.55 (2H, d, CH_2), 1.91-1.87 (1H, m, CH), 0.95 (6H, d, CH_3).
A-194	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.30 (1H, s, ArH), 7.41 (2H, s, ArH), 6.76 (2H, br. s, ArH), 4.18 (2H, s, CH_2), 3.88 (3H, s, OCH_3), 3.01 (8H, br. s, CH_2), 2.52 (2H, d, CH_2), 1.93-1.89 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-195	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.50 (1H, s, ArH), 7.65-7.56 (1H, m, ArH), 7.53-7.49 (1H, m, ArH), 6.78 (2H, br. s, ArH), 4.18 (2H, s, CH_2), 3.00 (4H, br. s, CH_2), 2.94 (4H, br. s, CH_2), 2.52 (2H, d, CH_2), 1.92-1.87 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-196	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.45 (1H, d, ArH), 7.67 (1H, t, ArH), 7.50-7.48 (1H, m, ArH), 6.79 (2H, br. s, ArH), 4.24 (2H, s, CH_2), 3.00 (8H, br. s, CH_2), 2.53 (2H, d, CH_2), 1.94-1.92 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-197	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.26 (1H, s, ArH), 7.50 (1H, s, ArH), 6.79-6.75 (2H, m, ArH), 4.31 (2H, s, CH_2), 3.13 (4H, br. s, CH_2), 3.09 (4H, br. s, CH_2), 2.52 (2H, d, CH_2), 2.31 (3H, s, CH_3), 2.28 (3H, s, CH_3), 1.93-1.91 (1H, m, CH), 0.94 (6H, d, CH_3).
A-198	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.18 (1H, d, ArH), 7.50 (1H, d, ArH), 7.40-7.39 (1H, m, ArH), 6.77-6.76 (2H, m, ArH), 4.36 (2H, s, CH_2), 3.91 (3H, s, OCH_3), 3.16 (4H, br. s, CH_2), 3.08 (4H, br. s, CH_2), 2.53 (2H, d, CH_2), 1.93-1.90 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).

[2589]

A-199	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.39 (1H, d, ArH), 7.10 (1H, s, ArH), 7.01-6.99 (1H, m, ArH), 6.79-6.75 (2H, m, ArH), 4.05 (2H, s, CH_2), 3.92 (3H, s, OCH_3), 2.99 (4H, br. s, CH_2), 2.86 (4H, br. s, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 1.93-1.91 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-200	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.23 (1H, s, ArH), 6.77 (2H, br. s, ArH), 4.25 (2H, s, CH_2), 3.80 (3H, s, OCH_3), 3.06 (8H, br. s, CH_2), 2.52 (2H, d, CH_2), 2.26 (3H, s, CH_3), 2.21 (3H, s, CH_3), 1.92-1.89 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-201	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.45 (1H, s, ArH), 7.68 (1H, d, ArH), 7.35 (1H, d, ArH), 6.77 (2H, br. s, ArH), 4.18 (2H, s, CH_2), 3.01 (8H, br. s, CH_2), 2.52 (2H, d, CH_2), 2.35 (3H, s, CH_3), 1.93-1.89 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-202	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.82 (1H, d, ArH), 7.79 (1H, s, ArH), 7.67 (1H, m, ArH), 6.80 (2H, br. s, ArH), 4.15 (2H, s, CH_2), 2.97 (4H, br. s, CH_2), 2.84 (4H, br. s, CH_2), 2.55 (2H, d, CH_2), 1.93-1.91 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-203	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 8.31-8.29 (1H, m, ArH), 7.56 (1H, d, ArH), 7.22-7.19 (1H, m, ArH), 6.87-6.80 (2H, m, ArH), 3.67 (2H, s, CH_2), 2.74 (4H, br. s, CH_2), 2.50 (2H, br. s, CH_2), 2.38 (4H, br. s, CH_2), 2.33 (3H, s, CH_3), 1.91-1.87 (1H, m, CH), 0.88 (6H, d, CH_3).
A-204	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 8.33-8.31 (1H, m, ArH), 7.21 (1H, s, ArH), 7.09-7.08 (1H, m, ArH), 6.86-6.78 (2H, m, ArH), 3.58 (2H, s, CH_2), 2.75 (4H, br. s, CH_2), 2.50 (2H, br. s, CH_2), 2.37 (4H, br. s, CH_2), 2.28 (3H, s, CH_3), 1.91-1.84 (1H, m, CH), 0.88 (6H, d, CH_3).
A-205	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.49 (1H, s, ArH), 7.88 (1H, d, ArH), 6.82-6.78 (2H, m, ArH), 4.14 (2H, s, CH_2), 2.98 (4H, br. s, CH_2), 2.90 (4H, br. s, CH_2), 2.56 (2H, d, CH_2), 1.96-1.93 (1H, m, CH), 0.97 (6H, d, CH_3).
A-206	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.50 (1H, s, ArH), 7.88 (1H, d, ArH), 6.81 (2H, br. s, ArH), 4.14 (2H, s, CH_2), 2.97 (4H, br. s, CH_2), 2.90 (4H, br. s, CH_2), 2.55 (2H, d, CH_2), 1.96-1.92 (1H, m, CH), 0.96 (6H, d, CH_3).
A-207	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 8.04 (1H, s, ArH), 7.00 (1H, s, ArH), 6.81 (2H, br. s, ArH), 3.96 (1H, s, NH), 3.81 (6H, s, OCH_3), 3.54 (2H, s, CH_2),

[2590]

	2.77 (4H, br. s, CH_2), 2.50 (2H, br. s, CH_2), 2.37 (4H, br. s, CH_2), 1.91-1.87 (1H, m, CH), 0.89 (6H, d, CH_3).
A-208	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.35 (1H, s, ArH), 7.12 (1H, s, ArH), 6.76 (2H, br. s, ArH), 4.17 (2H, s, CH_2), 3.98 (3H, s, OCH_3), 3.02 (4H, br. s, CH_2), 2.93 (4H, br. s, CH_2), 2.51 (2H, d, CH_2), 2.17 (3H, s, CH_3), 1.93-1.91 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-209	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.91 (1H, s, ArH), 8.19 (1H, d, ArH), 7.67 (1H, d, ArH), 6.82 (2H, br. s, ArH), 4.07 (2H, s, CH_2), 2.97 (4H, br. s, CH_2), 2.78 (4H, br. s, CH_2), 2.55 (2H, d, CH_2), 1.95-1.92 (1H, m, CH), 0.95 (6H, d, CH_3).
A-210	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.56 (1H, s, ArH), 7.70 (1H, d, ArH), 6.78 (2H, br. s, ArH), 4.02 (2H, s, CH_2), 2.94 (4H, br. s, CH_2), 2.88 (4H, br. s, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 1.94-1.92 (1H, m, CH), 0.95 (6H, d, CH_3).
A-211	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.44 (1H, s, ArH), 7.68 (1H, t, ArH), 6.78 (2H, br. s, ArH), 4.13 (2H, s, CH_2), 2.96 (4H, br. s, CH_2), 2.89 (4H, br. s, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 1.94-1.91 (1H, m, CH), 0.95 (6H, d, CH_3).
A-212	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.11 (1H, d, ArH), 7.84 (1H, d, ArH), 7.75-7.72 (1H, m, ArH), 7.59 (1H, d, ArH), 7.06 (1H, s, ArH), 7.02 (1H, d, ArH), 4.07 (1H, q, CH), 2.91-2.84 (6H, m, CH_2), 2.65-2.63 (2H, m, CH_2), 2.53 (2H, d, CH_2), 1.91-1.88 (1H, m, CH), 1.51 (3H, d, CH_3), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-213	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.23 (1H, ~d, ArH), 7.90-7.80 (2H, m, ArH), 6.89 (1H, s, ArH), 6.84 (1H, d, ArH), 3.74 (2H, ~t, NCH_2), 3.73 (2H, ~t, NCH_2), 2.97 (2H, ~t, CH_2), 2.86 (2H, ~t, CH_2), 2.55 (2H, d, CH_2), 1.96-1.90 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-214	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.63 (1H, ~d, ArH), 7.86 (1H, ~t, ArH), 7.46-7.38 (2H, m, ArH), 6.76 (1H, d, ArH), 6.75 (1H, s, ArH), 4.35 (1H, ~q, NCH), 3.12 (2H, br. s, CH_2), 3.03 (4H, ~t, CH_2), 2.91-2.84 (2H, m, CH_2), 2.52 (2H, d, CH_2), 1.93-1.89 (1H, m, CH), 1.58 (3H, d, CH_3), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-215	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.56 (1H, ~d, ArH), 7.93 (1H, ~t, ArH), 7.58 (1H, ~d, ArH), 7.48 (1H, ~t, ArH), 6.90 (1H, s, ArH), 6.86 (1H, d, ArH), 3.71 (2H, br. s, CH_2), 3.37 (2H, br. s, CH_2), 2.95 (2H, br. s, CH_2),

[2591]

	2.81 (2H, br. s, CH_2), 2.56 (2H, d, CH_2), 1.98-1.91 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-216	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.57 (1H, ~d, ArH), 7.95 (1H, ~t, ArH), 7.55 (1H, ~d, ArH), 7.49 (1H, ~t, ArH), 6.95 (1H, s, ArH), 6.89 (1H, d, ArH), 4.71-4.42 (1H, m, CH_2), 3.80-3.46 (1H, m, CH_2), 3.21-2.64 (5H, m, CH, CH_2), 2.58 (2H, d, CH_2), 1.98-1.91 (1H, m, CH), 0.95 (9H, d, CH_3).
A-217	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.61 (1H, ~d, ArH), 7.86 (1H, ~t, ArH), 7.48 (1H, ~d, ArH), 7.40 (1H, ~t, ArH), 6.78 (1H, s, ArH), 6.77 (1H, d, ArH), 4.51 (1H, d, NCH_2), 4.14 (1H, d, NCH_2), 3.21-2.84 (7H, m, CH, CH_2), 2.53 (2H, d, CH_2), 1.94-1.90 (1H, m, CH), 1.14 (3H, d, CH_3), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-218	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.63 (1H, ~t, ArH), 7.86 (1H, ~t, ArH), 7.48 (1H, ~t, ArH), 7.39 (1H, br. s, ArH), 6.76 (2H, s, ArH), 4.60 (1H, br. s, NCH), 3.21-2.81 (7H, m, CH, CH_2), 2.52 (2H, d, CH_2), 1.93-1.89 (1H, m, CH), 1.59-1.51 (3H, m, CH_3), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-219	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.40 (1H, s, ArH), 7.34 (1H, ~d, ArH), 7.16 (1H, ~t, ArH), 3.97 (2H, s, NCH_2), 3.13 (4H, ~t, CH_2), 2.69 (4H, br. s, CH_2), 2.59 (2H, d, CH_2), 2.47 (3H, s, CH_3), 1.95-1.90 (1H, m, CH), 0.95 (6H, d, CH_3).
A-220	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.37 (1H, s, ArH), 6.83 (2H, br. s, ArH), 3.89 (2H, s, NCH_2), 2.86 (4H, br. s, CH_2), 2.60 (4H, br. s, CH_2), 2.53 (2H, d, CH_2), 2.44 (3H, s, CH_3), 1.94-1.89 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-221	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.85 (1H, br. s, ArH), 7.58 (1H, br. s, ArH), 7.45 (1H, s, ArH), 4.13 (2H, s, NCH_2), 3.17 (4H, br. s, CH_2), 3.07 (4H, br. s, CH_2), 2.50 (5H, br. s, CH_3, CH_2), 1.96-1.82 (1H, m, CH), 0.88 (6H, d, CH_3).
A-222	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.40 (1H, s, ArH), 6.83 (2H, br. s, ArH), 4.21 (1H, d, NCH_2), 3.90 (1H, d, NCH_2), 2.89 (4H, br. s, CH, CH_2), 2.76-2.45 (3H, m, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 2.46 (3H, s, CH_3), 1.94-1.90 (1H, m, CH), 1.02 (3H, br. s, CH_3), 0.94 (6H, d, CH_3).
A-223	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.40 (1H, s, ArH), 6.83 (2H, br. s, ArH), 4.21 (1H, d, NCH_2), 3.90 (1H, d, NCH_2), 2.89 (4H, br. s, CH, CH_2), 2.72-

[2592]

	2.44 (3H, m, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 2.46 (3H, s, CH_3), 1.94-1.90 (1H, m, CH), 1.02 (3H, br. s, CH_3), 0.94 (6H, d, CH_3).
A-224	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.44 (1H, s, ArH), 6.81 (2H, br. s, ArH), 4.25 (2H, s, NCH_2), 2.96-2.77 (4H, m, CH, CH_2), 2.68-2.52 (2H, m, CH_2), 2.55 (2H, d, CH_2), 2.48 (3H, s, CH_3), 1.96-1.93 (1H, m, CH), 1.11 (6H, br. s, CH_3), 0.95 (6H, d, CH_3).
A-225	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.38 (1H, s, ArH), 6.83 (1H, s, ArH), 6.79 (1H, ~d, ArH), 4.08 (1H, ~q, NCH), 2.88 (4H, ~t, CH_2), 2.68-2.58 (4H, m, CH_2), 2.54 (2H, d, CH_2), 2.45 (3H, s, CH_3), 1.95-1.90 (1H, m, CH), 1.47 (3H, d, CH_3), 0.94 (6H, d, CH_3).
A-226	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.61 (1H, s, ArH), 6.94 (2H, br. s, ArH), 3.28-2.99 (4H, m, CH_2, CH), 2.97-2.69 (4H, m, CH_2), 2.67 (2H, d, CH_2), 2.63 (3H, s, CH_3), 2.07-2.03 (1H, m, CH), 1.71 (3H, d, CH_3), 1.23 (3H, br. s, CH_3), 1.07 (6H, d, CH_3).
A-227	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.43 (1H, d, ArH), 7.13 (1H, s, ArH), 7.04-7.01 (1H, m, ArH), 6.79 (1H, s, ArH), 6.78 (1H, d, ArH), 4.41 (1H, ~d, NCH_2), 4.00 (1H, ~d, NCH_2), 3.94 (3H, s, OCH_3), 3.09-3.02 (5H, m, CH, CH_2), 2.85 (2H, ~t, CH_2), 2.55 (2H, d, CH_2), 1.96-1.92 (1H, m, CH), 1.10 (3H, d, CH_3), 0.96 (6H, d, CH_3).
A-228	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.45 (1H, d, ArH), 7.70 (1H, ~d, ArH), 7.35-7.31 (1H, m, ArH), 6.82 (1H, s, ArH), 6.80 (1H, d, ArH), 4.60 (1H, ~d, NCH_2), 4.30 (1H, ~d, NCH_2), 3.41-3.23 (2H, m, CH, CH_2), 3.22-2.98 (5H, m, CH_2), 2.56 (2H, d, CH_2), 2.37 (3H, s, CH_3), 1.97-1.92 (1H, m, CH), 1.14 (3H, d, CH_3), 0.97 (6H, d, CH_3).
A-229	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.45 (1H, d, ArH), 7.33 (1H, s, ArH), 7.25 (1H, d, ArH), 6.78 (1H, s, ArH), 6.77 (1H, d, ArH), 4.46 (1H, ~d, NCH_2), 4.08 (1H, ~d, NCH_2), 3.18-2.99 (5H, m, CH, CH_2), 2.94-2.86 (2H, m, CH_2), 2.53 (2H, d, CH_2), 2.40 (3H, s, CH_3), 1.94-1.90 (1H, m, CH), 1.13 (3H, d, CH_3), 0.95 (6H, d, CH_3).
A-230	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.17 (1H, ~d, ArH), 8.18 (1H, ~d, ArH), 7.91 (1H, ~d, ArH), 7.80-7.75 (1H, m, ArH), 7.13 (1H, s, ArH), 7.05 (1H, ~d, ArH), 4.77 (2H, s, NCH_2), 3.42-3.22 (8H, m, CH_2), 2.51 (2H, d, CH_2), 2.11 (2H, ~t, CH_2), 1.92-1.86 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).

[2593]

A-231	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.21 (1H, ~d, ArH), 7.96 (1H, ~d, ArH), 7.83-7.80 (1H, m, ArH), 6.86 (1H, s, ArH), 6.76 (1H, ~d, ArH), 4.62 (2H, s, NCH_2), 3.38-3.22 (4H, m, CH_2), 3.20 (2H, ~t, CH_2), 2.98 (2H, ~t, CH_2), 2.52 (2H, d, CH_2), 1.96-1.91 (3H, m, CH, CH_2), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-232	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.12 (1H, ~d, ArH), 8.03 (1H, ~d, ArH), 7.85 (1H, ~d, ArH), 7.73-7.68 (1H, m, ArH), 6.95 (1H, ~d, ArH), 6.88 (1H, s, ArH), 3.61-3.56 (2H, m, NCH_2), 3.41 (2H, ~t, CH_2), 3.11-3.02 (6H, m, CH, CH_2), 2.90 (2H, br. s, CH_2), 2.48 (2H, d, CH_2), 1.90-1.86 (1H, m, CH), 0.91 (6H, d, CH_3).
A-233	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.92 (1H, ~d, ArH), 8.04 (1H, ~d, ArH), 7.80-7.76 (1H, m, ArH), 6.70 (1H, ~d, ArH), 6.63 (1H, s, ArH), 4.82 (2H, s, NCH_2), 3.54 (2H, br. s, CH_2), 3.20 (2H, br. s, CH_2), 2.99 (2H, br. s, CH_2), 2.82-2.73 (4H, m, CH, CH_2), 2.49 (2H, d, CH_2), 1.92-1.87 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, CH_3).
A-234	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.19 (1H, ~d, ArH), 7.84-7.75 (2H, m, ArH), 7.38-7.32 (1H, m, ArH), 7.16 (1H, s, ArH), 7.01 (1H, d, ArH), 4.39 (2H, s, NCH_2), 3.36 (2H, d, CH_2), 3.23 (1H, br. s, CH), 2.80 (2H, br. s, CH_2), 2.47 (2H, d, CH_2), 1.93 (4H, br. s, CH_2), 1.98-1.82 (1H, m, CH), 0.88 (6H, d, CH_3).
A-235	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.21 (1H, ~d, ArH), 7.79 (2H, s, ArH), 7.52 (1H, ~d, ArH), 7.39 (1H, s, ArH), 7.18 (1H, ~d, ArH), 4.73 (2H, dd, NCH_2), 4.13-4.08 (1H, m, CH), 3.76-3.35 (4H, m, CH_2), 2.57 (2H, d, CH_2), 2.46-2.38 (1H, m, CH_2), 2.28-2.18 (1H, m, CH_2), 1.95-1.91 (1H, m, CH), 0.94 (6H, d, CH_3).
A-236	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 7.77 (1H, ~d, ArH), 7.19 (1H, ~d, ArH), 6.96 (1H, ~d, ArH), 6.67 (2H, ~t, ArH), 6.55 (1H, ~d, ArH), 3.96 (1H, ~t, NCH), 3.56-3.25 (6H, m, CH_2), 2.43 (2H, d, CH_2), 1.89-1.84 (1H, m, CH), 0.91 (6H, d, CH_3).
A-237	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.42 (1H, ~d, ArH), 7.75 (1H, t, ArH), 7.34-7.20 (2H, m, ArH), 6.84-6.68 (2H, m, ArH), 2.97 (1H, br. d, CH_2), 2.68 (2H, ~d, CH_2), 2.58 (2H, ~t, CH_2), 2.52 (2H, d, CH_2), 1.91 (1H, ~quint, CH), 1.85-1.70 (1H, m, CH), 1.49 (2H, br. d, CH_2), 1.25-1.15 (2H, m, CH_2), 0.93 (6H, d, CH_3).

[2594]

A-238	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.11 (1H, ~d, ArH), 8.03 (2H, ~d, ArH), 7.89-7.86 (1H, m, ArH), 7.76-7.72 (1H, m, ArH), 7.41 (1H, ~d, ArH), 7.38 (1H, s, ArH), 4.34 (2H, s, NCH_2), 4.00 (2H, s, NCH_2), 3.35 (4H, ~t, CH_2), 2.90 (4H, br. s, CH_2), 2.57 (2H, d, CH_2), 1.95-1.91 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, CH_3).
A-239	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.05 (1H, ~d, ArH), 7.81 (2H, ~d, ArH), 7.71-7.65 (1H, m, ArH), 7.31 (1H, ~d, ArH), 7.15 (1H, s, ArH), 3.79 (3H, s, NCH_2, CH_2), 3.68-3.65 (1H, m, CH_2), 3.15-3.11 (1H, m, CH_2), 2.94-2.89 (1H, m, CH_2), 2.61-2.45 (4H, m, CH_2), 2.20 (1H, ~t, CH_2), 1.95-1.87 (2H, m, CH, CH_2), 0.95 (3H, d, CH_3), 0.92 (3H, d, CH_3).
A-240	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 8.08 (1H, d, ArH), 7.79-7.73 (1H, m, ArH), 7.65 (1H, ~d, ArH), 7.60-7.56 (1H, m, ArH), 7.50-7.44 (2H, m, ArH), 7.23-7.15 (2H, m, ArH), 4.03 (2H, ~d, NCH_2), 2.89 (2H, q, CH_2), 2.86-2.82 (2H, m, CH_2), 2.56-2.48 (2H, m, CH_2), 1.82-1.80 (1H, m, CH), 1.49 (4H, br. s, CH_2), 1.28 (3H, t, CH_3).
A-241	^{1}H NMR δ (ppm) (CHCl3-d): 15.60 (1H, s, NH), 8.27-8.23 (2H, m, ArH), 7.73 (1H, t, ArH), 7.65 (1H, d, ArH), 7.56 (1H, t, ArH), 7.44 (1H, t, ArH), 7.36 (1H, t, ArH), 7.30 (1H, d, ArH), 4.11 (2H, ~d, NCH_2), 3.56 (2H, q, CH_2), 3.17-3.11 (2H, m, CH_2), 2.93 (2H, q, CH_2), 2.87 (2H, ~t, CH_2), 2.31-2.27 (1H, m, CH), 1.87-1.80 (4H, m, CH_2), 1.45-1.37 (6H, m, CH_3).
A-242	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 8.78 (1H, m, ArH), 8.50-8.47 (1H, m, ArH), 7.77 (1H, d, ArH), 7.68-7.63 (1H, m, ArH), 7.49-7.45 (1H, m, ArH), 7.21-7.13 (2H, m, ArH), 4.05 (2H, ~d, NCH_2), 2.95 (2H, q, CH_2), 2.85-2.82 (2H, m, CH_2), 2.55-2.52 (2H, m, CH_2), 1.84-1.81 (1H, m, CH), 1.50 (4H, br. s, CH_2), 1.29 (3H, t, CH_3).
A-243	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 7.93 (1H, s, ArH), 7.67-7.59 (3H, m, ArH), 7.58 (1H, ~d, ArH), 7.52-7.44 (1H, m, ArH), 7.32-7.12 (2H, m, ArH), 6.82-6.80 (1H, m, ArH), 6.67-6.67 (1H, m, ArH), 4.00 (2H, s, NCH_2), 3.77 (2H, t, NCH_2), 2.91 (2H, q, CH_2), 2.88-2.82 (2H, m, CH_2), 2.55-2.52 (2H, m, CH_2), 1.82-1.78 (1H, m, CH), 1.54-1.47 (6H, m, CH_2), 1.29 (3H, t, CH_3), 0.84 (3H, t, CH_3).

[2595]

A-244	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.42-8.39 (2H, m, ArH), 7.90 (1H, s, ArH), 7.85-7.82 (2H, m, ArH), 7.61-7.60 (1H, m, ArH), 7.54-7.47 (3H, m, ArH), 7.70-7.37 (2H, m, ArH), 7.29-7.25 (1H, m, ArH), 6.93-6.92 (1H, m, ArH), 6.83-6.80 (1H, m, ArH), 5.18 (2H, s, NCH_2), 4.12 (2H, ~d, NCH_2), 3.11-3.08 (2H, m, CH_2), 2.94 (2H, q, CH_2), 2.84-2.79 (2H, m, CH_2), 2.02-1.99 (1H, m, CH), 1.71-1.62 (4H, m, CH_2), 1.38 (3H, t, CH_3).
A-245	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 10.51 (1H, s, ArH), 8.58 (1H, s, ArH), 8.16-8.13 (1H, m, ArH), 7.96 (1H, d, ArH), 7.65-7.44 (6H, m, ArH), 7.20-7.12 (2H, m, ArH), 4.04 (2H, s, CH_2), 2.90-2.84 (4H, m, CH_2), 2.55-2.47 (2H, m, CH_2), 1.82-1.80 (1H, m, CH), 1.52-1.47 (4H, m, CH_2), 1.29 (3H, t, CH_3).
A-246	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 7.75-7.72 (2H, m, ArH), 7.55-7.49 (4H, m, ArH), 7.40-7.37 (1H, m, ArH), 7.30-7.19 (6H, m, ArH), 6.82-6.80 (2H, m, ArH), 5.02 (2H, s, NCH_2), 3.99 (2H, s, NCH_2), 3.02-2.99 (2H, m, CH_2), 2.86-2.78 (4H, m, CH_2), 1.88-1.85 (1H, m, CH), 1.58-1.46 (4H, m, CH_2), 1.22 (3H, t, CH_3).
A-247	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 8.39 (1H, s, ArH), 7.93 (1H, d, ArH), 7.86 (1H, d, ArH), 7.58 (1H, d, ArH), 7.53-7.49 (1H, m, ArH), 7.42 (1H, d, ArH), 7.29 (1H, t, ArH), 4.15 (2H, ~d, NCH_2), 3.14-3.11 (2H, m, CH_2), 2.93 (2H, q, CH_2), 2.87-2.82 (2H, m, CH_2), 2.04-2.02 (1H, m, CH), 1.80-1.66 (5H, m, CH_2, CH), 1.38 (3H, t, CH_2), 0.98-0.94 (2H, m, CH_2), 0.91-0.84 (2H, m, CH_2).
A-248	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 7.89 (1H, s, ArH), 7.65-7.36 (7H, m, ArH), 7.31-7.14 (4H, m, ArH), 6.87-6.84 (1H, m, ArH), 6.77-6.46 (1H, m, ArH), 5.15 (2H, s, NCH_2), 3.97 (2H, s, NCH_2), 2.90-2.81 (4H, m, CH_2), 2.52-2.51 (2H, m, CH_2), 1.78-1.76 (1H, m, CH), 1.48-1.42 (4H, m, CH_2), 1.27 (3H, t, CH_3).
A-249	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d6): 8.17 (1H, d, ArH), 7.82 (1H, t, ArH), 7.65-7.52 (8H, m, ArH), 7.44 (1H, t, ArH), 7.12 (2H, ~t, ArH), 3.95 (2H, ~d, NCH_2), 2.70-2.63 (2H, m, CH_2), 2.34 (2H, ~t, CH_2), 1.50 (1H, br. s, CH), 1.22 (2H, ~t, CH_2), 1.16-1.06 (2H, m, CH_2).
A-250	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.13 (1H, ~d, ArH), 7.84-7.80 (1H, m, ArH), 7.76-7.70 (1H, m, ArH), 6.82 (1H, s, ArH), 6.80 (1H, d, ArH), 4.44

[2596]

	(1H, d, NCH2), 3.98 (1H, d, NCH2), 2.99-2.57 (7H, m, CH, CH2), 2.55-2.50 (1H, m, CH), 1.07 (3H, d, CH3), 0.93 (6H, s, CH3).
A-251	^{1}H NMR δ (ppm) (MeOH-d4): 9.14 (1H, ~d, ArH), 7.83-7.80 (1H, m, ArH), 7.76-7.71 (1H, m, ArH), 6.81 (1H, s, ArH), 6.79 (1H, d, ArH), 4.48 (1H, d, NCH2), 4.04 (1H, d, NCH2), 2.54 (2H, d, CH2), 1.97-1.87 (1H, m, CH), 0.94 (6H, d, CH3).

[2597]

[2598] 실시예 2: 결합 데이터:

[2599] 하기 표 3은 본 발명의 다수의 대표적인 화합물 및 AT2R에 대한 그의 결합 친화도를 열거한다.

[2600] 참조로서 C21 (비코어 파마) 및 안지오텐신 II (내인성 리간드)를 사용하여, HEK-293 세포 막 제제에서 Cb23 또는 인간 /설치류 /시노몰구스 /미니피그 /개 WT AT2R에 융합된 인간 AT2R로부터 ^{125}I-[Sar1, Ile8]-안지오텐신 II (퍼킨 엘머, NEX248050UC)를 대체함으로써 방사성리간드 검정에서 모든 합성된 리간드를 평가하였다. 친화도를 8-포인트 용량-반응 곡선을 사용하여 결정하였으며, 각각의 포인트는 이중으로 수행하였다. 화합물을 또한 HEK-293 세포 막에서 인간 AT1R에 대한 ^{125}I-[Sar1, Ile8]-안지오텐신 II 결합의 대체에 대해 카운터스크린

결합 검정에서 평가하였다. AT1R에 대해, 퍼센트 치환을 1 μM 및 10 μM에서 (이중으로) 또는 8-포인트 용량-반응 곡선을 사용하여 결정하였으며, 각각의 포인트는 참조로서 사용된 칸데사르탄 및 로사르탄을 사용하여 이중으로 수행하였다.

[2601] AT2R /AT1R 결합 검정을 위해, AT2R_Cb23, AT2R 또는 AT1R을 발현하는 세포 막을 0.05 nM ^{125}I-[Sar1, Ile8]-Ang II와 함께 인큐베이션하였다. 리간드 경쟁 검정을 1 pM 내지 10 μM 범위의 농도에서 총 부피 100 μL의 검정 완충제 (50 mM 트리스, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, 0.1% BSA, pH 7.4) 중에서 수행하였다. 각각의 실험에 대해, 각각의 리간드 농도를 이중으로 시험하였다. 비-특이적 결합 (NSB)을 10 μM 비표지된 [Sar1]-Ang II (시그마 알드리치)의 포함에 의해 결정하였다. 방사성리간드를 첨가하여 반응을 개시한 후, 플레이트를 25℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 100 μL의 빙냉 세척 완충제 (50 mM 트리스.HCl, pH 7.4)로 6회 세척을 적용하여, 진공 수거기를 사용하는 급속 여과에 의해 반응을 종결시켰다. 필터 플레이트 GF/C (퍼킨 엘머)를 0.5% PEI 중에 사전-침지시켰다. 액체 섬광 계수를 통해 방사능의 잔류 양을 측정하였다. 각각의 리간드가 ^{125}I-[Sar1, Ile8]-Ang II의 50%를 대체하는 농도를 나타내는 IC50 값을 그래프패드 프리즘 7.02를 사용하여 데이터에 대해 비-선형 회귀 방정식 (가변 기울기, 4개의 파라미터)을 적용함으로써 계산하였다. 수득된 값은 각각의 리간드에 대한 친화도 추정치 및 각각 AT2R 또는 AT1R과의 결합에 대해 방사성리간드와 경쟁하는 그의 능력의 역할을 한다.

[2602] 결과를 하기 표 3 (화합물 번호 A-01 내지 A-249)에 제시한다.

[2603] 표 4는 AT1R에 대한 본 발명의 화합물의 결합 데이터를 제시하며, 이는 본원에 제시된 AT2R 결합 데이터와 함께 AT2R에 대한 그의 선택성을 입증한다.

[2604] 표 3: 본 발명의 화합물의 시험관내 hAT2R_Cb23 결합 친화도, IC50 (M)

화합물 번호	**hAT2R_Cb23에 대한 결합 친화도 IC50 (M)**
A-01	3.36E-05
A-02	6.21E-06
A-03	1.59E-05
A-04	2.28E-05
A-05	3.41E-05
A-06	1.65E-05
A-07	2.88E-05
A-08	6.82E-06
A-09	2.18E-06
A-10	3.36E-06
A-11	9.59E-07
A-12	1.27E-06
A-13	1.36E-05
A-14	4.82E-06
A-15	4.29E-05
A-16	2.17E-05
A-17	1.43E-05
A-18	3.85E-06
A-19	1.17E-06
A-20	5.10E-07
A-21	4.88E-07
A-22	1.97E-05
A-23	2.37E-06
A-24	7.14E-06
A-25	8.31E-06
A-26	1.11E-04
A-27	3.59E-05

[2605]

A-28	3.56E-06
A-29	4.24E-05
A-30	1.14E-04
A-31	2.07E-06
A-32	1.47E-05
A-33	3.07E-06
A-34	4.84E-07
A-35	6.02E-07
A-36	1.42E-06
A-37	6.58E-06
A-38	2.40E-06
A-39	2.81E-06
A-40	5.87E-06
A-41	2.54E-06
A-42	1.77E-05
A-43	4.38E-06
A-44	7.18E-06
A-45	2.54E-06
A-46	1.79E-06
A-47	1.07E-06
A-48	6.28E-07
A-49	2.34E-06
A-50	1.05E-05
A-51	2.11E-06
A-52	4.42E-06
A-53	7.60E-06
A-54	2.07E-06
A-55	2.27E-06
A-56	6.17E-05
A-57	1.90E-06
A-58	1.72E-05
A-59	4.75E-06

[2606]

A-60	3.46E-06
A-61	1.47E-05
A-62	1.68E-06
A-63	2.16E-05
A-64	1.56E-06
A-65	1.85E-06
A-66	1.18E-05
A-67	7.11E-06
A-68	8.50E-06
A-69	1.06E-05
A-70	1.80E-06
A-71	1.85E-05
A-72	8.39E-06
A-73	4.30E-06
A-74	1.17E-05
A-75	5.92E-06
A-76	5.57E-06
A-77	2.91E-06
A-78	1.50E-06
A-79	4.72E-06
A-80	2.22E-07
A-81	1.84E-06
A-82	3.20E-06
A-83	1.78E-06
A-84	2.37E-06
A-85	2.03E-06
A-86	2.49E-05
A-87	3.81E-06
A-88	1.55E-05
A-89	9.78E-06
A-90	2.03E-06
A-91	2.37E-05

[2607]

A-92	1.56E-05
A-93	6.98E-06
A-94	4.77E-06
A-95	4.33E-05
A-96	1.32E-05
A-97	7.57E-07
A-98	5.69E-06
A-99	3.39E-05
A-100	1.65E-05
A-101	4.48E-06
A-102	7.07E-06
A-103	1.22E-05
A-104	6.00E-06
A-105	2.00E-06
A-106	3.55E-08
A-107	5.49E-05
A-108	4.17E-05
A-109	4.04E-05
A-110	1.78E-05
A-111	5.43E-06
A-112	6.97E-07
A-113	7.07E-06
A-114	1.87E-05
A-115	1.98E-06
A-116	8.98E-06
A-117	5.26E-05
A-118	1.00E-06
A-119	9.42E-06
A-120	4.59E-07
A-121	2.78E-06
A-122	2.93E-07
A-123	4.88E-06

[2608]

A-124	1.81E-05
A-125	3.89E-07
A-126	2.26E-05
A-127	7.44E-08
A-128	2.19E-06
A-129	1.58E-07
A-130	2.88E-05
A-131	1.33E-05
A-132	3.55E-07
A-133	1.19E-06
A-134	9.66E-06
A-135	2.20E-08
A-136	1.21E-08
A-137	1.60E-08
A-138	4.71E-06
A-139	4.96E-06
A-140	7.36E-07
A-141	2.27E-05
A-142	9.11E-06
A-143	5.46E-06
A-144	1.48E-05
A-145	8.22E-06
A-146	9.74E-06
A-147	1.47E-06
A-148	6.24E-06
A-149	8.40E-06
A-150	3.38E-05
A-151	6.79E-06
A-152	2.87E-06
A-153	8.42E-06
A-154	1.60E-07
A-155	7.28E-05

[2609]

A-156	1.16E-05
A-157	3.44E-05
A-158	4.40E-05
A-159	3.08E-06
A-160	4.94E-06
A-161	1.46E-06
A-162	2.07E-05
A-163	3.32E-06
A-164	1.30E-06
A-165	6.81E-07
A-166	2.21E-05
A-167	3.26E-08
A-168	1.77E-08
A-169	2.53E-08
A-170	1.21E-05
A-171	1.58E-08
A-172	3.52E-06
A-173	1.60E-08
A-174	2.35E-09
A-175	3.22E-07
A-176	2.87E-08
A-177	5.85E-07
A-178	3.35E-08
A-179	9.53E-07
A-180	3.95E-09
A-181	1.48E-08
A-182	1.86E-08
A-183	8.33E-09
A-184	8.93E-10
A-185	6.96E-08
A-186	1.83E-08
A-187	7.26E-09

[2610]

A-188	1.39E-08
A-189	2.65E-06
A-190	1.35E-06
A-191	5.31E-08
A-192	5.19E-07
A-193	3.89E-07
A-194	7.37E-07
A-195	5.37E-07
A-196	6.31E-07
A-197	2.03E-07
A-198	1.82E-06
A-199	1.76E-07
A-200	1.06E-06
A-201	6.50E-07
A-202	8.24E-07
A-203	1.55E-07
A-204	2.12E-07
A-205	3.79E-07
A-206	1.08E-06
A-207	1.21E-06
A-208	1.92E-06
A-209	3.68E-06
A-210	2.01E-06
A-211	1.29E-06
A-212	4.34E-07
A-213	3.89E-07
A-214	3.86E-08
A-215	3.00E-07
A-216	2.47E-07
A-217	2.79E-09
A-218	1.22E-07
A-219	6.81E-07

[2611]

A-220	8.07E-08
A-221	2.74E-06
A-222	9.47E-09
A-223	6.00E-09
A-224	9.22E-08
A-225	5.41E-08
A-226	3.72E-08
A-227	8.75E-09
A-228	1.49E-08
A-229	7.98E-09
A-230	1.23E-06
A-231	3.68E-07
A-232	2.67E-06
A-233	1.31E-06
A-234	2.02E-06
A-235	6.89E-06
A-236	1.01E-06
A-237	4.42E-07
A-238	1.88E-05
A-239	2.57E-06
A-240	3.62E-05
A-241	4.25E-05
A-242	2.77E-05
A-243	1.59E-07
A-244	1.04E-07
A-245	9.97E-06
A-246	1.02E-07
A-247	3.53E-05
A-248	4.80E-08
A-249	7.90E-05

[2612]

[2613] 표 4: 본 발명의 화합물의 시험관내 hAT1R WT 결합 친화도, IC50 (M)

반-정량적 점수	**% 대체된 방사성리간드 125I-[Sar1, Ile8]-Ang II**
*	< 30 %
**	30% - 50 %
***	> 50%

화합물 번호	1 μM에서 % 대체된 방사성리간드	10 μM에서 % 대체된 방사성리간드	hAT1R에 대한 결합 친화도 IC50 (M)
A-02	*	*	
A-03	*	*	
A-05	*	*	4,99E-05
A-06	*	**	2,54E-05
A-08	*	*	9,21E-05
A-09	*	*	3,65E-05
A-10	*	*	7,00E-05
A-11	*	*	3,77E-05
A-12	*	*	
A-13	*	*	
A-14	*	*	
A-17	*	*	
A-18	*	*	
A-19	*	*	4,74E-05
A-20	*	*	4,97E-05
A-21	*	*	4,17E-05
A-22	*	*	
A-23	*	*	
A-24	*	*	
A-25	*	*	
A-28	*	*	

[2614]

A-31	*	*	
A-32	*	*	
A-33	*	*	
A-34	*	*	
A-35	*	*	3,14E-05
A-36	*	*	
A-37	*	*	
A-38	*	**	1,36E-05
A-39	*	*	
A-40	*	*	3,66E-05
A-41	*	**	1,65E-05
A-42	*	**	2,63E-05
A-43	*	**	
A-44	*	*	3,49E-05
A-45	*	*	3,00E-05
A-46	*	*	
A-47	*	*	
A-48	*	**	2,78E-05
A-49	*	**	2,03E-05
A-50	*	* / **	2,88E-05
A-51	*	*	5,50E-05
A-52	*	*	
A-53	*	*	4,56E-05
A-54	*	*	3,10E-05
A-55	*	*	3,97E-05
A-57	*	*	3,45E-05
A-59	*	*	
A-60	*	*	
A-62	*	*	
A-64	*	*	3,97E-05
A-65	*	*	6,08E-05
A-67	*	*	

[2615]

A-68	*	*	
A-69	*	*	
A-70	*	*	6,12E-05
A-72	*	*	
A-73	*	*	
A-75	*	*	
A-76	*	*	
A-77	*	**	1,35E-05
A-78	*	**	1,22E-05
A-79	*	*	
A-80	*	*	
A-81	*	*	
A-82	*	*	
A-83	*	*	
A-84	*	*	
A-85	*	*	4,50E-05
A-86	*	*	
A-87	*	*	
A-88	*	*	
A-89	*	*	
A-90	*	*	
A-93	*	*	
A-94	*	**	1,42E-05
A-97	*	*	
A-98	*	*	
A-101	*	*	
A-102	*	*	
A-104	*	*	
A-105	*	*	
A-106	*	*	
A-111	*	*	
A-112	*	*	

[2616]

A-113	*	*	
A-115	*	*	
A-116	*	**	1,81E-05
A-118	*	*	4,15E-05
A-119	*	*	
A-120	*	*	
A-121	*	**	1,17E-05
A-122	*	*	
A-123	*	*	
A-125	*	*	
A-127	*	*	
A-128	**	***	1,82E-05
A-129	*	*	
A-132	*	*	
A-133	*	*	
A-134	*	*	
A-135	*	*	
A-136	*	*	
A-137	*	*	
A-138	*	*	
A-139	*	*	
A-140	*	**	2,47E-05
A-142	*	**	
A-143	*	*	
A-145	*	*	
A-146	*	*	
A-147	*	*	
A-148	*	*	
A-149	*	*	
A-151	*	*	
A-152	*	*	
A-153	*	*	

[2617]

[2618]

A-154	*	*	
A-159	*	*	
A-160	*	*	
A-161	*	*	
A-163	*	*	
A-164	*	*	
A-165	*	*	
A-167	*	*	
A-168	*	*	
A-169	*	*	
A-170	*	*	
A-171	*	*	
A-172	*	*	
A-173	*	*	
A-174	*	*	
A-175	*	*	
A-176	*	*	
A-177	*	*	
A-178	*	*	
A-179	*	*	
A-180	*	*	
A-181	*	*	
A-182	*	*	
A-183	*	*	
A-184	*	*	3,36E-05
A-185	*	*	
A-186	*	*	
A-187	*	*	
A-188	*	*	
A-189	*	*	
A-190	*	*	
A-191	*	*	

[2619]

A-192	*	*	
A-193	*	*	
A-194	*	*	
A-195	*	*	
A-196	*	*	
A-197	*	*	
A-198	*	*	
A-199	*	*	
A-200	*	*	
A-201	*	*	
A-202	*	*	
A-203	*	*	
A-204	*	*	
A-205	*	*	
A-206	*	*	
A-207	*	*	
A-208	*	*	
A-209	**	***	6,74E-06
A-210	*	*	
A-211	*	*	
A-212	*	*	
A-213	*	*	
A-214	*	*	
A-215	*	*	
A-216	*	*	
A-217	*	**	1,75E-05
A-218	*	*	
A-219	*	*	5,52E-05
A-220	*	*	
A-221	*	*	
A-222	*	*	
A-223	*	*	

A-224	*	*	
A-225	*	*	
A-226	*	*	
A-227	*	*	
A-228	*	*	
A-229	*	*	
A-230	*	*	
A-231	*	**	1,89E-05
A-232	*	*	
A-233	*	*	
A-234	*	*	
A-235	*	*	
A-236	*	*	
A-239	*	*	
A-243	*	***	1,15E-05
A-244	*	***	6,62E-06
A-246	*	**	2,67E-05
A-248	*	*	4,01E-05

[2620]

[2621] 실시예 3: 생체내 데이터 (신경병증성 통증의 CCI 모델):

[2622] 본 발명의 화합물 및 참조 화합물 (EMA-200)을 신경병증성 통증의 래트 모델에서 시험하였다 (문헌 [Bennett and Xie (1988) rat chronic constriction injury (CCI) model of mononeuropathic pain: A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Bennett GJ, Xie YK. Pain. 1988 :87-107]).

[2623] 결과를 도 1 및 2에 제시/요약한다.

[2624] 실시예 4: 선택성 프로파일링 (넓은 패널)

[2625] 본 검정의 목적은 억제 시 바람직하지 않은 부작용을 유발할 수 있는 선택된 범위의 인간 GPCR, 이온 채널, 키나제, 수송체 등에 대한 본 발명의 화합물의 활성 및 선택성을 결정하는 것이다.

[2626] 이들 표적에 대한 결합 친화도 또는 활성을 유로핀스 세렙 SA(Eurofins Cerep SA) (레 보이스 엘에베크(Le Bois L'Eveque), BP 30001, F- 86600 셀-레베스카울트(Celle-Levescault))에서 방사측정, 효소 및 세포-기반 검정으로 결정하였다. 그의 EC50, IC50 또는 PIN (백분율 억제)을 결정하기 위해, 화합물을 10 μM (최고 농도)의 단일 농도에서 시험하였다. 본 발명의 시험된 화합물에 대한 결과 (데이터는 제시되지 않음)는 시험된 화합물이 관심 표적, 즉 AT2R에 대해 높은 선택성을 갖고, 선택성 검정에서 시험된 수용체에 대해 최소의 활성을 갖거나 활성을 갖지 않음을 보여주었다.

[2627] 또한, 본 발명의 대표적인 화합물을 하기 표적에 대한 활성에 대해 시험하였다: 유로핀스 세렙 SA, 유로핀스 디소버엑스(Eurofins DisoverX) 및 찰스 리버 래보러토리즈 클리블랜드, 인크.(Eurofins DisoverX 및 Charles River Laboratories Cleveland, Inc.)에서: 칼슘 유동에서 AT1R에 대한 각각 효능제 및 길항제 활성 (각각 EC50 > 100 마이크로몰 및 IC50 > 100 마이크로몰); CGRP (유의한 길항제 효과 없음 - 데이터는 제시되지 않음); TRPV1 (유의한 길항제 효과 없음 - 데이터는 제시되지 않음); TPRA1 (역치 수준을 넘어서는 효능제 또는 길항제 효과 없음 - 데이터는 제시되지 않음) 및 NK3 (유의한 자극 또는 억제 효과 없음 - 데이터는 제시되지 않음).

[2628] 실시예 5: ADME 검정

[2629] 동적 용해도

[2630] 100% DMSO 중 시험 화합물의 20 mM 원액으로부터 출발하여, 2% 최종 DMSO를 함유하는 포스페이트-완충 염수 pH 7.4 (PBS) (138 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 10 mM K-포스페이트) 및 100 mM 시트레이트 완충제 pH 3.0 중에서 400

μM의 이론적 농도로 이중으로 희석물을 제조하였다.

[2631] PBS 및 시트레이트 완충제 중 실험 화합물 희석물을 추가로 25℃에서 항온 오비탈 진탕기 상에서 2시간 동안 평형화되도록 한 다음, 14000 rpm, 5분에서 원심분리하고, 진공 매니폴드를 사용하여 HTS 필터 플레이트를 통해 여과하였다. 측정 전에 시험 화합물의 여과물을 2% DMSO를 함유하는 아세토니트릴로 2배 희석하였다. 동시에, 50% 아세토니트릴/완충제 중 화합물 희석물을 2% 최종 DMSO를 사용하여 0 μM (블랭크), 100 μM, 200 μM 및 400 μM의 이론적 농도로 제조하여 보정 곡선을 생성하였다.

[2632] 온단세트론(Ondansetron) (시그마 알드리치 USA(Sigma Aldrich USA), cat# 03639)을 적절한 검정 성능을 제어하기 위한 참조로서 사용하였다. 200 μl의 각각의 샘플을 96-웰 플레이트로 옮기고, 200-550 nm 범위에서 (5 nm의 단계로) 용해도를 측정하였다. 측정은 UV-Vis 모드에서 스펙트라 맥스 플러스 판독기를 사용하여 수행하였다. 데이터의 획득 및 분석은 소프트맥스 프로 v.5.4 (몰레큘라 디바이시스) 및 엑셀 2010 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 수행하였다. 흡광도 최대값 (0 내지 3 OD 범위 내의 최소 및 최대 농도 포인트에 대한 절대 흡광도 단위 값)에 기초하여 각각의 화합물에 대해 수동으로 계산을 위한 적절한 흡광도 파장을 선택하였다. 각각의 최종 데이터세트를 추가적으로 조작자에 의해 시각적으로 평가하고, 적합도 (R2)를 각각의 보정 곡선에 대해 계산한다.

[2633] 결과를 표 5에 제시한다.

[2634] 표 5: 본 발명의 예시적인 화합물의 동역학적 용해도

화합물 번호	**PBS 용해도, pH 7.4, μM**	시트레이트 완충제 용해도, pH 3.0, μM
A-09	318	≥400
A-10	≥400	≥400
A-12	54	≥400
A-20	≥400	≥400
A-24	≥400	≥400
A-31	≥400	40
A-32	394	399
A-51	≥400	4
A-90	≥400	≥400
A-173	376	356
A-174	385	356
A-178	≥400	≥400
A-181	≥400	388
A-183	383	377

[2635]

[2636] 열역학적 용해도

[2637] 열역학적 용해도 - 프로토콜 1

[2638] 8 mL 유리 바이알에서, 시험 화합물의 건조 물질 1-2 mg을 적합한 완충제 (포스페이트-완충 염수 pH 7.4 (138 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 10 mM K-포스페이트) 또는 100 mM 시트레이트 완충제 pH 3.0)와 혼합하여 4 mM의 이론적 농도에 도달하도록 하였다. 용액을 항온 진탕기 상에서 25℃에서 추가로 평형화되도록 하였다. 각각 4 및 24 시간의 진탕 후에, 인큐베이션 혼합물을 진공 매니폴드를 사용하여 HTS 필터 플레이트를 통해 여과하였다. 시험 화합물의 여과물을 측정 전에 4% DMSO를 함유하는 아세토니트릴로 2배 희석하였다. 동시에, 20 mM DMSO 원액을 사용하여, 50% 아세토니트릴/완충제 중 화합물 희석물을 2% 최종 DMSO를 사용하여 0 μM (블랭크), 10 μM, 25 μM, 50 μM, 100 μM 및 200 μM의 이론적 농도로 제조하여 보정 곡선을 생성하였다.

[2639] 온단세트론 (시그마 알드리치 USA, cat# 03639)을 적절한 검정 성능을 제어하기 위한 참조로서 사용하였다. 200 μl의 각각의 샘플을 96-웰 플레이트로 옮기고, 200-550 nm 범위에서 (5 nm의 단계로) 용해도를 측정하였다. 측정은 UV-Vis 모드에서 스펙트라 맥스 플러스 판독기를 사용하여 수행하였다. 데이터의 획득 및 분석은 소프트맥스 프로 v.5.4 (몰레큘라 디바이시스) 및 엑셀 2010 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 수행하

였다. 흡광도 최대값 (0 내지 3 OD 범위 내의 최소 및 최대 농도 포인트에 대한 절대 흡광도 단위 값)에 기초하여 각각의 화합물에 대해 수동으로 계산을 위한 적절한 흡광도 파장을 선택하였다. 각각의 최종 데이터세트를 추가적으로 조작자에 의해 시각적으로 평가하고, 적합도 (R2)를 각각의 보정 곡선에 대해 계산한다.

[2640] 열역학적 용해도 - 프로토콜 2

[2641] 8 mL 유리 바이알에서, 시험 화합물의 건조 물질 1-2 mg을 적합한 완충제 (섭식 상태 인공 장액 (FeSSIF) 또는 공복 상태 인공 장액 (FaSSIF))와 혼합하여 4 mM의 이론적 농도에 도달하도록 하였다. 용액을 항온 진탕기 상에서 25℃에서 추가로 평형화되도록 하였다. 각각 4 및 24시간의 진탕 후에, 인큐베이션 혼합물을 진공 매니폴드를 사용하여 HTS 필터 플레이트를 통해 여과하였다. 측정 전에 시험 화합물의 여과물을 2% DMSO를 함유하는 아세토니트릴/완충제 혼합물로 500배 희석하였다. 동시에, 20 mM DMSO 원액을 사용하여, 50% 아세토니트릴/완충제 (v/v) 중 화합물 희석물을 2% 최종 DMSO를 사용하여 0 μM (블랭크), 10 μM, 25 μM, 50 μM, 100 μM 및 200 μM의 이론적 농도로 제조하여 보정 곡선을 생성하였다. 보정 표준물을 LC-MS/MS 측정 (시스템 API4000 QTRAP) 전에 50% 아세토니트릴/물 (v/v) 혼합물로 100배 희석하였다.

[2642] 결과를 표 6에 제시한다.

[2643] 표 6: 본 발명의 예시적인 화합물의 열역학적 용해도

[2644]

화합물 번호	시점	**TSOL pH 7.4 (μM)**	**TSOL pH 3.0 (μM)**	**TSOL FaSSIF pH 6.5 (μM)**	**TSOL FeSSIF pH 5.0 (μM)**
A-174	4 h	>400	≥400	>400	>400
	24 h	>400	≥400	>400	>400

[2645] 혈장 단백질 결합 PPB (평형 투석)

[2646] PPB - 프로토콜 1

[2647] 다중-사용 96-웰 투석 유닛 (HTD96b 투석기)에서 검정을 수행하였다. 각각의 개별 웰 유닛은 미리 결정된 세공 크기 (MWCO 12-14 kDa)의 수직으로 정렬된 투석 막에 의해 분리된 2개의 챔버로 이루어졌다. 화합물 (1 μM, 최종 DMSO 농도 1%)로 스파이킹된 120 μl의 비-희석된 새로 해동된 마우스, 래트 또는 인간 혈장을 하나의 챔버에 첨가하고, 동일한 부피의 PBS 완충제 pH 7.4를 다른 챔버에 첨가하였다. HTD96b 투석기를 접착 밀봉 필름으로 덮고, 100 rpm에서 5시간 동안 진탕하면서 37℃에서 인큐베이션하였다.

[2648] 샘플 제조를 위해, 각각의 챔버의 내용물의 분취물을 동일한 부피의 블랭크 대향 매트릭스와 혼합하였다. 본 검정 동안 화합물의 비-특이적 손실을 규정하기 위해, 표준 용액을 투석 없이 스파이킹된 혈장의 분취물을 블랭크 완충제와 혼합함으로써 생성하였다. 샘플을 100% 아세토니트릴로 10배 희석하고, 후속적으로 6000 rpm에서 5분 동안 원심분리하여 혈장 단백질을 침강시켰다. 탠덤 질량 분광계 (API3000 PE 사이엑스(PE Sciex))와 결합된 HPLC 시스템을 사용하여 상청액을 분석하였다. 데이터의 획득 및 분석은 애널리스트 1.5.2 소프트웨어 (PE 사이엑스)를 사용하여 수행하였다. 혈장 단백질 결합된 화합물의 백분율 및 회수를 하기 방정식을 사용하여 계산하였다:

$$\textit{단백질 결합} = \left(1 - \frac{\textit{완충제 중 피크 면적}}{\textit{혈장 중 피크 면적}}\right) * 100\,\%$$

$$\textit{회수} = \left(\frac{\textit{완충제 중 피크 면적} + \textit{혈장 중 피크 면적}}{\textit{표준 용액 중 피크 면적}}\right) * 100\,\%$$

[2649]

[2650] PPB - 프로토콜 2

[2651] 실험을 시작하기 전에, 투석 막 (막 스트립, MW 컷-오프 12-14 kDa, HT투석(HTDialysis), 카탈로그 번호 J1101)을 탈이온수에 60분 동안 침지시키고, 20% EtOH에 옮기고 밤새 둔다. 실험일에 DMSO 중 화합물의 10 mM 원액을 DMSO에서 10배로 희석한다. 이 용액을 5 μM의 최종 농도 및 0.5%의 최종 DMSO 농도로 새로 해동된 인간, 래트, 마우스 또는 개 혈장 (BioIVT) 중에 추가로 희석한다.

[2652] 이 용액으로부터, 50 μL의 분취물을 취하고, 회수 플레이트에 대해 동등 부피의 PBS와 매트릭스와 매칭시키고, 그 후에 6 부피의 정지 용액을 회수 플레이트에 첨가하였다. 이들 회수 플레이트에 대해, 인큐베이션은 수행하

지 않는다.

[2653] 평형 투석 장치 (96-웰, 모델 HTD96b, HT투석, 카탈로그 번호 #1006)를 제조업체의 지침서에 따라 조립한다. 어셈블리 직후, 100 μL 부피의 혈장 (화합물로 스파이킹됨)을 웰의 한 측면에 넣고, 또 다른 100 μL의 블랭크 PBS 완충제를 각각 다른 측면에 첨가한다. 각각의 화합물을 이중으로 시험한다. 아세부톨롤 및 니카르디핀은 낮은 및 매우 높은 결합 대조군으로서 사용되지만, 마우스의 경우에는 아세부톨롤 대신에 카페인이 낮은 결합제로서 사용된다. 이들 대조군에 대한 PPB 값이 과거 데이터에 의해 결정된 범위 내에 있지 않은 경우, 검정은 검증되지 않는다.

[2654] 플레이트를 230 rpm에서 진탕시키면서 37℃에서 4시간 동안 인큐베이션한다. 그 후, 웰의 각각의 측면으로부터 50 μL의 분취물을 취하고, 매트릭스를 매칭시킨다 (동등 부피의 스파이킹된 혈장과, 블랭크 PBS 완충제 및 블랭크 혈장을 갖는 완충제 구획으로부터의 샘플의 혼합). 매트릭스 매칭된 샘플을 3 부피의 정지 용액 (내부 표준으로서 디클로페낙을 함유한 아세토니트릴/MeOH 2/1)과 추가로 혼합한다. 간단히 혼합하고 원심분리한 후 (2400 rpm에서 15분 동안, +4℃에서), 상청액을 여과하고, LC-MS/MS (시스템 API4000) 상에서의 분석을 위해 새로운 96-웰 플레이트로 옮긴다.

[2655] 혈장 단백질 결합된 화합물의 백분율 및 회수를 하기 방정식을 사용하여 계산하였다:

[2656] $$\textbf{혈장 단백질 결합} = \left(\frac{C\text{혈장} - C\text{완충제}}{C\text{혈장}}\right) * 100\,\%$$

[2657] 여기서:

[2658] - $C_{혈장}$ = 혈장 중 화합물의 피크 면적 /혈장 중 IS의 피크 면적

[2659] - $C_{완충제}$ = 완충제 중 화합물의 피크 면적 /완충제 중 IS의 피크 면적

[2660] - '농도'는 화합물과 IS 피크 면적 사이의 비임

[2661] 회수는 대조군이며, 이는 화합물이 플레이트에 대한 비-특이적 결합을 갖지 않거나 또는 이들 조건에서 혈장 중에서 안정하지 않은 것을 확실하게 한다:

[2662] $$\textbf{\% 회수} = \frac{(PBS + \textbf{혈장}) * 100}{Recov}$$

[2663] 여기서:

[2664] - PBS = 4시간 후 PBS 구획에서의 (화합물의 피크 면적 / IS의 피크 면적의 비)

[2665] - 혈장 = 4시간 후 혈장 구획에서의 (화합물의 피크 면적 / IS의 피크 면적의 비)

[2666] - Recov = 회수 = 화합물 I 웰 회수 피크 면적 / T0에서의 웰 회수에서의 IS 피크 면적의 비

[2667] PBS 중 최종 시험 농도에서의 화합물의 용해도를 현미경에 의해 체크하여 침전이 관찰되는지 여부를 나타낸다. 침전물이 관찰되면, PPB의 데이터가 생성되지 않는다.

[2668] 결과를 표 7에 제시한다.

[2669] 표 7: 본 발명의 예시적인 화합물의 PPB

화합물 번호	PPB (%), 마우스	회수 (%), 마우스	PPB (%), 래트	회수 (%), 래트	PPB (%), 개	회수 (%), 개	PPB (%), 인간	회수 (%), 인간
A-31	>95	88	>90	84			>92	82
A-90	78	97	77	105			95	83
A-173	88	92	81	100			95	94
A-174	97.3	95	98.3	90	93.8	97	97.4	99
A-178	90	93	88	96			96	99
A-181	93	96	88	96			97	95
A-183	87	90	77	92			94	96
A-217			99.6	98	95.8	96	99.6	100

[2670]

[2671] 간 마이크로솜 안정성

[2672] LMS - 프로토콜 1

[2673] 마우스 간 마이크로솜을 수컷 Balb/c 마우스의 풀링된 (50), 관류된 간으로부터 단리하였다. 래트 간 마이크로솜을 수컷 위스타 래트의 풀링된 (15), 관류된 간으로부터 단리하였다. 단리를 표준 프로토콜에 따라 수행하였다 (문헌 [Hill, J.R. in Current Protocols in Pharmacology 7.8.1-7.8.11, Wiley Interscience, 2003]). 마이크로솜의 배치를 참조 화합물로서 이미프라민, 프로프라놀롤 및 베라파밀을 사용하여 품질 관리에 대해 시험하였다.

[2674] 마이크로솜 인큐베이션을 96-웰 플레이트에서 각각 40 μL의 5개의 분취물로 (각각의 시점에 대해 하나씩) 수행하였다. 간 마이크로솜 인큐베이션 배지는 PBS (100 mM, pH 7.4), $MgCl_2$ (3.3 mM), NADPH (3 mM), 글루코스-6-포스페이트 (5.3 mM), 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제 (0.67 단위/ml)를 함유하였으며, ml당 0.42 mg의 간 마이크로솜 단백질을 함유하였다. NADPH-보조인자 시스템을 PBS로 대체하여 대조군 인큐베이션을 수행하였다. 시험 화합물 (2 μM, 최종 용매 농도 1.6%)을 100 rpm에서 진탕하면서 37℃에서 마이크로솜과 함께 인큐베이션하였다. 인큐베이션을 이중으로 수행하였다. 40분에 걸친 5개의 시점을 분석하였다. 12 부피의 90% 아세토니트릴-물을 인큐베이션 분취물에 첨가함으로써 반응을 중지시킨 후, 5500 rpm에서 3분 동안 원심분리하여 단백질 침강시켰다. 인큐베이션을 이중으로 수행하였다. 탠덤 질량 분광계 (API3000 PE 사이엑스)와 결합된 HPLC 시스템을 사용하여 상청액을 분석하였다. 데이터의 획득 및 분석은 애널리스트 1.5.2 소프트웨어 (PE 사이엑스)를 사용하여 수행하였다. 제거 상수 (kel), 반감기 (t1/2) 및 고유 클리어런스 (Clint)를 선형 회귀 분석을 사용하여 ln(AUC) 대 시간의 플롯으로 결정하였다:

[2675] $$k_{el} = -기울기 \qquad t_{1/2} = \frac{0.693}{k} \qquad Cl_{int} = \frac{0.693}{t_{1/2}} x \frac{\mu L\ 인큐베이션}{mg\ 마이크로솜}$$

[2676] LMS - 프로토콜 2

[2677] 마우스 간 마이크로솜을 수컷 CD1 마우스의 풀링된 관류 간으로부터 단리하였다. 래트 간 마이크로솜을 수컷 스프라그 돌리 래트의 풀링된 관류 간으로부터 단리하였다. 개 간 마이크로솜을 수컷 비글 개의 풀링된 관류 간으로부터 단리하였다. 마이크로솜의 배치를 참조 화합물로서 테스토스테론, 프로프라놀롤 및 카페인을 사용하여 품질 관리에 대해 시험하였다.

[2678] DMSO 중 화합물의 10 mM 원액을 DMSO 중에 3배 희석한다. 이어서, 이 사전-희석된 화합물 용액을 50 mM 포스페이트 완충제 (PBS, pH 7.4) 중에 2 μM로 추가로 희석하고, 37℃에서 미리-가온한다. 이 화합물 희석물을 300 rpm에서 진탕 하에 37℃에서 마이크로솜/보조인자 혼합물과 F2 혼합한다. 최종 반응 조건은 다음과 같다: 100 μL 인큐베이션 부피, 1 μM의 시험 화합물 (이중으로), <0.1% DMSO, 0.5 mg/mL 마이크로솜, 0.6 U/mL 글루코스-6-포스페이트-데히드로게나제 (G6PDH, 로슈, 10127671001), 3.3 mM $MgCl_2$ (시그마, M2670), 3.3 mM 글루코스-6-포스페이트 (시그마, G-7879) 및 1.3 mM NADP+ (시그마, N-0505).

[2679] 300 rpm 및 37℃에서 60분 인큐베이션한 후, 반응을 3 부피의 정지 용액 (내부 표준으로서 디클로페낙을 함유한 아세토니트릴/MeOH 2/1)으로 정지시켰다. 시점 0 동안, 3 부피의 정지 용액을 화합물 희석물에 첨가한 후, 마

이크로솜 믹스를 첨가하였다. 60분에 걸친 6개의 시점을 분석하였다. 모든 시점의 샘플을 원심분리하고, 여과하고, 상청액을 LCMS/MS (시스템 API4000)에 의해 분석하였다.

[2680] 기기 반응 (피크 면적/IS 피크 면적)은 0 시점 샘플 (100%로 간주됨)을 참조하여 잔류 화합물의 백분율을 결정하였다.

[2681] 테스토스테론 (1 μM) 및 프로프라놀롤 및 카페인 (1 μM)을 각각 불안정한 및 안정한 화합물인 참조 화합물로서 사용하였다. 이들 대조군에 대한 마이크로솜 안정성 값이 과거 데이터에 의해 결정된 범위 내에 있지 않은 경우, 검정은 검증되지 않는다. 50 mM 완충제 pH 7.4 중 최종 시험 농도에서의 화합물의 용해도를 현미경에 의해 체크하여 침전이 관찰되는지 여부를 나타낸다. 침전물이 관찰되면, 마이크로솜 안정성의 데이터는 생성되지 않는다.

[2682] 결과를 표 8에 제시한다.

[2683] 표 8: 본 발명의 예시적인 화합물의 간 마이크로솜 안정성

화합물 번호	마우스 **Clint (μL/분/mg)**	래트 **Clint (μL/분/mg)**	개 **Clint (μL/분/mg)**	인간 **Clint (μL/분/mg)**
A-09	33	33		37
A-10	69	28		99
A-12	157	23		259
A-20	20	28		24
A-24	9	7		8
A-31	16	5		8
A-32	6	13		10
A-48	14	13		32
A-51	4	1		12
A-82	7	4		15
A-83	11	3		6
A-84	17	7		40
A-88	7	7		6
A-90	10	4		7
A-173	5	12		4
A-174	15.3	<17.3	<11.7	<6.6
A-178	15	5		20
A-181	6	5		12
A-183	12	7		7
A-184		19		18
A-217		<17.3	<11.5	<6.6
A-223		24.1		18.2
A-227		22.3	<11.7	16.5
A-228		28.3	<11.7	97.6
A-229		24.8	<11.7	21.6

[2684]

[2685] 간세포에서의 대사 안정성

[2686] LHS - 프로토콜 1

[2687] 1차 마우스 간세포를 2-단계 콜라게나제 간 관류에 의해 12-주령 수컷 balb/c 마우스 (n=3)로부터 단리하였다. 트리브로모에탄올을 250 mg/kg의 용량으로 마취제로서 사용하였다. 마우스 간을 먼저 사전-관류 용액 (HBSS w/o Ca^{2+} 및 Mg^{2+}, 20 mM HEPES pH 7.4, 0.5 mM EDTA)으로 3분 동안, 이어서 세척 용액 (HBSS, 20 mM HEPES pH

7.4)으로 2분 동안, 이어서 관류 용액 (HBSS, 20 mM HEPES pH 7.4, 5 mM $CaCl_2$, 0.5 mg/ml 콜라게나제 유형 IV)으로 6분 동안 관류하였다. 유량을 7 mL/분으로 유지하고, 모든 용액을 37℃에서 유지하였다. 계내 관류 후에, 간을 절제하고, 간 캡슐을 개방하고, 세포를 윌리엄스 배지 E에 현탁시키고, 70 μm 막을 통해 여과하였다. 사멸 세포를 퍼콜 원심분리 (퍼콜 밀도: 1.06 g/mL, 50xg, 10분, 20℃) 및 윌리엄스 배지 E (50xg, 3분)에서의 추가의 원심분리에 의해 제거하였다. 세포 펠릿을 크리오스카리스(CryoScarless) DMSO 무함유 (카탈로그 번호 CPL-A1, 바이오버드 인크., 일본) 배지 (세포 밀도 - $1x10^6$ /mL) 중에 재현탁시키고, -70℃에서 동결시키고, 액체 질소 중에 저장하였다.

[2688] 마우스 간세포 단리와 유사한 콜라게나제 간 관류에 의해 수컷 위스타 래트 (n=3)로부터 1차 래트 간세포를 수득하였다. 간략하게, 래트 간을 사전-관류 용액으로 3분 동안, 이어서 세척 용액으로 1분 동안, 이어서 관류 용액 2 (HBSS, 20 mM HEPES pH 7.4, 5 mM $CaCl_2$, 0.9 mM $MgCl_2$ 및 0.1 mg/mL 콜라게나제 유형 II)로 6분 동안 관류하였다. 유량을 17 mL/분으로 유지하고, 모든 용액을 37℃에서 유지하였다. 마우스 간세포에 대해서 뿐만 아니라 모든 추가의 조작을 수행하였다. 세포 펠릿을 크리오스카리스 DMSO 무함유 (카탈로그 번호 CPL-A1, 바이오버드 인크., 일본) 배지 (세포 밀도 - $1x10^6$ /mL) 중에 재현탁시키고, -70℃에서 동결시키고, 액체 질소 중에 저장하였다.

[2689] 사용 전에, 세포를 37℃에서 해동시키고, 윌리엄스 배지 E에 재현탁시키고, 그의 생존율을 혈구계를 사용하여 트리판 블루 배제에 의해 결정하였다. 간세포의 배치를 참조 화합물로서 이미프라민, 프로프라놀롤 및 테스토스테론을 사용하여 품질 관리에 대해 시험하였다.

[2690] 각각의 약물의 10-mM DMSO 원액을 윌리엄스 배지 E를 사용하여 6 μM (2 x 농도)로 희석하여 작업 샘플을 생성하였다. 간세포 현탁액의 분취물 (50 μL) (윌리엄스 배지 E 중 래트 간세포 밀도 - $0.68x10^6$ /mL 및 마우스 간세포 밀도 - $0.4x10^6$ /mL)을 96-웰 플레이트의 각각의 시험 웰에 첨가한 직후에, 시험 화합물 또는 대조군 용액의 50 μL 분취물을 첨가하였다. 각각의 시점 (0, 5, 10, 30, 60, 및 120분)에 대한 샘플을 모든 시험 및 참조 화합물에 대해 이중으로 제조하였다. CO_2 인큐베이터에서 37℃, 5% CO_2 및 95% 상대 습도에서 인큐베이션을 수행하였다. 적절한 시점에, 40 μL 분취물을 웰로부터 제거하고, 200 μL의 아세토니트릴을 함유하는 1.1 mL 마이크로튜브에 넣었다. 샘플을 6000 rpm에서 4분 동안 원심분리하고, 상청액의 100 μL 분취물을 LC-MS/MS 분석 (API 3000 PE 사이엑스)을 위해 마이크로튜브의 새로운 세트로 옮겼다. 데이터의 획득 및 분석은 애널리스트 1.5.2 소프트웨어 (PE 사이엑스)를 사용하여 수행하였다. 제거 상수 (k_{el}), 반감기 ($t_{1/2}$) 및 고유 클리어런스 (Cl_{int})를 선형 회귀 분석을 사용하여 ln (모 화합물의 잔류 퍼센트) 대 시간의 플롯으로 결정하였다:

$$k_{el} = -기울기 \qquad t_{1/2} = \frac{ln2}{-k}$$

$$Cl_{int} = \frac{0.693}{t_{\frac{1}{2}}} x \frac{\mu L\ 인큐베이션}{인큐베이션\ 세포의\ 수\ (10^6)} (\mu L/분/10^6\ 세포)$$

[2691]

[2692] LHS - 프로토콜 2

[2693] 본 검정의 목적은 상이한 종 (마우스 CD1, 래트 스프라그 돌리, 개 비글)의 간세포 (동결보존됨)에서 화합물의 대사 안정성을 결정하는 것이다. 낮은 간세포 안정성은 원치 않는 대사물의 형성, 높은 클리어런스를 초래할 수 있고, 따라서 바람직하지 않다. LC-MS/MS 분석에 의해 잔류 백분율을 측정함으로써 모 화합물의 감소를 평가하였다. 간세포의 배치를 참조 화합물로서 테스토스테론, 움벨리페론 및 카페인을 사용하여 품질 관리에 대해 시험하였다.

[2694] DMSO 중 시험 화합물의 10 mM 원액을 먼저 DMSO 중에 3 mM로 희석한 다음, 변형된 크렙스-헨셀라이트 완충제 (시그마, K3753) 중에 5 μM로 희석하였다. 이 화합물 희석물을 37℃에서 완만한 진탕 하에 풀링된 동결보존된 간세포 (BioIVT)의 현탁액에 첨가하였다. 최종 반응 조건은 1 μM의 시험 화합물, <0.1% DMSO, $0.5x10^6$개의 생존 간세포/mL, 및 75 μL 인큐베이션 부피였다.

[2695] 0, 10, 20, 45, 90, 120 및 180분의 인큐베이션 후에, 분석용 내부 표준물로서 디클로페낙을 함유하는 3 부피의 MeCN:MeOH (2:1)로 반응을 종결시켰다. 샘플을 혼합하고, 원심분리하고, 상청액을 LC-MS/MS (시스템 API4000)에 의해 분석하였다. 기기 반응 (시험 화합물 및 내부 표준 피크 면적의 비)은 0 시점 샘플 (100%로서 간주

됨)을 참조하여 잔류 화합물의 백분율을 결정하였다. 잔류 화합물 백분율의 플롯을 사용하여 간세포 인큐베이션에서의 고유 클리어런스를 결정하였다.

[2696] 테스토스테론 (1 μM) 및 움벨리페론 (1 μM) 및 카페인 (1 μM)을 각각 불안정한 및 안정한 화합물인 참조 화합물로서 사용하였다. 이들 대조군에 대한 간세포 안정성 값이 과거 데이터에 의해 결정된 범위 내에 있지 않은 경우, 검정은 검증되지 않는다.

[2697] 결과를 표 9에 제시한다.

[2698] 표 9: 본 발명의 예시적인 화합물의 간 간세포 안정성

화합물 번호	마우스 **Clint** (μL/분/10^6 세포)	래트 **Clint** (μL/분/10^6 세포)	개 **Clint** (μL/분/10^6 세포)	인간 **Clint** (μL/분/10^6 세포)
A-173	4	2		
A-174	<5.4	10.5	<5.1	<2.9
A-178	0.8	0.2		
A-181	1	1		
A-183	2	2.6		
A-184		2		
A-217		8.7	<5.1	5.8

[2699]

[2700] CYP 억제

[2701] 본 검정의 목적은 시험 화합물의 억제 잠재력을 결정하는 것이다. 약물-약물-상호작용에 대한 주요 관심사는 시토크롬 P450 억제이다. 인간 시토크롬 P450 동종효소 CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4에 대한 특이적 프로브 기질을 사용하여 인간 간 마이크로솜에서 가역적 CYP 억제를 결정하였다.

[2702] CYP 억제 - 프로토콜 1

[2703] CYP450 억제에 대한 잠재력을 상응하는 CYP450 효소 및 NADPH 재생 시스템 (비비드 CYP450 스크리닝 키트(Vivid CYP450 Screening Kit))을 갖는 형광원성 CYP450 기질을 제조업체의 프로토콜에 일부 약간의 변화와 함께 사용하여 시험관내 억제 연구를 수행함으로써 평가하였다. 반응으로부터 생성된 형광 신호는 시토크롬 P450 활성에 정비례한다. 시험된 화합물이 CYP450 효소-기질 반응을 방해하는 경우, 형광 신호는 감소한다. 간략하게, 시험된 화합물을 먼저 DMSO 중에 100X 농도 (1 mM)로 용해시키고, 완충제 중에 2.5X 농도 (25 μM)로 희석하였다. 이어서, 2.5X 화합물 용액을 인간 CYP450+옥시도리덕타제 및 NADP+ 재생 시스템 (글루코스-6-포스페이트 및 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제)으로 이루어진 마스터 프리-믹스와 혼합하였다. 10분 사전-인큐베이션 후에, NADPH 및 적절한 CYP450 기질의 믹스의 첨가에 의해 효소적 반응을 개시하였다. 플레이트를 목적하는 반응 시간 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, 및 CYP3A4에 대해 25분, CYP2C19에 대해 60분) 동안 인큐베이션한 후, 정지 시약을 첨가하고, 스펙트라맥스 패러다임 다중-모드 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 형광을 측정하였다. 모든 시험점은 농도 10 μM (1% DMSO)에서 사중으로 수행하였다. 결과는 표 12에 제시한다.

[2704] 표 10. CYP 억제를 평가하는 데 사용된 참조 화합물

CYP	참조 억제제	참조 억제제 농도 (μM)	% 억제
1A2	α-나프토플라본	2	101.61
2C9	술파페나졸	5	97.85
2C19	티클로피딘	25	99.06
2D6	퀴니딘	0.5	87.31
3A4	케토코나졸	2	99.35

[2705]

[2706] CYP 억제 - 프로토콜 2

[2707] 시험 화합물의 10 mM 원액을 메탄올 중에서 제조한다. 이 스톡을 추가로 메탄올 중에 1:3 연속 희석한 다음,

50 mM 인산칼륨 완충제 pH 7.4, 인간 간 마이크로솜 (BD 젠테스트) 및 프로브 기질을 함유하는 혼합물에 첨가한다. 37℃에서 5분 동안 미리-가온한 후, 보조-인자 믹스 (7.65 mg/mL 글루코스-6-포스페이트, 1.7 mg/mL NADP, 6 U/mL의 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제)를 첨가하여 10 μM (2% MeOH)의 시험 화합물의 최종 농도를 생성함으로써 반응을 시작한다. 표 11은 사용된 검정 조건을 요약한다.

[2708] 보조-인자 믹스 성분의 최종 농도는 다음과 같다: 1.56 mg/mL 글루코스-6-포스페이트, 0.34 mg/mL NADP, 1.2 U/mL의 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제.

[2709] 37℃에서 인큐베이션한 후, 반응 (50 pL의 분취물)을 내부 표준물 (2C9에 대해 와파린, 모든 다른 시험된 이소형에 대해 디클로페낙)을 함유한 150 μL CH_3CN:MeOH (2:1) 용액으로 종결시킨다. 샘플을 원심분리하고, 상청액 분획을 LC-MS/MS에 의해 분석한다.

[2710] 기기 반응 (시험 화합물 및 내부 표준 피크 면적의 비)은 용매 대조군 (100%로 추정됨)에 대한 반응을 참조하여 프로브 대사의 감소 백분율을 결정한다. 대조군 활성 대 농도 플롯의 퍼센트를 생성하고, 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 피팅하여 IC50을 생성한다. 결과를 표 12에 제시한다.

[2711] 표 11: 인간 간 마이크로솜에서의 CYP 억제에 대한 검정 조건:

CYP	마이크로솜 (mg/mL)	프로브 기질	프로브 대사물	인큐베이션 (분)	양성 대조군	음성 대조군
1A2	0.1	페나세틴 (35 μM)	아세트아미노펜	10	플루복사민	술파페나졸
2C9	0.1	디클로페낙 (10 μM)	4'-OH-디클로페낙	5	술파페나졸	페나세틴
2C19	0.25	*S*-(+)-메페니토인 (30 μM)	4'-OH-메페니토인	15	티클로피딘	페나세틴
2D6	0.1	부푸랄롤 (10 μM)	OH-부푸랄롤	10	퀴니딘	술파페나졸
3A4	0.1	미다졸람 (M) (3 μM)	1'-OH-미다졸람	5	케토코나졸	술파페나졸
3A4	0.25	테스토스테론 (T) (100 μM)	6β-OH-테스토스테론	15	케토코나졸	술파페나졸

[2712]

[2713] 표 12. 본 발명의 예시적 화합물의 CYP 억제

화합물 번호	% 억제 (PIN)				
	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
A-10	22.97	46.15	38.60	14.79	54.18
A-24	27.41	36.64	30.93	3.85	59.45
A-31	6.09	73.02	73.05	23.15	94.62
A-32	7.17	62.40	48.63	38.20	68.19
A-82	9.89	32.06	-4.12	-2.54	50.58
A-83	2.61	3.37	6.38	-0.65	38.71
A-84	5.60	56.18	18.85	-7.67	49.14
A-88	22.51	15.80	17.60	6.32	21.12
A-90	10.34	28.44	27.88	1.84	55.31
A-173	18.51	17.23	8.93	16.32	29.43
A-174	22.68	20.95	26.49	9.35	36.05
A-178	23.53	45.56	7.77	25.58	8.00
A-217	16.00	51.00	39.00	68.00	73.00 (M) / 25.00 (T)
A-223	16.00	43.00	25.00	15.00	82.00 (M) / 28.00 (T)

[2714]

[2715] 시험관내 투과성 검정

[2716] PAMPA (병행 인공 막 투과성 검정)

[2717] 평행 인공 막 투과성 검정 (PAMPA)을 수동, 세포횡단 투과의 시험관내 모델로서 사용하였다. PAMPA는 능동 수송의 부가된 복잡성을 제거하여, 단순한 막 투과성 특성에만 기초하여 화합물을 등급화하는 것을 가능하게 한다. 이 간단한 검정은 또한 큰 pH 범위에 걸친 투과성의 평가를 가능하게 하며, 이는 경구로 전달된 화합물이 전체 위장관에 걸쳐 어떻게 흡수될 수 있는지에 대한 예비 이해를 위해 가치있다. 사용된 지질의 유형 및 다른 실험 조건에 따라, PAMPA는 위장관에서의 흡수 (PAMPA-GIT), 혈액-뇌 장벽 투과 (PAMPA-BBB) 또는 피부 침투 (피부 PAMPA)를 모델링하도록 설계될 수 있다.

[2718] PAMPA의 모든 단계는 pION 인크. PAMPA 익스플로러(PAMPA Explorer)™ 매뉴얼에 따라 수행하였다. 검정의 주요 원리는 필터 지지체 상에 고정된 인지질 또는 탄화수소 막에 의해 수용 챔버 (수용 플레이트 내의 웰)로부터 또 다른 완충제로 분리된 수성 완충제와 함께 공여 챔버 (공여 플레이트 내의 웰) 내에서 화합물의 인큐베이션이다. 시험 후, 상응하는 공여 및 수용 웰에서의 농도를 측정하고, 투과성을 계산한다.

[2719] GIT 모델을 GIT-0 인지질 믹스를 사용하여 시뮬레이션하였다. 베라파밀 및 퀴니딘 (높은 투과성) 및 라니티딘 (낮은 투과성)을 참조 화합물로서 사용하였다. 모든 화합물을 삼중으로 시험하였다.

[2720] 시험 및 참조 화합물의 용액을 프리즘 HT 완충제 (pH 7.4) 중 공여 플레이트 웰에 첨가하였다. 수용 싱크 완충제를 수용 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 인큐베이션을 실온에서 4시간 동안 교반 없이 수행하였다. 인큐베이션한 후, 두 플레이트로부터의 분취물을 광학 UV-Vis 플레이트로 옮기고, 광학 플레이트를 마이크로플레이트 판독기 상에서 202-500 nm 범위의 흡광도 모드로 4 nm 단계로 판독하였다. 낮은 UV-Vis 신호를 갖는 화합물을 LC-MS/MS 방법 (API 3000 (PE 사이엑스))에 의해 검출하였다. 터보이온스프레이 이온 공급원의 양이온 및 음이온 모드 둘 다를 사용하였다. 데이터의 획득 및 분석은 애널리스트 1.5.2 소프트웨어 (PE 사이엑스)를 사용하여 수행하였다. 겉보기 투과성 계수는 하기 제시된 방정식에 따라 계산하였다:

[2721] $$\log Papp = log_{10}\left(-\frac{2.303 * V_D}{A\ x\ (t-\tau_{ss})\ x\ \varepsilon_a}\ x\ log_{10}\left(\frac{1}{1-R_M}\ x\ \frac{C_{don}}{C_{ref}}\right)\right)$$

[2722] 여기서:

[2723] V_D = 공여 구획 내의 수송 완충제의 부피

[2724] A = 삽입물 내의 지질의 표면적 (삽입물의 유효 성장 면적 - 0.3 sq.cm)

[2725] t = 검정 시간, 초

[2726] C_{don} = 공여 구획 내의 시험 화합물의 최종 농도

[2727] C_{ref} = 공여자 구획 내의 시험 화합물의 출발 농도

[2728] ε_a = 겉보기 필터 다공도, 0.76과 동등함

[2729] R_M = 막 보유, $R_M = \left(1 - \frac{C_{don}+C_{acc}}{C_{ref}}\right) x\ 100\%$ 로서 계산됨

[2730] C_{acc} = 공여 구획 내의 시험 화합물의 최종 농도

[2731] τ_{ss} = 정상 상태 지체 시간, ($54R_M$ + 1) x 60s로 추정됨

[2732] C_{don}/C_{ref} 및 C_{acc}/C_{ref}의 값은 광학 흡광도 데이터를 사용하여 실제로 계산된다. 지질 막에 의한 질량 보유는 소수성 화합물에 대한 PAMPA 검정에서 정상 상태이지만, 높은 수준의 질량 보유는 화합물을 PAMPA 검정으로부터 예측될 수 있는 것보다 생체내에서 더 투과성으로 만든다. 질량 보유는 하기와 같이 계산하였다:

[2733] $$R = 100\ \% - \frac{[\text{약물}]_{fd}\ +\ [\text{약물}]_{acc}}{[\text{약물}]_d}\ x\ 100\ \%$$

[2734] 여기서:

[2735] $[약물]_{acc}$ = 수용 웰 내 시험 화합물의 최종 OD

[2736] $[약물]_{d}$ = 공여 웰 내 시험 화합물의 출발 OD

[2737] $[약물]_{fd}$ = 공여 웰 내 시험 화합물의 최종 OD

[2738] 결과를 표 13에 제시한다.

[2739] 표 13: 본 발명의 예시적인 화합물의 PAMPA

화합물 번호	투과성 Papp, Log10 (10^{-6} cm/s)	질량 보유 (%)
A-09	<-7	10
A-10	<-7	8
A-12	<-7	7
A-20	<-7	28
A-24	<-7	24
A-32	-4.6	20
A-51	-4.2	14
A-174	-5.5	0

[2740]

[2741] Caco-2 투과성 검정

[2742] Caco-2 세포를 37℃ 및 5% CO_2에서 가습 분위기에서 ATCC 및 밀리포어 권장사항 (문헌 [Arena A. et al., 2003])에 따라 80-90% 전면생장률로 75 cm^2 플라스크에서 배양하였다. 세포를 트립신/EDTA 용액으로 탈착시키고, 세포 배양 배지 중에 $2x10^5$ 세포/ml의 최종 농도로 재현탁시켰다. 500 μl의 세포 현탁액을 HTS 24-멀티웰 삽입 시스템의 각각의 웰에 첨가하고, 1000 μl의 미리가온된 완전 배지를 공급-플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. Caco-2 세포를 수송 실험 전에 21일 동안 멀티웰 인서트 시스템에서 인큐베이션하였다. 필터 플레이트 및 공급기 트레이 내의 배지를 격일로 새로 공급하였다. 세포 성장 21일 후, 밀리셀-ERS 시스템 옴 미터를 사용하여 모든 웰에 대해 경상피 전기 저항 (TEER)을 측정함으로써 단층의 완전성을 확인하였다. 최종 TEER 값은 검정 조건에 요구되는 바와 같이 150-600 Ωxcm^2 범위 내였다 (문헌 [Srinivasan B. et al., 2015]). 24-웰 삽입 플레이트를 그의 공급 플레이트로부터 제거하고, 새로운 멸균 24-웰 수송 분석 플레이트에 넣었다. 삽입물을 배지 흡인 후에 PBS로 세척하였다. 정단 (A)-대-기저측 (B) 방향으로의 화합물 수송 속도를 결정하기 위해, 10 μM의 수송 완충제 (HBSS, 25 mM HEPES, pH=7.4) 중에 용해된 시험 화합물 300 μL를 필터 웰에 첨가하고; 완충제 (HBSS, 25 mM HEPES, pH=7.4) 1000 μL를 수송 분석 플레이트 웰에 첨가하였다. 프로프라놀롤, 아테놀롤, 퀴니딘 및 디곡신을 참조 화합물로서 사용하였다. 플레이트를 50 rpm에서 연속 진탕 하에 37℃에서 90분 동안 인큐베이션하였다. LC-MS/MS 분석을 위해 공여 및 수용 구획으로부터 75 μL 분취물을 취하였다. 모든 샘플을 2 부피의 아세토니트릴과 혼합한 후, 10000 rpm에서 10분 동안 원심분리하여 단백질 침강시켰다. 탠덤 질량 분광계와 결합된 HPLC 시스템을 사용하여 상청액을 분석하였다. 겉보기 투과성 (Papp)은 하기 방정식을 사용하여 Caco-2 투과성 검정에 대해 계산하였다:

[2743] $$P_{app} = \frac{V_A}{면적 \, x \, 시간} \, x \, \frac{[약물]_{acc}}{[약물]_{초기,d}}$$

[2744] 여기서:

[2745] V_A = 수용자 웰 내의 수송 완충제의 부피

[2746] 면적 = 삽입물의 표면적 (삽입물의 유효 성장 면적과 동등함- 0.31 sq.cm)

[2747] 시간 = 검정 시간

[2748] $[약물]_{acc}$ = 수용 웰 중 시험 화합물의 농도

[2749] $[약물]_{초기,d}$ = 공여 웰 내의 시험 화합물의 초기 농도

[2750] P_{app}는 10^{-6} cm/초로 표현된다.

[2751] % 회수는 Caco-2 데이터를 해석하는 데 유용할 수 있다. 회수가 매우 낮은 경우, 이는 불량한 용해도, 시험 플레이트 물질에 대한 화합물의 결합, Caco-2 세포에 의한 대사, 또는 세포 단층에서의 화합물의 축적을 나타낼 수 있다. % 회수는 하기 방정식을 사용하여 계산하였다:

[2752] $$\%\ \textit{회수} = \frac{C_{acc}\ x\ V_{acc} + C_d\ x\ V_d}{C_{초기,d}\ x\ V_d}\ x\ 100$$

[2753] 여기서:

[2754] V_{acc} = 수용 웰 내의 화합물 용액의 부피 (cm^2)

[2755] V_d = 공여 웰 내의 화합물 용액의 부피 (cm^2)

[2756] C_{acc} = 수용 웰 내의 시험 화합물의 농도 (μM)

[2757] $C_{초기,d}$ = 공여 웰 내의 시험 화합물의 초기 농도 (μM)

[2758] 결과를 표 14에 제시한다.

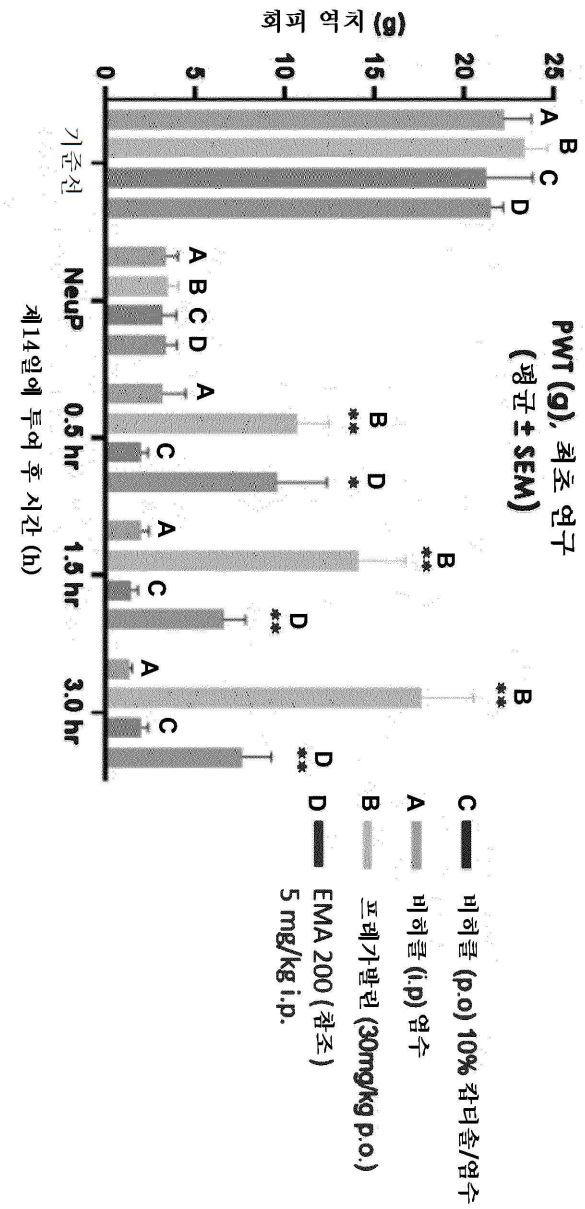
[2759] 표 14: 본 발명의 예시적인 화합물의 Caco-2 투과성

[2760]

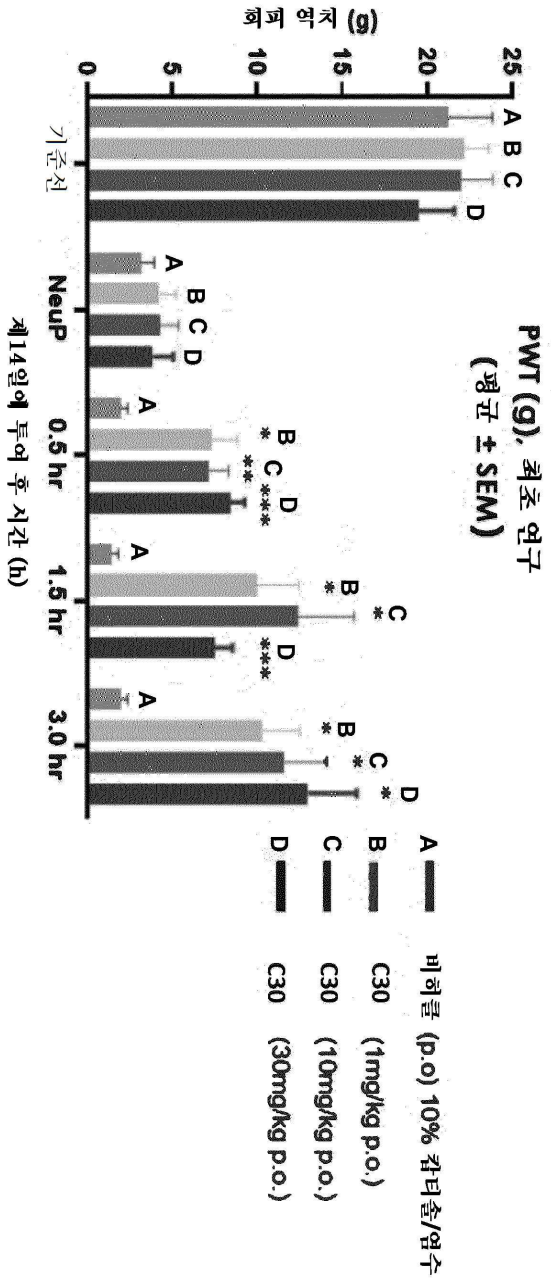
화합물 번호	투과성 **Papp (AB), 10^{-6} cm/s**	투과성 **Papp (BA), 10^{-6} cm/s**	유출 비	**회수 (%)**
A-31	2.8			77
A-90	<3.4			91
A-168	1.3	14.7	11.3	97
A-178	1.2	8.6	7.2	94
A-174	0.15	2.4	16.0	90

도면

도면1


회피 역치 (g)
0
5
10
15
20
25
PWT (g), 최초 연구
(평균 ± SEM)
기준선
NeuP
0.5 hr
1.5 hr
3.0 hr
제14일에 투여 후 시간 (h)
A B C D
**
*
C 비히클 (p.o) 10% 캡티솔/염수
A 비히클 (i.p) 염수
B 프레가발린 (30mg/kg p.o.)
D EMA 200 (참조)
5 mg/kg i.p.

도면2


PWT (g), 최초 연구
(평균 ± SEM)
회피 역치 (g)
0
5
10
15
20
25
기준선
NeuP
0.5 hr
1.5 hr
3.0 hr
제14일에 투여 후 시간 (h)
A
B
C
D
비히클 (p.o) 10% 캡티솔/염수
C30 (1mg/kg p.o.)
C30 (10mg/kg p.o.)
C30 (30mg/kg p.o.)