

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.<sup>8</sup>

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 233/90 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0006850

(43) 공개일자 2006년01월19일

(21) 출원번호 10-2005-7023192

(22) 출원일자 2005년12월02일

번역문 제출일자 2005년12월02일

(86) 국제출원번호 PCT/FR2004/001379

(87) 국제공개번호 WO 2004/108685

국제출원일자 2004년06월03일

국제공개일자 2004년12월16일

(30) 우선권주장

03/06719

2003년06월04일

프랑스(FR)

04/04889

2004년05월06일

프랑스(FR)

(71) 출원인

아방티 파르마 소시에테 아노님

프랑스 앙토니 에프-92160 아브뉴 레이몽 아롱 20

(72) 발명자

메리에 빠트릭

프랑스 에프-94120 폰트나이-수-브와 뒤 달라이락 87

르 브랭 알랭

프랑스 에프-91270 비뉴 알레 조르쥬 브라생 7

똥송 파비엔느

프랑스 에프-75012 빠리 뒤 꼬뜨 25

띠라보쉬 질르

프랑스 에프-94550 셰빌리 라뤼 뒤 알베르 뒤레 31

(74) 대리인

신현문

정상구

이범래

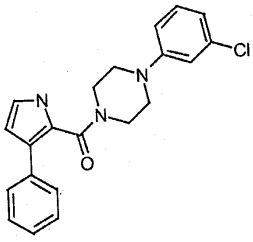
심사청구 : 없음

(54) 아릴-헤테로방향족 생성물, 이를 함유하는 조성물 및 이의용도

요약

아릴-헤테로방향족 생성물, 이를 함유하는 조성물 및 이의 용도. 본 발명은 신규한 화학적 화합물, 구체적으로는 신규한 아릴-헤테로방향족 생성물, 이를 함유하는 조성물, 및 특히 종양학에서의 약제로서의 이의 용도에 관한 것이다.

화학식 I



## 색인어

아릴헤테로방향족, 튜블린 중합

## 명세서

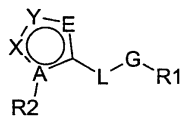
### 기술분야

본 발명은 신규한 화학적 화합물, 구체적으로는 신규한 아릴-헤테로방향족 생성물, 이를 함유하는 조성물 및 약제로서의 이의 용도에 관한 것이다.

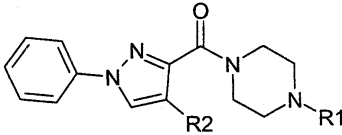
더욱 구체적으로, 제1 측면에 따르면, 본 발명은 항암 활성, 특히 튜블린(tubulin) 중합에 대하여 억제 활성을 나타내는 신규한 아릴-헤테로방향족 생성물에 관한 것이다.

본 발명의 아릴-헤테로방향족 생성물은 화학식 I 로 표시된다.

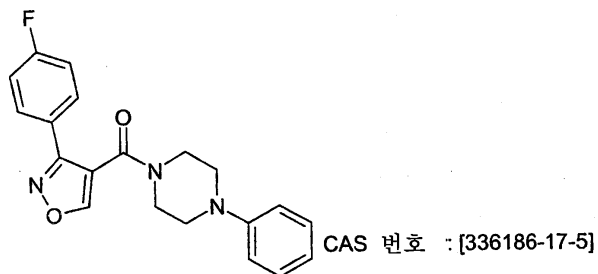
### 화학식 I



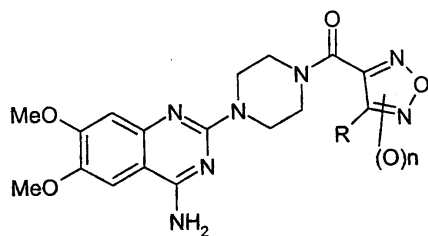
A가 C이고, X가 N이며, Y가 C-페닐이고, E가 CH인 생성물이 공지되어 있다.

		
CAS 번호	R1	R2
380442-50-2	2-클로로페닐	2-티에닐
375394-90-4	2-메톡시페닐	2-티에닐
380221-88-5	2-메톡시페닐	3,4-디메톡시페닐
372106-93-9	2-메톡시페닐	3-피리딜
379266-21-4	3-트리플루오로메틸페닐	4-메톡시페닐
368861-17-0	2-메톡시페닐	4-클로로페닐
375395-06-5	페닐	2-티에닐
367512-29-6	페닐	페닐
367512-13-8	2-메톡시페닐	4-플루오로페닐
366492-22-0	페닐	4-클로로페닐

이속사졸 유도체도 공지되어 있다.

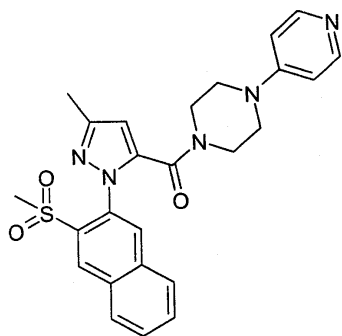


혈관 이완 특성을 갖는 프라조신 동족체의 용도가 개시되어 있다[참조: Di Stilo et al., Medicinal Chemistry Research (1994), 3(9), 554-566].

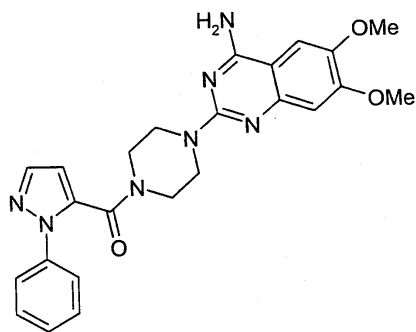


1,2,5-옥사디아졸은 임의로 N-옥사이드의 형태를 갖는다. R은 페닐이다. 확인된 생성물은 [CAS 번호]: [157066-46-1], [157066-44-9], [157066-43-8] 및 [157066-42-7]이다.

국제 공개공보 제WO 01/19798호에는, 예컨대 혈전증의 치료를 위한 인자 Xa 억제제로서의 용도 및 생물학적 시료의 응고를 막기 위한 용도를 갖는 헤테로사이클릭 화합물이 청구되어 있다. 개시된 생성물은 다음 화합물을 제외하고는 본 발명에 따르는 생성물의 정의에 속하지 않는다.

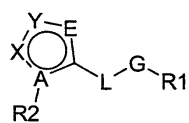


잠재적  $\alpha_1$ -아드레노수용체 억제제인 프라조신 동족체가 개시되었다[참조: Ermondi et al., Farmaco, 53, 519 (1998)]. 단 1종의 프라조신 동족체가 5-(4-(헤테로아릴)피페라지노카보닐)-1-페닐피라졸이다.



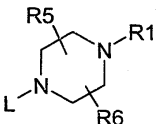
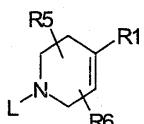
놀랍게도 실제로 화학식 I의 생성물은 라세미체 형태, 1종의 에난티오머, 1종의 디아스테레오머, 토토머, 프로드럭 및 약제학적으로 허용되는 염 형태에서 튜블린 중합에 대하여 현저한 억제 활성을 나타낸다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

1) A는 N 또는 C이고,

2) L-G-R1은  및 로부터 선택되며,

3) X 및 Y는 CR<sub>3</sub>, N, NR<sub>3</sub>, O 및 S로부터 독립적으로 선택되고,

4) E는 CR<sub>4</sub>, N, NR<sub>4</sub> 또는 S이며,

5) R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴 및 치환된 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

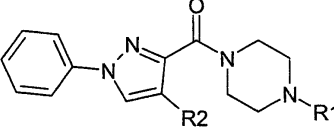
6) L은 C=O, C=S 및 C=N(R7)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며,

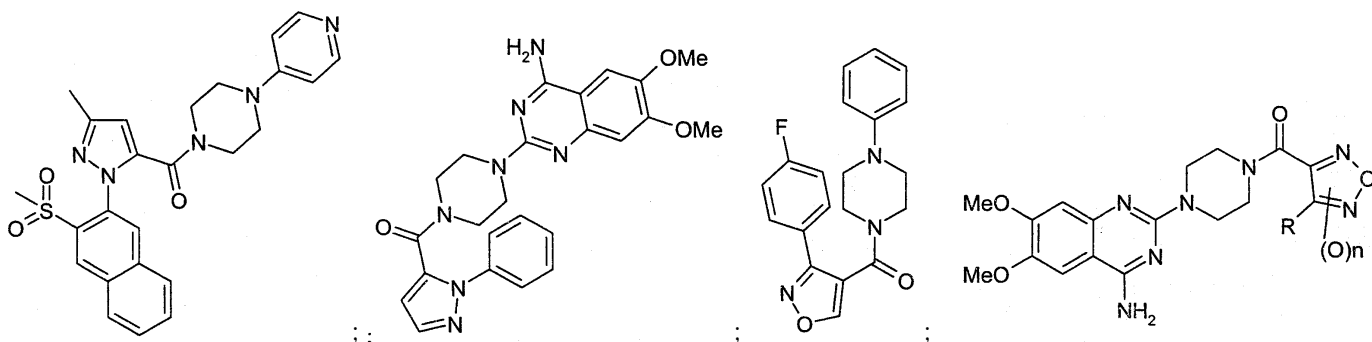
7) R3 및 R4는 H, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클릴, O-R7, S-R7, SO-R7, SO<sub>2</sub>-(R7), N(R7)(R8), 할로젠, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 사이클로알킬, 치환된 아릴 및 치환된 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

8) R5 및 R6는 H 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며,

9) R7 및 R8은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬 및 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

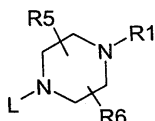
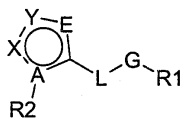
단 화학식 I의 생성물은 하기 화합물들 중의 하나는 아니다.

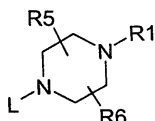
		
CAS Number	R1	R2
380442-50-2	2-클로로페닐	2-티에닐
375394-90-4	2-메톡시페닐	2-티에닐
380221-88-5	2-메톡시페닐	3,4-디메톡시페닐
372106-93-9	2-메톡시페닐	3-피리딜
379266-21-4	3-트리플루오로메틸페닐	4-메톡시페닐
368861-17-0	2-메톡시페닐	4-클로로페닐
375395-06-5	페닐	2-티에닐
367512-29-6	페닐	페닐
367512-13-8	2-메톡시페닐	4-플루오로페닐
366492-22-0	페닐	4-클로로페닐



(여기서, n은 0, 1 또는 2이고, R은 페닐이다).

화학식 I



의 생성물 가운데, A가 N 또는 C이고, L-G-R1이 로부터 선택되는 생성물이 바람직하다.

E가 NR<sub>4</sub>이고, R<sub>4</sub>가 H인 생성물이 바람직하다.

바람직한 R<sub>1</sub> 치환체는 할로젠, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, O-R<sub>10</sub>, S-R<sub>10</sub>, N(R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>), CO-O-R<sub>10</sub>, CO-N(R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>) 및 NH-CO-R<sub>10</sub>[여기서, R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub>은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 할로젠화된 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-OCH<sub>3</sub> 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-NHCH<sub>3</sub>로부터 독립적으로 선택된다]로부터 선택된 1개 이상의 라디칼로 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 또는 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, O-R<sub>12</sub>, S-R<sub>12</sub> 또는 N(R<sub>12</sub>)(R<sub>13</sub>)[여기서, R<sub>12</sub> 및 R<sub>13</sub>은 H 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬로부터 독립적으로 선택된다]로부터 선택된 1개 이상의 라디칼로 치환되거나 치환되지 않은 피리딜로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

더욱 바람직하게, R<sub>1</sub>은 3위치에서 할로젠 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)아미노, CONH<sub>2</sub>, CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH 또는 NH-CO-CH<sub>3</sub>로 치환된 페닐이거나, 3-피리딜이거나, 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시로 치환된 2- 또는 3-피리딜일 것이다.

R<sub>1</sub>이 치환된 페닐인 경우, 바람직하게는 2,3-이치환된 페닐, 2,5-이치환된 페닐, 3-치환된 페닐, 3,5-이치환된 페닐 및 3,4-이치환된 페닐, 더욱 바람직하게는 3-치환된 페닐, 3,5-이치환된 페닐 및 3,4-이치환된 페닐로부터 선택될 수 있다. R<sub>1</sub>이 2-피리딜인 경우, 4- 또는 6-치환된 2-피리딜 또는 4,6-이치환된 2-피리딜이 바람직하다. R<sub>1</sub>이 3-피리딜인 경우, 2- 또는 5-치환된 3-피리딜이 바람직하다.

특히 바람직하게, R<sub>1</sub>은 3위치에서 클로로 라디칼로 치환되거나, 3- 및 5-위치에서 2개의 메톡시 라디칼로 치환된 페닐이다.

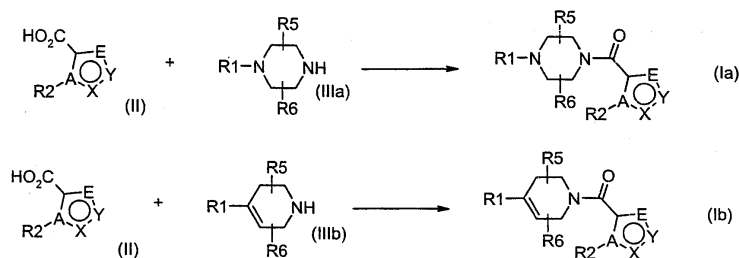
특히 바람직하게, R<sub>1</sub>은 3위치에서 시아노 라디칼, 카복시아미드 라디칼, 메톡시 라디칼 또는 하이드록시메틸 라디칼로 치환된 페닐이다.

바람직한 R<sub>2</sub> 치환체는 할로젠, 알킬, O-R<sub>10</sub>, S-R<sub>10</sub> 및 N(R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>)(여기서, R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub>은 H, 알킬 및 할로젠화된 알킬로부터 독립적으로 선택된다)로부터 선택된 1개 이상의 라디칼로 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 또는 3-피리딜로부터 선택될 수 있다.

제2 측면에 따르면, 본 발명은 제1 측면에 따르는 생성물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 함께 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따르는 생성물은 튜블린 중합을 억제하는 약제 및 종양 세포의 증식을 억제하는 약제로서의 용도를 갖고, 혈관 조직에서 생긴 세포 군집의 분해를 촉진하며, 병인학적 질환, 바람직하게는 암의 치료에 유용한 약제를 제조하는 데에 유리하게 사용될 수 있다.

일반적으로, L이 C(O)인 본 발명에 따르는 화학식 Ia 또는 Ib의 생성물은 카복실 관능 그룹에 대해 오르토 위치에서 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼로 치환된 화학식 II의 헤테로아릴카복실산(식에서, A, X, Y, E 및 R<sub>2</sub>는 위에서 정의한 바와 같다)을 반응도 1에 따라 각각 화학식 IIIa의 피페라진 유도체 또는 화학식 IIIb의 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 유도체(식에서, R<sub>1</sub>은 위에서 정의한 바와 같다)와 결합시켜서 제조할 수 있다.

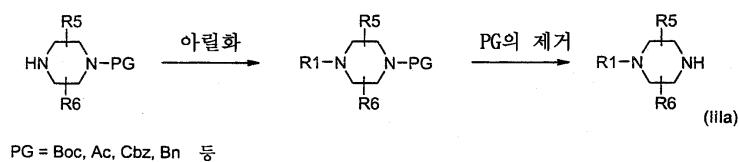


반응도 1

화학식 II의 헤테로아릴카복실산(식에서, A, X, Y, E 및 R2는 위에서 정의한 바와 같다)은 상업적으로 구입가능하거나 당업자에게 공지된 일반적 합성 방법에 따라 얻을 수 있다.

화학식 IIIa의 피페라진 유도체(식에서, R1, R5 및 R6는 위에서 정의한 바와 같다)는 상업적으로 구입가능하거나 당업자에게 공지된 통상의 방법에 따라 얻을 수 있다.

이들 방법 중, 본 발명에서는 4-위치에 보호 그룹을 갖는 피페라진을 반응도 2에 따라 N1-아릴(헤테로아릴)화하는 방법이 특히 유리하다.

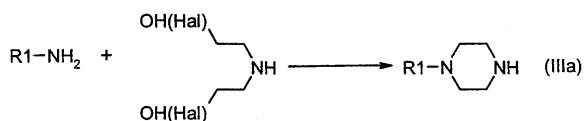


PG = Boc, Ac, Cbz, Bn 등

반응도 2

일반적으로 하르트비히-버크왈드(Hartwig-Buchwald) 형태의 피페라진의 아릴(헤테로아릴)화 반응은 문헌[Biorg. Med. Chem. Lett., 11, 1375 (2001)]에 설명된 조건에 따라 수행할 수 있다.

R5 및 R6가 수소 원자인 경우, 본 발명에 특히 유리한 아릴(헤테로아릴)피페라진의 또 다른 합성 방법은 아릴(헤테로아릴)아민을 반응도 3에 따라 100 내지 120°C를 초과하는 온도에서 비스(2-하이드록시- 또는 2-할로에틸)아민과 반응시키는 것이다.

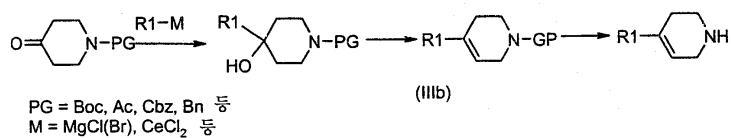


반응도 3

반응은 마이크로파의 존재하에 문헌[Synth. Comm., 28, 1175 (1998) 또는 Tetrahedron Lett, 38, 6875 (1997)]에 설명된 조건에서 수행하는 것이 특히 유리하다.

화학식 IIIb의 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 유도체(식에서, R1, R5 및 R6는 위에서 정의한 바와 같다)는 상업적으로 구입가능하거나 당업자에게 공지된 통상의 방법에 따라 얻을 수 있다.

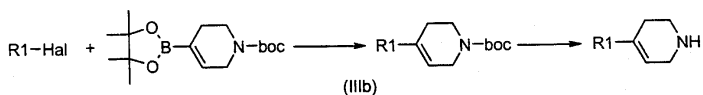
이들 방법 중, 유기마그네슘 유도체, 유기리튬 유도체 또는 유기세륨 유도체와 같은 유기금속 아릴(헤테로아릴)유도체를 질소 원자가 보호 그룹으로 치환된 피페리딘-4-온 유도체와 반응시키는 방법이 특히 유리하다.



반응도 4

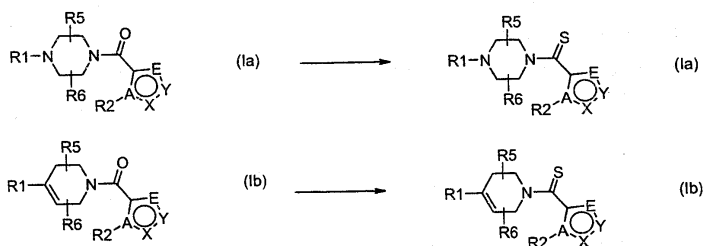
구체적으로 반응은 문헌[J. Med. Chem., 38, 1998 (1995)] 또는 유럽 특허 제306764호 또는 문헌[J. Med. Chem., 28, 311 (1985)]에 설명된 조건 하에서 수행할 수 있다.

R5 및 R6가 수소 원자인 경우, 본 발명에서는 반응도 5에 따라 문헌[Tetrahedron Lett, 41, 3705 (2000)]에 설명된 조건 하에서 N-Boc-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-보론산의 피나콜 에스테르를 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드, 바람직 하게는 브로마이드 또는 요오다이드와 함께 스즈끼(Suzuki) 결합시키는 방법이 특히 유리하다. Boc 보호 그룹은 반응 조 건에 적합한 다른 임의의 보호 그룹으로 대체될 수 있으며, 피나콜 보론산 에스테르도 상기 조건에 적합한 다른 임의의 보 론 유도체, 산 또는 에스테르로 대체될 수 있음을 이해해야 한다.



반응도 5

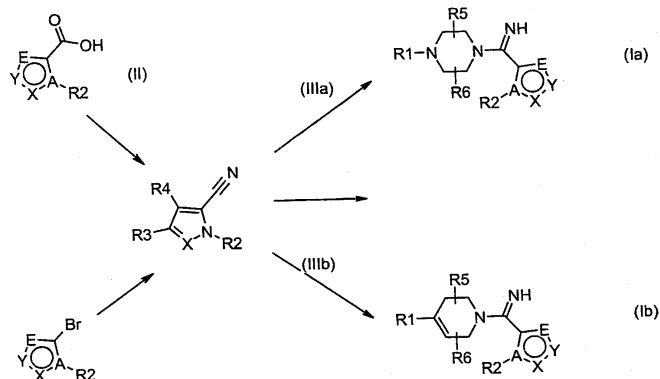
일반적으로, L이 C(S)인 본 발명에 따르는 화학식 I a 또는 I b의 생성물은 반응도 6에 따라 각각 L이 C(O)인 화학식 I a 또는 I b의 화합물을 당업자에게 공지된 임의의 환원 방법에 의해 티온화 반응시켜서 제조할 수 있다.



반응도 6

본 발명에서는 문헌[Bull. Soc. Chim. Belg., 87, 293 (1978)]의 방법에 따라 로슨(Lawesson) 시약을 사용하여 티온화 반응을 수행하는 것이 특히 유리하다.

일반적으로, L이 C(NH)인 본 발명에 따르는 화학식 I a 또는 I b의 생성물은 화학식 II의 생성물에서 유래된 니트릴로부터 반응도 7의 반응 순서에 따라 당업자에게 공지된 여러가지 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

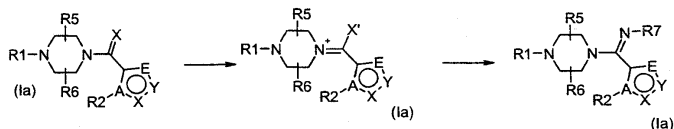




## 반응도 7

피페라진 또는 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 또는 피페리딘 유도체와의 반응에 앞서서 반응성이 그리 크지 않은 니트릴은 문헌[J. Chem. Soc. 1947, 1110]의 방법에 따라 염화알루미늄을 사용하여 활성화하거나, 문헌[Tetrahedron Lett., 34, 6395 (1993)]의 방법에 따라 요오드화제1구리를 사용하여 활성화하거나, 문헌[Eur. J. Med. Chem., 24, 427 (1989)]의 방법에 따라 니트릴을 이미노에테르로 전환시킬 필요가 있다.

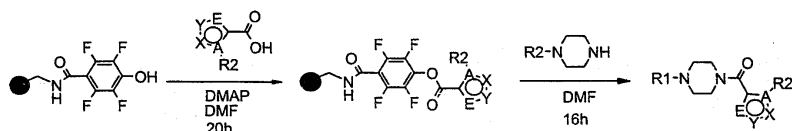
일반적으로, L이 C(NR7)(여기서, R7은 수소 원자와 동일하거나 상이하다)인 본 발명에 따르는 화학식 Ia의 생성물은 L이 C(O) 및/또는 C(S)인 화학식 Ia의 생성물로부터 반응도 8의 반응 순서에 따라 당업자에게 공지된 여러가지 방법을 사용하여 제조할 수 있다.



## 반응도 8

본 발명에서 X가 산소 원자인 경우에는 문헌[Pol. J. Chem., 58, 117 (1984)]의 방법에 따라 순차적으로 염화옥살릴과 반응시켜서 X가 염소 원자인 중간체를 수득한 후 아민 R7-NH<sub>2</sub>와 반응시키고, X가 황 원자인 경우에는 문헌[Eur. J. Med. Chem, 12, 365 (1977)]의 방법에 따라 먼저 요오드화메틸과 반응시켜서 X가 메틸티오 라디칼인 중간체를 수득한 후 아민 R7-NH<sub>2</sub>와 반응시키는 것이 특히 유리하다.

더욱 상세하고 구체적으로, 본 발명에 따르는 생성물은 유리하게는 반응도 9의 반응에 따라서 고체상으로 제조될 수도 있다.



## 반응도 9

반응도 1 내지 9에 나타난 일반적 합성법은 본 발명의 화합물의 가능한 제조 방법들을 제한 없이 예시한다. 다른 다수의 합성 경로, 특히 문헌[Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 5(Part 4A), 저자: A. Katritzky 등(Pergamon Press)]에 설명된 방법을 사용할 수 있다.

하기 실시예는 본 발명의 생성물을 제한 없이 예시한다. 다수의 생성물들을 후술된 일반 조건 하에서 실시예에 설명된 바와 같이 또는 LC/MS에 의해 정제한다.

LC/MS에 의한 정제

워터스(Waters) 모델 600 구배 펌프, 워터스 모델 515 재생 펌프, 워터스 시약 관리 회석 펌프, 워터스 모델 2700 자동 주입기, 2개의 레오다인(Rheodyne) 모델 랩프로(LabPro) 밸브, 워터스 모델 996 다이오드 배열 검출기, 워터스 모델 ZMD 질량 분광계 및 길슨(Gilson) 모델 204 분취기로 구성된 워터스 프랙션링크스(FractionsLynx) 시스템을 사용하여 LC/MS에 의해 생성물을 정제한다. 이 시스템은 워터스 프랙션링크스 소프트웨어에 의해 제어된다. 분리는 2개의 워터스 시메트리(Symmetry) 칼럼(C<sub>18</sub>, 5μM, 19×50mm, 참조 카탈로그 186000210)을 사용하여 행하는데, 한 칼럼은 0.07%(v/v)의 트리플루오로아세트산을 함유한 95/5(v/v) 물/아세트오니트릴 혼합물로 재생 행하고, 다른 칼럼은 분리에 사용된다. 칼럼은 0.07%(v/v)의 트리플루오로아세트산을 함유한 물 중의 0.07%(v/v)의 트리플루오로아세트산을 함유한 아세트오니트릴의 5% 내지 95%의 선형 구배를 사용하여 10ml/분의 유동 속도로 용리된다. 분리 칼럼의 출구에서, 용리액 중 천분의 1이 LC 팩킹 애큐레이트(Packing Accurate)에 의해 분리되고, 메틸 알코올로 희석되며 0.5ml/분의 유동 속도로 검출기에 이송된다(다이오드 배열 검출기에 75%, 질량 분광계에 나머지 25%). 나머지 용리액(999/1000)은 분취기로 이송되고, 이곳에서

유동물은 프랙션링크스 소프트웨어에 의해 목적 생성물의 질량이 검출되지 않는 한 폐기된다. 목적 생성물의 분자식이 프랙션링크스 소프트웨어에 전달되고, 이는 검출된 질량 신호가 이온  $[M+H]^+$  및/또는  $[M+Na]^+$ 에 상응할 때 생성물의 수집을 가동시킨다. 특정한 경우 LC/MS 분석 결과에 따라서,  $[M+2H]^{++}$ 에 상응하는 고강도 이온이 검출되었을 때, 산출된 분자 질량의 절반에 해당하는 값(MW/2)도 프랙션링크스 소프트웨어에 전달된다. 이러한 조건하에서는 이온  $[M+2H]^{++}$  및/또는  $[M+Na+H]^{++}$ 에 대한 질량 신호가 검출될 때에도 수집을 가동시킨다. 생성물을 평량된 유리관 안에 수집한다. 수집 후, 새번트(Savant) AES 2000 또는 제네백(Genevac) HT8 원심분리 증발기를 사용하여 용매를 증발시키고, 용매 증발 후 관을 평량하여 생성물의 질량을 측정한다.

LC/MS 분석은 HP 1100 장치에 연결된 마이크로매스(Micromass) 모델 LCT 장치를 사용하여 수행한다. 다량의 생성물을 200 내지 600nm 범위의 파장에 걸쳐 HP G1315A 다이오드 배열 검출기 및 섉덱스(Sedex) 65 광 산란 검출기를 사용하여 측정한다. 질량 스펙트럼은 180 내지 800 범위에 걸쳐 취득한다. 데이터는 마이크로매스 매스링크스(MassLynx) 소프트웨어를 사용하여 분석한다. 분리는 하이퍼실(Hypersil) BDS C18, 3 $\mu$ m(50 $\times$ 4.6mm) 칼럼을 사용하여 0.05%(v/v)의 트리플루오로아세트산(TFA)을 함유한 물 중의 0.05%(v/v)의 TFA를 함유한 아세트니트릴의 5% 내지 95%의 선형 구배로 1ml/분의 유동 속도에서 3.5분에 걸쳐 용리하면서 수행한다. 총 분석 시간은 칼럼의 재평형화 시간을 포함하여 7분이다.

## 실시예

### 실시예 1

[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](1-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온

#### 단계 1

에틸 1-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실레이트[Tetrahedron Lett. (2000) 41, 5453-56에 따라 제조 가능] 3.5g을 100ml들이 3목 플라스크에서 에탄올 50ml에 용해시킨 후, 물 25ml 및 85% 수산화칼륨 수용액 16.2ml를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 감압하에 농축시킨 후, 반응 혼합물을 물 100ml에 넣고 디에틸 에테르 75ml로 3회 세척한다. 수성상을 염산의 첨가에 의해 pH 3 내지 4가 되게 하고 디클로로메탄 100ml로 3회 세척한다. 수성상을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 메탄올 10ml에 넣은 후 여과한다. 마지막으로, 여액을 이소프로필 에테르 25ml에 넣고 생성물을 여과한 후 이소프로필 에테르 2ml로 2회 세척한다. 이렇게 하여 1-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산을 갈색 고체의 형태로 수득하고, 이것을 후속 단계에 그대로 사용한다.

#### 단계 2

100ml들이 3목 플라스크에서 아르곤 분위기하에 염화옥살릴 342 $\mu$ l 및 디메틸포름아미드 수 방울을 디클로로메탄 25ml 중의 1-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 0.5g의 용액에 순차적으로 첨가하고 주위 온도에서 2시간 동안 교반한다. 이렇게 하여 얻은 용액을 적하 깔대기에 옮기고, 아르곤 분위기하에 0 $^{\circ}$ C에서 트리에틸아민 560 $\mu$ l 및 4-디메틸아미노피리딘 132 $\mu$ l를 함유한 디클로로메탄 25ml 중의 1-(3-클로로페닐)피페라진 575mg의 용액에 첨가한다. 주위 온도에서 20시간 동안 교반한 후 물 20ml를 첨가하고, 유기상을 침전에 의해 분리시킨 후 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 디클로로메탄으로 용리하면서 실리카 겔 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후 이소프로필 에테르로부터 재결정화한다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 [4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](1-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온 280mg을 밝은 베이지색 결정의 형태로 수득한다.

- Melting point (Kofler bench) = 70 $^{\circ}$ C
- $^1$ H NMR 스펙트럼 (400 MHz, d $_6$ -(CD $_3$ ) $_2$ SO, 393 K 의 온도에서,  
 $\delta$  in ppm): 3.18 (t, J = 5 Hz: 4H); 3.66 (t, J = 5 Hz: 4H); 6.81 (ddd, J = 8  
- 2 및 1 Hz: 1H); 6.85 (ddd, J = 8 - 2 and 1 Hz: 1H); 6.90 (t, J = 2 Hz:  
1H); 7.21 (t, J = 8 Hz: 1H); 7.30 (tt, J = 7.5 및 1.5 Hz: 1H); 7.40 (tt, J  
= 7.5 및 1.5 Hz: 2H); 7.65 (dd, J = 7.5 및 1.5 Hz: 2H); 7.72 (s: 1H).

### 실시예 2

[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](5-페닐-1,3-옥사졸-4-일)메탄온

실시에 1의 단계 3에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 20ml 중의 염화옥살릴 0.25ml 및 5-페닐-1,3-옥사졸-4-일카복실산 500mg을 사용하고, 또 한편 트리에틸아민 0.75ml를 함유한 디클로로메탄 20ml 중의 1-(3-클로로페닐)피페라진 0.48ml를 사용하여 주위 온도에서 20시간 동안 수행한다. 에틸 아세테이트와 사이클로헥산의 혼합물(30-70 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(70 내지 230 메쉬) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](5-페닐-1,3-옥사졸-4-일)메탄은 0.83g을 베이지색 포말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 367 (M^+)$
- $^1H$  NMR 스펙트럼 (300 MHz,  $d_6-(CD_3)_2SO$ ,  $\delta$  in ppm): 3.12 (넓은 t, J = 5 Hz: 2H); 3.30 (mt: 2H); 3.56 (넓은 t, J = 5 Hz: 2H); 3.82 (넓은 t, J = 5 Hz: 2H); 6.82 (dd,  $J = 8$  및 2 Hz: 1H); 6.91 (dd,  $J = 8$  및 2 Hz: 1H); 6.97 (t, J = 2 Hz: 1H); 7.24 (t, J = 8 Hz: 1H); 7.46 (넓은 t, J = 7.5 Hz: 1H); 7.52 (넓은 t, J = 7.5 Hz: 2H); 7.76 (넓은 d, J = 7.5 Hz: 2H); 8.60 (s: 1H).

### 실시에 3

[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄은

#### 단계 1

실시에 1의 단계 2에서와 같이 반응을 수행하되, 에탄올 5ml 및 물 2.5ml 중의 85% 수산화칼륨 수용액 1.6ml 및 에틸 4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실레이트[Tetrahedron Lett. (1994), 35, 1635-38에 따라 제조 가능] 350mg을 사용하여, 4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 218mg을 베이지색 고체의 형태로 수득하고, 이것을 후속 단계에 그대로 사용한다.

#### 단계 2

실시에 1의 단계 2에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 10ml 중의 염화옥살릴 128 $\mu$ l 및 4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 188mg을 사용하고, 또 한편 트리에틸아민 210 $\mu$ l 및 4-디메틸아미노피리딘 5 $\mu$ l를 함유한 디클로로메탄 10ml 중의 1-(3-클로로페닐)피페라진 216mg을 사용하여 주위 온도에서 20시간 동안 수행한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95-5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(70 내지 230 메쉬) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄은 150mg을 베이지색 포말의 형태로 수득한다.

- Melting point (Kofler bench) = 208°C
- $^1H$  NMR 스펙트럼 (300 MHz,  $d_6-(CD_3)_2SO$ ,  $\delta$  in ppm): 3.10 (미분리 피크 : 4H); 3.64 (넓은 t, J = 5 Hz: 4H); 6.83 (dd, J = 8 및 2 Hz: 1H); 6.90 (dd, J = 8 및 2 Hz: 1H); 6.96 (t, J = 2 Hz: 1H); 7.24 (t, J = 8 Hz: 1H); from 7.35 to 7.50 (mt: 4H); 7.54 (넓은 t, J = 7.5 Hz: 2H); 8.09 (넓은 s: 1H).

### 실시에 4

[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](3-페닐티오펜-2-일)메탄은

실시에 1의 단계 2의 반응을 수행하되, 디클로로메탄 4ml 중의 염화옥살릴 35 $\mu$ l 및 3-페닐티오펜-2-일카복실산[J. Org. Chem. (1967), 32, 463-4에 따라 제조 가능] 77mg을 사용하고, 또 한편 트리에틸아민 62 $\mu$ l를 함유한 디클로로메탄 4ml 중의 1-(3-클로로페닐)피페라진 62 $\mu$ l를 사용하여 주위 온도에서 36시간 동안 수행한다. 최소량의 디클로로메탄으로부터 결정화하여 정제한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](3-페닐티오펜-2-일)메탄은 50mg을 회백색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 382$  ( $M^+$ )
- $^1H$  NMR 스펙트럼 (400 MHz,  $d_6-(CD_3)_2SO$ , 363 K 의 온도에서,  
 $\delta$  in ppm): 2.92 ( 미분리 피크 : 4H); 3.43 (mt: 4H); from 6.75 to 6.85  
 (mt: 3H); 7.20 (t,  $J = 8.5$  Hz: 1H); from 7.30 to 7.40 (mt: 1H); 7.32 (d,  
 $J = 5$  Hz: 1H); from 7.40 to 7.55 (mt: 4H); 7.75 (d,  $J = 5$  Hz: 1H).

#### 실시예 5

[4-(3-메톡시페닐)피페라진-1-일][2-(4-클로로페닐)푸란-3-일]메탄온

1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 24.6mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 1.6mg을 디클로로메탄 5ml 중의 3-(4-클로로페닐)푸란-1-일카복실산[Coll. Czech. Chem. Commun. (1989) 54, 215-24에 따라 제조 가능] 26mg의 용액에 첨가한다. 주위 온도에서 10분간 교반한 후, 1-(3-메톡시페닐)피페라진 24.7mg을 첨가하고 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 24시간 동안 교반한다. 사이클로헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물(50-50 부피비)로 용리하면서 6g의 미세 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3-메톡시페닐)피페라진-1-일][2-(4-클로로페닐)푸란-3-일]메탄온 8.9mg을 무색 래커의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 396$  ( $M^+$ )
- $^1H$  NMR 스펙트럼 (300 MHz,  $d_6-(CD_3)_2SO$ ,  $\delta$  in ppm): 2.99  
 ( 미분리 피크 : 2H); 3.24 ( 미분리 피크 : 2H); 3.42 (mt: 2H); 3.71  
 (s: 3H); 3.81 ( 미분리 피크 : 2H); 6.43 (넓은 d,  $J = 8$  Hz: 1H); 6.46  
 (mt: 1H); 6.52 (넓은 d,  $J = 8$  Hz: 1H); 6.76 (d,  $J = 1.5$  Hz: 1H); 7.14 (t,  
 $J = 8$  Hz: 1H); 7.55 (d,  $J = 8$  Hz: 2H); 7.67 (d,  $J = 8$  Hz: 2H); 7.90 (d,  $J$   
 $= 1.5$  Hz: 1H).

#### 실시예 6

[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](3-페닐-1H-피롤-2-일)메탄온

##### 단계 1

에틸 1-페닐-1H-피롤-2-일카복실레이트[Austr. J. Chem. (1994), 47, 969-74에 따라 제조 가능] 99mg을 테트라하이드로푸란 5ml에 용해시킨다. 이어서 수산화리튬 일수화물 96.5mg을 첨가하고, 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 감압하에 농축시킨 후, 잔류물을 물 5ml에 용해시키고, pH가 6에 도달할 때까지 1N 염산 용액을 첨가한다. 형성된 침전물을 여과하고 진공하에 건조시킨다. [4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](3-페닐-1H-피롤-2-일)메탄온 80mg을 백색 고체의 형태로 수득하고, 후속 단계에 그대로 사용한다.

##### 단계 2

실시예 1의 단계 2에서와 같이 반응을 수행하되, 아르곤하에 10ml들이 스텐 튜브(Stern tube) 내에서 디클로로메탄 5ml 중의 염화옥살릴 112 $\mu$ l 및 3-페닐-1H-피롤-2-일카복실산 80mg을 사용한다. 실시예 1의 단계 2와는 달리, 반응 매질을 감압하에 농축시킨 후 얻은 산 클로라이드를 테트라하이드로푸란 5ml에 용해시키고, 이어서 1-(3-클로로페닐)피페라진 76.3mg 및 트리에틸아민 81.8 $\mu$ l를 첨가한 후 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 조대한 생성물을 상술한 방법에 따라 LC/MS에 의해 정제한다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 [4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](3-페닐-1H-피롤-2-일)메탄온 120mg을 베이지색 포말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 365 (M^+)$
- $^1H$  NMR 스펙트럼 (300 MHz,  $d_6 (CD_3)_2SO$ ,  $\delta$  in ppm): 2.90 (미분리 피크 : 4H); 3.42 (미분리 피크 : 4H); 6.34 (t,  $J = 2.5$  Hz: 1H); 6.80 (mt: 2H); 6.86 (mt: 1H); 6.95 (t,  $J = 2.5$  Hz: 1H); from 7.10 to 7.25 (mt: 2H); from 7.30 to 7.40 (mt: 4H); 11.50 (미분리 피크: 1H)

#### 실시예 7

[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](1-메틸-3-페닐-1H-피롤-2-일)메탄온

실시예 6에서 수득한 [4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](3-페닐-1H-피롤-2-일)메탄온 80mg을 10ml들이 스텐 튜브 내에서 디메틸포름아미드 5ml에 용해시킨 후 수소화나트륨 10.5mg을 첨가하고, 1시간 후 요오드화메틸  $13.64\mu l$ 를 첨가한다. 주위 온도에서 10시간 동안 교반한 후 반응 매질을 감압하에 농축시키고 잔류물을 디클로로메탄 5ml와 섞는다. 불용성 불순물을 여과하여 제거하고 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 상술한 조건 하에서 LC/MS에 의해 정제한다. 하기 특성을 갖는 [4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](1-메틸-3-페닐-1H-피롤-2-일)메탄온 80mg을 베이지색 포말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 379 (M^+)$
- $^1H$  NMR 스펙트럼 (300 MHz,  $d_6 (CD_3)_2SO$ ,  $\delta$  in ppm): from 2.80 to 3.40 (큰 미분리 피크 : 6H); from 3.50 to 3.80 (큰 미분리 피크: 2H); 3.61 (s: 3H); 6.32 (d,  $J = 3$  Hz: 1H); 6.79 (넓은 d,  $J = 8$  Hz: 2H); 6.85 (mt: 1H); 6.95 (d,  $J = 3$  Hz: 1H); from 7.10 to 7.25 (mt: 2H); from 7.25 to 7.40 (mt: 4H).

#### 실시예 8

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](3-페닐-1H-피롤-2-일)메탄온

실시예 1의 단계 2에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 5ml 중의 염화옥살릴  $210\mu l$  및 3-페닐-1H-피롤-2-일카복실산 214mg을 사용한다. 이렇게 하여 얻은 산 클로라이드를 테트라하이드로푸란 5ml에 용해시키고, 1-(3,5-디메톡시페닐)피페라진 161mg 및 트리에틸아민  $153\mu l$ 를 첨가한 후, 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 상술한 방법에 따라 LC/MS에 의해 정제한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](3-페닐-1H-피롤-2-일)메탄온 51mg을 베이지색 포말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 391 (M^+)$
- $^1H$  NMR 스펙트럼 (300 MHz,  $d_6 (CD_3)_2SO$ ,  $\delta$  in ppm): from 2.70 to 2.95 (미분리 피크 : 4H); from 3.20 to 3.50 (미분리 피크 : 4H); 3.68 (s: 6H); 5.98 (s: 3H); 6.34 (mt: 1H); 6.93 (mt: 1H); 7.22 (mt: 1H); from 7.55 to 7.40 (mt: 4H); 11.49 (미분리 피크 : 1H).

#### 실시예 9

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 90ml 중에서, 실시예 3의 단계 1에서 수득한 4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 1g 및 1-(3,5-디메톡시페닐)피페라진 1.2g을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 1.1g 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 0.79g의 존재하에 주위 온도에서 48시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 에탄올의 혼합물(95-5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지  $75\mu m$ ) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고 이어서 디이소프로필 에테르 25ml로부터 결정화한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온 1.3g을 백색 결정의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 392 (M^+)$
- Melting point (Kofler bench) =  $196^{\circ}\text{C}$

실시예 10

[4-(피리딘-3-일)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 10ml 중에서, 실시예 3의 단계 1에서 수득한 4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 100mg 및 1-(피리딘-3-일)피페라진[Tetrahedron Lett. (1998), 39 (7), 617-20에 따라 제조 가능] 87mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 112mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 79mg의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95-5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지  $75\mu\text{m}$ ) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고 이어서 디이소프로필 에테르 5ml로부터 결정화한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(피리딘-3-일)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온 100mg을 백색 포말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 333 (M^+)$

실시예 11

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](1-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온 하이드로클로라이드

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 50ml 중에서, 실시예 1의 단계 1에서 수득한 1-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 580mg 및 1-(3,5-디메톡시페닐)피페라진 685mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 650mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 460mg의 존재하에 주위 온도에서 48시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95-5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지  $75\mu\text{m}$ ) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](1-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온 950mg을 수득하고, 이것을 디에틸 에테르 중의 에틸 아세테이트 50ml 및 1M 염산 2.5ml의 혼합물로부터 재결정하여 하이드로클로라이드로 전환시킨다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](1-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온 하이드로클로라이드 900mg을 백색 결정의 형태로 수득한다.

- Melting point (Kofler bench) =  $268^{\circ}\text{C}$

실시예 12

[4-(3-아세틸아미노페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온

실시예 1의 단계 2에서와 같이 반응을 수행하되, DMF 수 방울을 포함한 디클로로메탄 20ml 중의 염화옥살릴  $94\mu\text{l}$  및 실시예 3의 단계 1에서 수득한 4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 189mg을 사용하고, 또한 1-(3-아세틸아미노페닐)피페라진[Tetrahedron Lett. (1994), 35 (40), 7331-34에 따라 제조 가능] 76.3mg, 트리에틸아민  $281\mu\text{l}$  및 4-디메틸아미노피리딘 12mg을 사용하여 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(97.5-2.5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지  $75\mu\text{m}$ ) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 디이소프로필 에테르 5ml로 재결정화한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3-아세틸아미노페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온 180mg을 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 389 (M^+)$

실시예 13

[4-(3-시아노페닐)피페라진-1-일](1-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 34ml 중에서, 실시예 1의 단계 1에서 수득한 1-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 376mg 및 1-(3-시아노페닐)피페라진[Tetrahedron Lett. (2000), 56(24), 4107-10에 따라 제조 가능] 520mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 422mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 297mg의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(97.5-2.5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 디이소프로필 에테르 5ml로부터 결정화한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3-시아노페닐)피페라진-1-일](1-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄은 650mg을 백색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 357 (M<sup>+</sup>)

실시에 14

[4-(3-시아노페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄은

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 34ml 중에서, 실시예 3의 단계 1에서 수득한 4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 200mg 및 1-(3-시아노페닐)피페라진[Tetrahedron Lett. (2000), 56(24), 4107-10에 따라 제조 가능] 276mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 224mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 158mg의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(97.5-2.5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 디이소프로필 에테르 5ml로부터 결정화한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3-시아노페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄은 350mg을 백색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 357 (M<sup>+</sup>)

실시에 15

[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄은

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 90ml 중에서, 4-페닐-1H-피롤-3-일카복실산[Med. Chem. Res. (1997), 7(2), 98-108에 따라 제조 가능] 562mg 및 1-(3-클로로페닐)피페라진 590mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 632mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 446mg의 존재하에 주위 온도에서 72시간 동안 교반한다. 사이클로헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물(50-50 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고 이어서 디이소프로필 에테르 15ml로부터 결정화한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄은 900mg을 밝은 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 365 (M<sup>+</sup>)

실시에 16

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄은

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 90ml 중에서, 4-페닐-1H-피롤-3-일카복실산[Med. Chem. Res. (1997), 7(2), 98-108에 따라 제조 가능] 562mg 및 1-(3,5-디메톡시페닐)피페라진 667mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 632mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 446mg의 존재하에 주위 온도에서 72시간 동안 교반한다. 사이클로헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물(60-40 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고 이어서 디이소프로필 옥사이드 15ml로부터 결정화한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄은 1g을 밝은 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 391 (M<sup>+</sup>)

## 실시예 17

[4-(3-카복시아미도페닐)피페라진-1-일](1-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온

0.5N 수산화나트륨 수용액을 함유한 메탄올 20ml 중의 실시예 13에서 수득한 [4-(3-시아노페닐)피페라진-1-일](1-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온 600mg의 용액을 100ml들이 3목 플라스크에서 아르곤 분위기하에 72시간 동안 환류시킨다. 가열 초기에 메탄올 용액에 0.5N 수산화나트륨 용액 3.7ml를 첨가한 후 20시간 동안 환류시키고 0.5N 수산화나트륨 용액 3.7ml를 더 첨가한다. 냉각 후, 용매를 농축시키고 잔류물을 디클로로메탄 100ml 및 메탄올 20ml에 용해시킨다. 염화암모늄 포화 용액으로 세척하고, 유기상을 침전에 의해 분리시킨 후 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨다. 조대한 생성물을 에틸 아세테이트 5ml로부터 재결정화하여 정제한다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 [4-(3-카복시아미도페닐)피페라진-1-일](1-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온 180mg을 백색 결정의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 375 (M^+)$

## 실시예 18

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](1-메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 하이드로클로라이드

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 20ml 중에서, 1-메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일카복실산[Med. Chem. Res. (1997), 7(2), 98-108에 따라 제조 가능] 201mg 및 1-(3,5-디메톡시페닐)피페라진 222mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 211mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 148mg의 존재하에 주위 온도에서 72시간 동안 교반한다. 사이클로헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물(50-50 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 염기를 정제하고 이어서 디에틸 에테르 중의 디클로로메탄 5ml 및 1M 염산 용액 1ml로부터 하이드로클로라이드 형태로 결정화한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](1-메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 하이드로클로라이드 400mg을 백색 결정의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 441 (M^+)$

## 실시예 19

[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](2-머캅토-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 15ml 중에서, 2-머캅토-5-페닐-1H-이미다졸-4-일카복실산[Chem. Pharm. Bull. (1984), 32(7), 2536-43에 따라 제조 가능] 200mg 및 1-(3-클로로페닐)피페라진 178.6mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 192mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 135mg의 존재하에 주위 온도에서 24시간 동안 교반한다. 감압하에 농축시킨 후 물 20ml를 첨가한다. 형성된 침전물을 여과하여 제거하고 물 20ml로 3회, 이어서 디에틸 에테르 20ml로 2회 세척한 후 건조시킨다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 [4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](2-머캅토-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온 260mg을 옅은 갈색 분말의 형태로 수득한다.

- Melting point (Kofler bench)  $> 260^{\circ}\text{C}$

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 398 (M^+)$

## 실시예 20

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-머캅토-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 15ml 중에서, 2-머캅토-5-페닐-1H-이미다졸-4-일카복실산[Chem. Pharm. Bull. (1984), 32(7), 2536-43에 따라 제조 가능] 200mg 및 1-(3,5-디메톡시페닐)피페라진 202mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 192mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 135mg의 존재하에 주위 온도에서 24시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95-5



부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-머캅토-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄은 263mg을 황색 포말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 424 (M<sup>+</sup>).

실시에 21

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄은

단계 1

에틸 2-페닐-1H-피롤-3-일카복실레이트[J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 1994(17), 2355-56에 따라 제조 가능] 1.2g을 250ml들이 3목 플라스크에서 에탄올 80ml 및 1N 수산화나트륨 용액 19.5ml에 용해시키고, 용액을 48시간 동안 환류시킨다. 감압하에 에탄올을 농축시킨 후 반응 매질을 증류수 25ml에 용해시킨다. 얻어진 수용액을 에틸 아세테이트 10ml로 3회 세척한 후, 1N 염산 수용액 39.5ml를 첨가하여 산성화한다. 형성된 침전물을 여과하고, 물 5ml로 3회 세척한 후 45℃의 오븐에서 건조시킨다. 이렇게 하여 2-페닐-1H-피롤-3-일카복실산 1g을 수득하고, 이것을 후속 단계에 그대로 사용한다.

단계 2

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 30ml 중에서, 상기 제조된 2-페닐-1H-피롤-3-일카복실산 375mg 및 1-(3,5-디메톡시페닐)피페라진 440mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 420mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 27mg의 존재하에 주위 온도에서 72시간 동안 교반하고, 24시간 후 디클로로메탄 20ml를 첨가한다. 디클로로메탄과 에탄올의 혼합물(95:5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 염기를 정제한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄은 300mg을 옅은 자주색 포말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 391 (M<sup>+</sup>)

실시에 22

[4-(3-카복스아미도페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄은

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 35ml 중에서, 실시에 3의 단계 1에서 수득한 4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 189mg 및 1-(3-카복스아미도페닐)피페라진 디하이드로클로라이드(국제 공개공보 제WO 98/00400호에 따라서 제조 가능) 278mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 211mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 148mg의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 얻어진 침전물을 여과하고, 디클로로메탄 5ml로 2회, 물 20ml로 2회, 탄산수소나트륨 포화 수용액 20ml로 2회, 이어서 물 20ml로 2회 순차적으로 세척한다. 이어서 침전물을 에틸 아세테이트와 디이소프로필 에테르의 혼합물(50:50 부피비) 10ml 내에서 페이스트로 만든다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 [4-(3-카복스아미도페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄은 230mg을 밝은 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 375 (M<sup>+</sup>)

실시에 23

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-페닐설파닐-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄은

실시에 20에서 수득한 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-머캅토-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄은 210mg을 25ml들이 3목 플라스크에서 메탄올 10ml에 용해시킨다. 소듐 메톡시드 32mg을 첨가한 후 혼합물을 주위 온도에서 10분간 교반하고, 요오드화메틸 77.3mg의 용액을 첨가한 후 혼합물을 3시간 동안 환류시킨다. 추가의 소듐 메톡시드 32mg 및 요오드화메틸 228mg을 첨가한 후 혼합물을 24시간 동안 환류시킨다. 용매를 감압하에 농축하고 반응 매질을 물 20ml와 섞고

에틸 아세테이트 20ml로 2회 추출한다. 합친 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨다. 수득된 베이지색 포말(160mg)을 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95:5 부피비)로 용리하면서 25g의 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 880 내지 960ml의 용리된 분획물을 회수함으로써 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-페닐설파닐-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온 68mg을 백색 포말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 438$  ( $M^+$ )
- $^1H$  NMR spectrum (300 MHz,  $d_6$ -( $CD_3$ ) $_2$ SO,  $\delta$  in ppm):

실시예 24

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](N-메틸-2-메틸설파닐-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온

실시예 23에서와 같이 반응을 수행하되, 420 내지 550ml의 용리된 분획물을 회수하여 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](N-메틸-2-메틸설파닐-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온 27mg을 무백색 래커의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 452$  ( $M^+$ )
- $^1H$  NMR spectrum (300 MHz,  $d_6$ -( $CD_3$ ) $_2$ SO,  $\delta$  in ppm):

실시예 25

[4-(3-카복사미도페닐)피페라진-1-일](2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 35ml 중에서, 실시예 21의 단계 1에서 수득한 2-페닐-1H-피롤-3-일카복실산 195mg 및 1-(3-카복사미도페닐)피페라진 디하이드로클로라이드(국제 공개공보 제WO 98/00400호에 따라서 제조 가능) 280mg을 사용하여, 트리에틸아민 420 $\mu$ l, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 210mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 150mg의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 얻어진 침전물을 여과하고, 디클로로메탄 5ml로 2회, 물 20ml로 2회, 탄산수소나트륨 포화 수용액 20ml로 2회, 이어서 물 20ml로 2회 순차적으로 세척한다. 이어서 침전물을 에틸 아세테이트와 디이소프로필 에테르의 혼합물(90:10 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 [4-(3-카복사미도페닐)피페라진-1-일](2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 125mg을 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 374$  ( $M^+$ )

실시예 26

[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 15ml 중에서, 실시예 21의 단계 1에서 수득한 2-페닐-1H-피롤-3-일카복실산 189mg 및 1-(3-클로로페닐)피페라진 200mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 210mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 13mg의 존재하에 주위 온도에서 72시간 동안 교반한다. 얻어진 침전물을 여과하고, 디클로로메탄 5ml로 2회, 물 20ml로 2회, 탄산수소나트륨 포화 수용액 20ml로 2회, 이어서 물 20ml로 2회 순차적으로 세척한다. 이어서 침전물을 디클로로메탄과 에탄올의 혼합물(95:5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 [4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 125mg을 연분홍빛 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 365$  ( $M^+$ )

실시예 27

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](1-메틸-2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온

실시에 21에서 제조한 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 900mg을 100ml들이 3목 플라스크에서 피리딘 20ml에 용해시킨다. 0℃로 냉각한 후, 톨루엔 중에서 침전에 의해 예비세척한 오일 중 60% 수소화나트륨 140mg을 여러 차례로 나누어 첨가하고 0℃에서 1시간 동안 교반한다. 이어서 요오드화메틸 160 $\mu$ l를 첨가하고 혼합물을 20시간 동안 교반하면서 주위 온도로 되돌아 오게 한다. 피리딘을 감압하에 증발시키고 잔류물을 디클로로메탄 35ml 및 물 10ml에 넣는다. 유기상을 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨다. 디클로로메탄과 에탄올의 혼합물(95-5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 디에틸 에테르 25ml로부터 재결정화한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](1-메틸-2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 420mg을 백색 결정의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 405 (M<sup>+</sup>)
- Melting point (Kofler bench) = 130°.

실시에 28

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-하이드록시-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 25ml 중에서, 2-하이드록시-5-페닐-1H-이미다졸-4-일카복실산 [Heterocycles (1984), 22(8), 1763-9에 따라 제조 가능] 150mg 및 1-(3,5-디메톡시페닐)피페라진 180mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 155mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 10mg의 존재하에 주위 온도에서 24시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95-5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 디에틸 에테르 15ml로부터 재결정화한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-하이드록시-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온 260mg을 백색 결정의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 408 (M<sup>+</sup>)
- Melting point (Kofler bench) = 130°.

실시에 29

[4-(3-메톡시페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 20ml 중에서, 실시예 3의 단계 1에서 수득한 4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 188mg 및 1-(3-메톡시페닐)피페라진 192mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 211mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 148mg의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 순수한 에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 에틸 아세테이트와 디이소프로필 에테르의 혼합물(10/90 부피비)로부터 결정화한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3-메톡시페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온 130mg을 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 362 (M<sup>+</sup>)
- <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼 (300 MHz, d6-(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO,  $\delta$  in ppm): from 2.80 to 3.80 (미분리 피크의 시리즈 : 8H in total); 3.72 (s: 3H); 6.40 (넓은 dd, J = 8 and 1.5 Hz: 1H); 6.45 (넓은 s: 1H); 6.51 (넓은 d, J = 8 Hz: 1H); 7.13 (t, J = 8 Hz: 1H); 7.30 (넓은 t, J = 7.5 Hz: 1H); 7.42 (넓은 t, J = 7.5 Hz: 2H); 7.62 (넓은 d, J = 7.5 Hz: 2H); 7.82 (s: 1H).

실시에 30

[4-(3-디플루오로메톡시페닐)피페라진-1-일](5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온

단계 1: 3급-부틸 4-(3-디플루오로메톡시페닐)피페라진-1-일카복실레이트

톨루엔(20ml) 중의 상업적으로 구입가능한 1-boc 피페라진(500.1mg, 2.685mmol) 및 상업적으로 구입가능한 3-디플루오로메톡시브로모벤젠(598.8mg, 2.685mmol)을 아르곤으로 불활성화시킨 50ml들이 3목 둥근 바닥 플라스크에 넣은 후, 리간드 (R)-(+)-2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸(56.850mg, 91.2 $\mu$ mol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하고 환류시킨다. 20℃로 되돌린 후, 반응 혼합물을 물(20ml)로 희석하고 에틸 아세테이트(2×30ml)로 추출한다. 유기 추출물을 합하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과하고 감압하에 증발시킨다. 얻어진 화합물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제한다(AIT 카트리지, Ref. FC-25 Si-BP-SUP, 20 내지 40 $\mu$ m, 용리액: 디클로로메탄, 유속: 20ml/분). 목적 화합물을 함유한 분획물을 합한 후 감압하에 증발시킨다. 하기 특성을 갖는 목적하는 3급-부틸 4-(3-디플루오로메톡시페닐)피페라진-1-일카복실레이트를 단리한다(253mg).

- LC/MS analysis: tr = 4.18 min, M+H<sup>+</sup> 329.31

단계 2: 1-(3-디플루오로메톡시페닐)피페라진 하이드로클로라이드

디옥산(1016 $\mu$ l) 및 염산(963 $\mu$ l)의 혼합물 중의 3급-부틸 4-(3-디플루오로메톡시페닐)피페라진-1-일카복실레이트(253mg, 3.8mmol)의 용액을 10ml들이 둥근 바닥 플라스크에 넣는다. 반응 혼합물을 20℃에서 48시간 동안 교반한다. 형성된 고체를 여과한 후 세척하고(디이소프로필 에테르, 10ml) 감압하에 건조시킨다. 1-(3-디플루오로메톡시페닐)피페라진 하이드로클로라이드를 단리하고 확인 및 특성화하고(189mg) 후속 단계에 그대로 사용한다.

단계 3

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 50ml 중에서, 실시에 3의 단계 1에서 수득한 4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 376mg 및 1-(3-디플루오로메톡시페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 602mg을 사용하여, 트리에틸아민 0.618ml, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 422mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 296mg의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 디이소프로필 에테르로부터 결정화한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3-디플루오로메톡시페닐)피페라진-1-일](5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄은 455mg을 무정형의 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 398 (M<sup>+</sup>)
- <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼 (300 MHz, d6-(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO,  $\delta$  in ppm): from 2.90 to 3.90 (미분리 피크의 시리즈 : 8H in total); 6.58 (넓은 dd, J = 8 및 1.5 Hz: 1H); 6.68 (넓은 s: 1H); 6.80 (넓은 dd, J = 8 및 1.5 Hz: 1H); 7.20 (t, J = 7.5 Hz: 1H); 7.25 (t, J = 8 Hz: 1H); 7.30 (넓은 t, J = 7.5 Hz: 1H); 7.43 (넓은 t, J = 7.5 Hz: 2H); 7.63 (넓은 d, J = 7.5 Hz: 2H); 7.82 (s: 1H).

실시에 31

[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일][1-(2-디메틸아미노에틸)-4-페닐-1H-피롤-3-일]메탄은 하이드로클로라이드

실시에 15에서 제조한 [4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄은 200mg을 피리딘 6ml에 용해시킨다. 0℃로 냉각한 후, 톨루엔 중에서 침전에 의해 예비세척한 오일 중 60% 수소화나트륨 49.3mg을 여러 차례로 나누어 첨가하고 혼합물을 0℃에서 15분간 교반한다. 이어서 (2-클로로에틸)디메틸아민 하이드로클로라이드 79mg을 첨가하고 혼합물을 3시간 동안 60℃로 가열한 후 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 피리딘을 감압하에 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트 50ml에 넣고 유기상을 물 25ml로 3회 세척한 후 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95-5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고, 1N 염산 1당량으로 산성화한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일][1-(2-디메틸아미노에틸)-4-페닐-1H-피롤-3-일]메탄은 하이드로클로라이드 80mg을 담갈색 포말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 436$  ( $M^+$ )
- $^1H$  NMR 스펙트럼 (300 MHz,  $d_6$ -( $CD_3$ ) $_2$ SO,  $\delta$  in ppm): from 2.60 to 3.10 (넓은 미분리 피크 : 4H); 2.81 (넓은 s: 6H); from 3.20 to 3.70 (넓은 미분리 피크 : 4H); 3.56 (mt: 2H); 4.37 (t,  $J = 7$  Hz: 2H); 6.82 (mt: 2H); 6.87 (넓은 s: 1H); from 7.10 to 7.25 (mt: 4H); 7.33 (mt: 4H).

#### 실시예 32

##### 3-{3-[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일카보닐]-4-페닐피롤-1-일}-프로피온산

실시예 15에서 제조한 [4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 200mg을 피리딘 10ml에 용해시킨다. 0℃로 냉각한 후, 톨루엔 중에서 침전에 의해 예비세척한 오일 중 60% 수소화나트륨 49mg을 여러 차례로 나누어 첨가하고 혼합물을 0℃에서 15분간 교반한다. 이어서 3-브로모프로피온산 메틸 에스테르 91mg을 첨가하고 혼합물을 3시간 동안 60℃로 가열한 후 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 피리딘을 감압하에 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트 50ml에 넣고 유기상을 물 25ml로 3회 세척한 후 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(99-1 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고 두 번째의 분획물을 회수한 후, 하기 특성을 갖는 3-{3-[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일카보닐]-4-페닐피롤-1-일}-프로피온산 115mg을 무정형의 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 437$  ( $M^+$ )
- $^1H$  NMR 스펙트럼 (300 MHz,  $d_6$ -( $CD_3$ ) $_2$ SO,  $\delta$  in ppm): from 2.70 to 3.60 (미분리 피크의 시리즈 : 8H in total); 2.80 (t,  $J = 7$  Hz: 2H); 4.16 (t,  $J = 7$  Hz: 2H); 6.80 (mt: 2H); 6.86 (넓은 t,  $J = 2$  Hz: 1H); 7.06 (d,  $J = 2$  Hz: 1H); from 7.10 to 7.25 (mt: 1H); 7.13 (d,  $J = 2$  Hz: 1H); 7.20 (t,  $J = 8$  Hz: 1H); 7.33 (mt: 4H).

#### 실시예 33

##### [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일카보닐](2-메탄설퍼닐-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온

대략 0℃의 온도에서 메타-클로로퍼벤조산(MCPBA) 984mg을 실시예 23에서 수득한 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-페닐설퍼닐-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온 1.1g의 디클로로메탄 25ml 중의 용액에 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 10% 중탄산나트륨 수용액 및 물로 세척한 후 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨 후, 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(97.5/2.5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제함으로써 첫 번째 분획물 중에서 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일카보닐](2-메탄설퍼닐-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온 275mg을 무정형의 분홍색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 454$  ( $M^+$ )
- $^1H$  NMR 스펙트럼 (300 MHz,  $d_6$ -( $CD_3$ ) $_2$ SO,  $\delta$  in ppm): 2.94 (미분리 피크 : 2H); 3.08 (s: 3H); 3.20 (미분리 피크 : 2H); 3.46 (미분리 피크 : 2H); 3.70 (s: 6H); 3.76 (미분리 피크 : 2H); 6.00 (t,  $J = 2$  Hz: 1H); 6.06 (d,  $J = 2$  Hz: 2H); 7.37 (넓은 t,  $J = 7.5$  Hz: 1H); 7.47 (넓은 t,  $J = 7.5$  Hz: 2H); 7.67 (넓은 d,  $J = 7.5$  Hz: 2H); 13.95 (미분리 피크 : 1H).

#### 실시예 34

##### 메틸 3-{3-[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일카보닐]-4-페닐피롤-1-일}-프로피오네이트

실시에 32에서와 같이 반응을 수행하되, 첫 번째의 분획물을 수집한다. 이 용리 분획물을 1M 염산 132 $\mu$ l로 산성화한 후, 하기 특성을 갖는 메틸 3-{3-[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일카보닐]-4-페닐피롤-1-일}-프로피오네이트 하이드로클로라이드 53mg을 무정형의 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 451$  ( $M^+$ )
- $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼 (300 MHz,  $d_6$ -( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$ ,  $\delta$  in ppm): from 2.60 to 3.10 and from 3.30 to 3.80 (respectively broad unresolved peak and unresolved peak: 8H in total); 2.92 (t,  $J = 7$  Hz: 2H); 3.64 (s: 3H); 4.20 (t,  $J = 7$  Hz: 2H); 6.80 (mt: 2H); 6.87 (t,  $J = 2$  Hz: 1H); 7.06 (d,  $J = 2.5$  Hz: 1H); 7.13 (d,  $J = 2.5$  Hz: 1H); from 7.15 to 7.25 (mt: 1H); 7.20 (t,  $J = 8$  Hz: 1H); 7.34 (mt: 4H).

#### 실시에 35

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](1-하이드록시메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온

37% 포름알데히드 수용액 2.98ml 및 1N 수산화나트륨 0.66ml를 실시에 16에서 제조한 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 235mg의 에탄올 4ml 중의 용액에 첨가한다. 주위 온도에서 20시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 물 50ml에 넣고 에틸 아세테이트 25ml로 3회 추출한 후 물 25ml로 2회 세척한다. 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](1-하이드록시메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 145mg을 무정형의 백색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 421$  ( $M^+$ )
- $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼 (300 MHz,  $d_6$ -( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$ ,  $\delta$  in ppm): 2.85 (미분리 피크: 4H); 3.46 (미분리 피크: 4H); 3.68 (s: 6H); 5.25 (s: 2H); 5.98 (s: 3H); 6.63 (미분리 피크: 1H); 7.10 (d,  $J = 2$  Hz: 1H); 7.17 (d,  $J = 2$  Hz: 1H); 7.20 (mt: 1H); 7.34 (mt: 4H).

#### 실시에 36

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일][1-(2-하이드록시에틸)-4-페닐-1H-피롤-3-일]메탄온

##### 단계 1

실시에 16에서 제조한 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 391.5mg을 피리딘 10ml에 용해시킨다. 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각한 후, 톨루엔 중에서 침전에 의해 예비세척한 오일 중 60% 수산화나트륨 140mg을 여러 차례로 나누어 첨가하고 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 30분간 교반한다. 이어서 (2-브로모에톡시)-3급-부틸-디메틸실란 241mg을 첨가하고 혼합물을 3시간 동안 60 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열한 후 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 피리딘을 감압하에 농축시키고 잔류물을 물 50ml에 넣은 후 에틸 아세테이트 25ml로 3회 추출한다. 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨 후, 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(97.5-2.5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 하기 특성을 갖는 {1-[2-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)에틸]-4-페닐-1H-피롤-3-일}[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일]메탄온 400mg을 주황색 오일의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 549$  ( $M^+$ )

##### 단계 2

테트라하이드로푸란 중의 1M 테트라-N-부틸암모늄 플루오라이드 용액 5.82ml를 테트라하이드로푸란 12ml 중의 {1-[2-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)에틸]-4-페닐-1H-피롤-3-일}[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일]메탄온 400mg

의 용액에 첨가한다. 20℃에서 20시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트 50ml를 첨가하고 혼합물을 물 25ml로 3회 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에 농축 건조시킨다. 얻어진 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(99/1 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일][1-(2-하이드록시에틸)-4-페닐-1H-피롤-3-일]메탄온 180mg을 무정형의 황색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 435$  ( $M^+$ )
- $^1\text{H}$  NMR spectrum (300 MHz,  $d_6$ -( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$ ,  $\delta$  in ppm): 2.85 (미분리 피크: 4H); 3.47 (미분리 피크: 4H); 3.69 (s: 6H); 3.72 (mt: 2H); 3.99 (t,  $J = 7.5$  Hz: 2H); 4.96 (t,  $J = 5$  Hz: 1H); 5.98 (넓은 s: 3H); 7.04 (d,  $J = 2$  Hz: 1H); 7.09 (d,  $J = 2$  Hz: 1H); 7.16 (mt: 1H); 7.34 (mt: 4H).

실시예 37

3-[4-(1-메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일-카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 25ml 중에서, 1-메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일카복실산[Med. Chem. Res. (1997), 7(2), 98-108에 따라 제조 가능] 201mg 및 1-(3-카복시아미도페닐)피페라진 디하이드로클로라이드[국제 공개공보 제WO 9800400호에 따라서 제조 가능] 278mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 211mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 148mg의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 3-[4-(1-메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일-카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드 240mg을 무정형의 백색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 388$  ( $M^+$ )
- $^1\text{H}$  질량 스펙트럼 (300 MHz,  $d_6$ -( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$ ,  $\delta$  in ppm): from 2.65 to 3.15 (broad unresolved peak: 4H); 3.50 (미분리 피크: 4H); 3.69 (s: 3H); 6.98 (mt: 1H); 7.01 (d,  $J = 2$  Hz: 1H); 7.04 (d,  $J = 2$  Hz: 1H); from 7.10 to 7.40 (mt: 9H); 7.86 (미분리 피크: 1H).

실시예 38

[4-(2-하이드록시-3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-메탄설퍼닐-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온

실시예 33에서와 같이 반응을 수행하되, 두 번째로 용리된 분획물을 수집한다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 [4-(2-하이드록시-3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-메탄설퍼닐-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온 45mg을 무정형의 자주색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 470$  ( $M^+$ )
- $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼 (300 MHz,  $d_6$ -( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$ ,  $\delta$  in ppm): 2.68 (미분리 피크: 2H); 2.97 (미분리 피크: 2H); 3.08 (s: 3H); 3.45 (미분리 피크: 2H); 3.68 (s: 3H); 3.75 (s: 3H); 3.79 (미분리 피크: 2H); 6.05 (넓은 d,  $J = 2.5$  Hz: 1H); 6.32 (d,  $J = 2.5$  Hz: 1H); 7.38 (넓은 t,  $J = 7.5$  Hz: 1H); 7.48 (넓은 t,  $J = 7.5$  Hz: 2H); 7.65 (넓은 d,  $J = 7.5$  Hz: 2H); 7.73 (넓은 s: 1H); 13.92 (broad unresolved peak: 1H).

실시예 39

3-[4-(3-페닐-1H-피롤-2-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드

## 단계 1

톨루엔 115ml 중의 1-boc 피페라진 3.25g의 용액을 250ml들이 3목 플라스크에 넣고, 이어서 (R)-(+)-2,2'-비스(디페닐 포스포노)-1,1'-비나프틸 369.4mg, 3-브로모벤조니트릴 3.176g, 팔라듐 아세테이트 133.2mg 및 소듐 3급-부톡시드 2.516g을 첨가한다. 반응 혼합물을 16시간 동안 80°C로 교반 및 가열한 후, 물 110ml로 희석한다. 수성상을 침전에 의해 분리시키고, 이어서 에틸 아세테이트 120ml로 추출한다. 유기상을 합하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과하고 감압하에 증발시킨다. 얻어진 화합물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제한다(AIT 카트리지, Ref. FC-150-Si-BP-SUP, 20 내지 40 $\mu$ m, 부하 용매: 디클로로메탄, 화합물이 칼럼 위에 결정화될 때까지 75/25 v/v 사이클로헥산/에틸 아세테이트로 용리, 유속: 20ml/분). 실리카 칼럼을 8개의 구획으로 동일하게 절단하고, 각각의 구획으로부터 실리카를 에틸 아세테이트(20ml)로 추출하여 여러가지 분획물을 수득한다. 목적 화합물을 함유한 분획물들을 합하고 감압하에 증발시킨다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 3급-부틸 4-(3-시아노페닐)-피페라진-1-일카복실레이트 3.08g을 수득한다.

- Infrared spectrum (KBr): 3070; 2979; 2223; 1684; 1599; 1373; 1489; 1427; 1393; 1368; 1364; 1243; 1160; 1126; 993; 953; 785 and 686  $\text{cm}^{-1}$
- Mass spectrum: EI:  $m/z=287$ ,  $M^+$ ;  $m/z=231$ ,  $(M - C_4H_9)^+$ ;  $m/z=157$   $C_{10}H_9N_2^+$ ;  $m/z=57$   $C_4H_9^+$  base peak

## 단계 2

상기 수득한 3급-부틸 4-(3-시아노페닐)-피페라진-1-일카복실레이트 3.81g의 메탄올 100ml 중의 용액을 250ml들이 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 1M 수산화나트륨 수용액 24ml를 첨가한다. 반응 혼합물을 36시간 동안 환류시키고 감압하에 증발시킨다. 잔류물을 에틸 아세테이트 150ml 및 물 150ml에 넣고 침전에 의해 분리시킨다. 수성상을 에틸 아세테이트 100ml로 추출한다. 유기 추출물을 합하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과하고 감압하에 증발시켜서 얻은 화합물을 에틸 아세테이트(15ml) 및 헵탄(10ml)의 혼합물에 넣는다. 형성된 고체를 여과하고 세척하고(1/1 에틸 아세테이트/헵탄, 10 ml) 감압하에 건조시킨다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 3급-부틸 4-(3-카바모일페닐)피페라진-1-일카복실레이트 2.01g을 베이지색 고체의 형태로 분리한다.

- $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼 (300 MHz,  $d_6$ -( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$ ,  $\delta$  in ppm): 1.45 (s: 9H); 3.17 (mt: 4H); 3.48 (mt: 4H); 7.11 (dt,  $J = 7.5$  and 2 Hz: 1H); from 7.20 to 7.35 (mt: 3H); 7.44 (very broad s: 1H); 7.90 (미분리 피크: 1H).
- Mass spectrum: EI:  $m/z=305$   $M^+$ ;  $m/z=249$ ,  $(M - C_4H_9)^+$ ;  $m/z=163$ ,  $C_9H_{11}N_2O^+$ , base peak;  $m/z=57$   $C_4H_9^+$

## 단계 3

디옥산 8ml 중의 3급-부틸 4-(3-카바모일페닐)피페라진-1-일카복실레이트 2.01g의 용액을 100ml 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 디옥산 중의 4M 염산 용액 8ml를 첨가한 후 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반한다. 형성된 고체를 여과하고 에틸 에테르로 세척하고 감압하에 건조시킨다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 3-(피페라진-1-일)벤즈아미드 1.57g을 수득한다.

- LC/MS: Tr = 1.48 min.,  $M+H^+$   $m/z$  206.28.

## 단계 4

실시에 6의 단계 1에서 수득한 3-페닐-1H-피롤-2-일카복실산 500mg, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 563.2mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 397mg 및 3-(피페라진-1-일)벤즈아미드 710.2mg을 디클로로메탄 40ml 중에 교반시킨 혼합물을 아르곤 하에 위치시킨 100ml들이 3목 플라스크에 넣고 트리에틸아민 1.24ml를 첨가한다. 반응 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반한 후 디클로로메탄 50ml 및 물 50ml로 희석한다. 침전에 의해 분리시킨 후 디클로로메탄 20ml로 추출한다. 유기 추출물을 합하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 여



과하고 감압하에 증발시킨다. 얻어진 조대한 화합물을 에틸 아세테이트(15ml) 및 메탄올(5ml)에 넣어 녹이고 20℃에서 48 시간 동안 방치한다. 형성된 고체를 여과하고 에틸 아세테이트(5ml), 이어서 에틸 에테르로 세척한 후 감압하에 건조시킨다. 이렇게 하여 실제로 생성물 778mg이 수득되며, 이 중 80mg를 에틸 아세테이트(5ml)와 메탄올(5ml)의 혼합물로부터 재결정화하고 여과한 후 에틸 아세테이트(5ml)로 세척하고 건조시킨다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 3-[4-(3-페닐-1H-피롤-2-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드 55mg을 단리한다.

- <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼 (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ in ppm): 2.92 (t, J = 2.5 Hz: 4H); 3.44 (t, J = 2.5 Hz: 4H); 6.34 (t, J = 2.5 Hz: 1H); 6.94 (t, J = 2.5 Hz: 1H); 6.98 (d mt, J = 7.5 Hz: 1H); from 7.15 to 7.40 (mt: 9H); 7.86 (t, J = 7.5 Hz: 1H); 11.49 (s: 1H).
- Mass spectrum: EI m/z=374 M<sup>+</sup>; m/z=212 C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup>; m/z=175 C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> base peak; m/z=170 C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>NO<sup>+</sup>
- Melting point: 259° (Kofler bench)

#### 실시예 40

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](1-메틸-3-페닐-1H-피롤-2-일)메탄온 하이드로클로라이드

실시예 8에서 수득한 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](3-페닐-1H-피롤-2-일)메탄온 99.9mg의 디메틸포름아미드 1ml 중의 용액을 5ml들이 웨튼(Weathon) 반응기에 넣고, 이어서 탄산칼륨 38.8mg 및 요오도메탄 17.5μl을 첨가한다. 반응 혼합물을 20℃에서 하룻밤 교반한다. 반응이 아직 종결되지 않았으므로 수소화나트륨 20mg 및 추가의 요오도메탄 18μl를 도입하고 반응을 20℃에서 60분간 지속한다. 반응 혼합물을 물(15ml)로 희석하고 에틸 아세테이트(15ml)로 추출한다. 수성상을 에틸 아세테이트(2×10ml)로 추출한다. 유기 추출물을 합하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과하고 감압하에 증발시킨다. 얻어진 화합물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제한다(26×135 카트리지, Ref. 1511-1000, 10g 실리카, 15 내지 40μm, 용리액: 9/1 v/v 사이클로헥산/에틸 아세테이트, 유속: 10ml/분). 목적 화합물을 함유한 분획물을 합한 후 감압하에 증발시켜서 수득한 화합물을 에틸 에테르(5ml)로 15시간 동안 연화시킨다. 형성된 고체를 여과하고 에틸 에테르로 세척하고 감압하에 건조시킨다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](1-메틸-3-페닐-1H-피롤-2-일)메탄온 하이드로클로라이드 62.8mg을 단리한다(62.8mg, 56%).

- <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼 (300 MHz, d<sub>6</sub>-(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, δ in ppm): from 2.70 to 3.40 (several broad unresolved peaks: 4H in total); 3.61 (s: 3H); 3.69 (s: 6H); from 3.60 to 4.00 (t: 4H); 5.98 (s: 3H); 6.31 (d, J = 3 Hz: 1H); 6.94 (d, J = 3 Hz: 1H); 7.20 (mt: 1H); from 7.25 to 7.40 (mt: 4H).
- Mass spectrum: EI m/z=405 M<sup>+</sup>; m/z=192, C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>, base peak; m/z=184, C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>NO<sup>+</sup>

#### 실시예 41

1-{3-[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일-카보닐]-4-페닐피롤-1-일}-에탄온

N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA) 98μl, 4-디메틸아미노피리딘(DMAP) 62mg 및 아세틸 클로라이드 40μl를 실시예 18에서 제조한 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 200mg의 디클로로메탄 15ml 중의 용액에 첨가한다. 주위 온도에서 20시간 동안 교반한 후 반응 매질을 물 25ml 및 디클로로메탄 25ml에 넣고 물 25ml로 1회 세척한다. 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨다. 얻어진 황색 오일을 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(98/2 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75μm) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 1-{3-[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일-카보닐]-4-페닐피롤-1-일}-에탄온 120mg을 무정형의 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 433$  ( $M^+$ )
- $^1H$  NMR 스펙트럼 (300 MHz,  $d_6$ -( $CD_3$ ) $_2$ SO,  $\delta$  in ppm): 2.65 (s: 3H); 2.68 (미분리 피크 : 2H); 3.10 (미분리 피크 : 2H); from 3.20 to 3.35 (미분리 피크 : 2H); 3.68 (미분리 피크 : 2H); 3.68 (s: 6H); 6.00 (넓은 s: 3H); 7.30 (tt,  $J = 7.5$  및  $1.5$  Hz: 1H); 7.40 (넓은 t,  $J = 7.5$  Hz: 2H); 7.48 (넓은 d,  $J = 7.5$  Hz: 2H); 7.68 (d,  $J = 2$  Hz: 1H); 7.79 (d,  $J = 2$  Hz: 1H).

실시예 42

(2-아미노-4-페닐티아졸-5-일)[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일]-메탄온

단계 1

1N 수산화나트륨 수용액 4ml 및 에탄올 10ml를 에틸 2-아미노-4-페닐티아졸-5-일-카복실레이트(국제 공개공보 제WO 03/024948호에 따라서 제조 가능) 260mg의 용액에 첨가한다. 주위 온도에서 72시간 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 잔류물을 1N 염산으로 pH 1이 될 때까지 산성화한다. 형성된 고체를 여과한 후 하기 특성을 갖는 2-아미노-4-페닐티아졸-5-일카복실산 210mg을 백색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 220$  ( $M^+$ )

단계 2

1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 192mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 135mg을 디클로로메탄 25ml 중의 2-아미노-4-페닐티아졸-5-일카복실산 200mg 및 1-(3,5-디메톡시페닐)피페라진 202mg의 용액에 첨가한다. 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반하고, 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(97.5/2.5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후 디이소프로필 에테르로부터 고체화하여, 하기 특성을 갖는 (2-아미노-4-페닐티아졸-5-일)[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일]-메탄온 245mg을 무정형의 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 424$  ( $M^+$ )
- $^1H$  NMR 스펙트럼 (300 MHz,  $d_6$ -( $CD_3$ ) $_2$ SO,  $\delta$  in ppm): 2.84 (미분리 피크 : 4H); 3.42 (미분리 피크 : 4H); 3.68 (s: 6H); 5.98 (s: 3H); from 7.25 to 7.45 (mt: 5H); 7.56 (넓은 d,  $J = 7.5$  Hz: 2H).

실시예 43

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-메틸-5-페닐-3H-이미다졸-4-일)메탄온

단계 1

수산화칼륨 펠릿 1g을 증류수 30ml 및 에탄올 60ml 중의 에틸 2-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일카복실레이트(국제 공개공보 제WO 95/04724호에 따라서 제조 가능) 3.5g의 용액에 첨가한다. 20시간 동안 환류시킨 후, 주위 온도로 되돌리고 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 잔류물을 1N 염산으로 산성화한다. 형성된 고체를 여과한 후, 하기 특성을 갖는 2-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일카복실산 3g을 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 202$  ( $M^+$ )

단계 2

1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 146mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 103mg 및 1-(3,5-디메톡시페닐)피페라진 154mg을 디클로로메탄 15ml 중의 2-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일카복실산 140mg의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄 25ml 및 물 25ml를 첨가한 후, 유기상을 침전에 의해 분리시키고 물로 세척한 후 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-메틸-5-페닐-3H-이미다졸-4-일)메탄온 100mg을 무정형의 백색 고체의 형태로 수득한다.

Mass spectrum (EI): m/z = 406 (M<sup>+</sup>)

실시예 44

3-[4-(2-머캅토-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 75ml 중에서, 2-머캅토-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 [Chem. Pharm. Bull. (1984), 32(7), 2536-43에 따라 제조 가능] 440mg 및 1-(3-카복사미도페닐)피페라진 디하이드로클로라이드(국제 공개공보 제WO 98/00400호에 따라서 제조 가능) 560mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 421mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 297mg 및 트리에틸아민 0.7ml의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 3-[4-(2-머캅토-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드 266mg을 무정형의 황색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 407 (M<sup>+</sup>)

실시예 45

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일][1-(티아졸-4-일)메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일]메탄온

실시예 16에서 제조한 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 250mg을 피리딘 10ml에 용해시킨다. 0℃로 냉각한 후, 톨루엔 중에서 침전에 의해 예비세척한 오일 중 60% 수소화나트륨 59mg을 여러 차례로 나누어 첨가하고 혼합물을 0℃에서 30분간 교반한다. 이어서 4-클로로메틸티아졸 하이드로클로라이드 108mg을 첨가하고 혼합물을 6시간 동안 60℃로 가열한 후 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 피리딘을 감압하에 농축시키고 잔류물을 물 50ml에 넣고 에틸 아세테이트 25ml로 3회 추출한다. 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨 후, 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(98-2 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 디이소프로필 에테르로 결정화하여, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일][1-(티아졸-4-일)메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일]메탄온 170mg을 무정형의 황토색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 488 (M<sup>+</sup>)

실시예 46

4-{3-[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일]카보닐-4-페닐-1H-피롤-1-일}부타노산

실시예 16에서 제조한 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 250mg을 피리딘 10ml에 용해시킨다. 0℃로 냉각한 후, 톨루엔 중에서 침전에 의해 예비세척한 오일 중 60% 수소화나트륨 59mg을 여러 차례로 나누어 첨가하고 혼합물을 0℃에서 30분간 교반한다. 이어서 4-브로모부타노에이트 96 $\mu$ l를 첨가하고 혼합물을 8시간 동안 60℃로 가열한 후 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 피리딘을 감압하에 농축시키고 잔류물을 물 50ml에 넣고 에틸 아세테이트 25ml로 3회 추출한다. 수성상을 1N 염산의 첨가에 의해 pH 4로 산성화하고 디클로로메탄 25ml로 3회 추출한다. 합한 "디클로로메탄"상을 감압하에 농축 건조시키고 잔류물을 디이소프로필 에테르로부터 결정화한다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 4-{3-[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일]카보닐-4-페닐-1H-피롤-1-일}부타노산 142mg을 무정형의 황색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 477 (M<sup>+</sup>)

실시예 47

2-{3-[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일]카보닐-4-페닐-1H-피롤-1-일}아세트산

실시예 16에서 제조한 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 250mg을 피리딘 10ml에 용해시킨다. 0℃로 냉각한 후, 톨루엔 중에서 침전에 의해 예비세척한 오일 중 60% 수소화나트륨 59mg을 여러 차례로 나누어 첨가하고 혼합물을 0℃에서 30분간 교반한다. 이어서 에틸 브로모아세테이트 60.5μl를 첨가하고 혼합물을 6시간 동안 60℃로 가열한 후 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 피리딘을 감압하에 농축시키고 잔류물을 물 50ml에 넣고 에틸 아세테이트 25ml로 3회 추출한다. 수성상을 1N 염산의 첨가에 의해 pH 4로 산성화하고 디클로로메탄 25ml로 3회 추출한다. 합한 "디클로로메탄"상을 감압하에 농축 건조시키고 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95-5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75μm) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 하기 특성을 갖는 2-{3-[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일]카보닐-4-페닐-1H-피롤-1-일}아세트산 42mg을 무정형의 주황색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 449 (M<sup>+</sup>)

실시예 48

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일][1-(피리딘-3-일)메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일]메탄온

실시예 16에서 제조한 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 250mg을 피리딘 10ml에 용해시킨다. 0℃로 냉각한 후, 톨루엔 중에서 침전에 의해 예비세척한 오일 중 60% 수소화나트륨 57mg을 여러 차례로 나누어 첨가하고 혼합물을 0℃에서 30분간 교반한다. 이어서 3-브로모메틸피리딘 하이드로클로라이드 161.6mg을 첨가하고 혼합물을 6시간 동안 60℃로 가열한 후 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 피리딘을 감압하에 농축시키고 잔류물을 물 50ml에 넣고 에틸 아세테이트 25ml로 3회 추출한다. 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨 후, 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(98-2 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75μm) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 디이소프로필 에테르로부터 결정화하여, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일][1-(피리딘-3-일)메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일]메탄온 75mg을 무정형의 담황색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 482 (M<sup>+</sup>)

실시예 49

메틸 2-{3-[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일]카보닐-2-페닐-1H-피롤-1-일}아세테이트

실시예 8에서 제조한 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 350mg을 피리딘 15ml에 용해시킨다. 0℃로 냉각한 후, 톨루엔 중에서 침전에 의해 예비세척한 오일 중 60% 수소화나트륨 54mg을 여러 차례로 나누어 첨가하고 혼합물을 0℃에서 30분간 교반한다. 이어서 메틸 브로모아세테이트 90μl를 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 피리딘을 감압하에 농축시키고 잔류물을 물 50ml에 넣고 에틸 아세테이트 25ml로 3회 추출한다. 합한 유기상을 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에 농축 건조시킨다. 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(97.5-2.5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75μm) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 메틸 2-{3-[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일]카보닐-2-페닐-1H-피롤-1-일}아세테이트 230mg을 무정형의 주황색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 463 (M<sup>+</sup>)

실시예 50

3-[4-(1-메틸-2-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 50ml 중에서, 실시예 21의 단계 1에서와 같이 제조될 수 있는 1-메틸-2-페닐-1H-피롤-3-일카복실산 430mg, 및 국제 공개공보 제WO 98/00400호에 따라서 제조될 수 있는 1-(3-카복스아미도페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 420mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 320mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 20mg 및 트리에틸아민 0.6ml의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디이소프로필 에테르 13ml로부터 결정화하여 정제한 후, 하기 특성을 갖는 3-[4-(1-메틸-2-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드 260mg을 백색 결정의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 407$  ( $M^+$ )
- Melting point (Kofler bench) =  $172^{\circ}\text{C}$

실시예 51

3-[4-(2-하이드록시-4-페닐-1H-이미다졸-5-일-카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 50ml 중에서, 2-하이드록시-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 [Heterocycles 1984, 22(8), 1763-69에 따라 제조 가능] 410mg 및 1-(3-카복스아미도페닐)피페라진 디하이드로클로라이드(국제 공개공보 제WO 98/00400호에 따라서 제조 가능) 610mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 420mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 27mg 및 트리에틸아민 0.82ml의 존재하에 주위 온도에서 48시간 동안 교반한다. 1,2-디메톡시에탄 20ml로부터 결정화하여 정제한 후, 하기 특성을 갖는 3-[4-(2-하이드록시-4-페닐-1H-이미다졸-5-일-카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드 500mg을 백색 결정의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 391$  ( $M^+$ )
- Melting point (Kofler bench) =  $202^{\circ}\text{C}$

실시예 52

3-[4-(2-머캅토-4-페닐-1H-이미다졸-5-일-카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 50ml 중에서, 2-머캅토-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 [Chem. Pharm. Bull. (1984), 32(7), 2536-43에 따라 제조 가능] 300mg 및 1-(3-시아노페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 [Tetrahedron Lett (2000), 56(24), 4107-10에 따라 제조 가능] 354mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 287mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 202mg 및 트리에틸아민 0.57ml의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(99/1 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu\text{m}$ ) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 3-[4-(2-머캅토-4-페닐-1H-이미다졸-5-일-카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴 431mg을 무정형의 백색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 389$  ( $M^+$ )
- Melting point (Kofler bench) =  $247^{\circ}\text{C}$
- $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼 (400MHz) -  $\delta$  in ppm - in  $d_6$ -DMSO: from 2.83 to 3.80 (very broad m, 8H); 7.19 (td,  $J = 1.0$  및 7.5 Hz, 1H); 7.23 (ddd,  $J = 1.0 - 2.5$  및 7.5 Hz, 1H); 7.31 (dd,  $J = 1.0$  및 2.5 Hz, 1H); from 7.35 to 7.42 (m, 2H); 7.44 (넓은 t,  $J = 7.5$  Hz, 2H); 7.51 (넓은 d,  $J = 7.5$  Hz, 2H); 12.6 (넓은 m, 1H); 12.8 (broad, 1H).

실시예 53

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일][1-(2-하이드록시에틸)-2-페닐-1H-피롤-3-일]메탄올

단계 1

실시에 8에서 제조한 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 391.5mg을 피리딘 20ml에 용해시킨다. 0℃로 냉각한 후, 톨루엔 중에서 침전에 의해 예비세척한 오일 중 60% 수소화나트륨 64.5mg을 여러 차례로 나누어 첨가하고 혼합물을 0℃에서 30분간 교반한다. 이어서 (2-브로모에톡시-3급-부틸-디메틸실란 0.25ml을 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 피리딘을 감압하에 농축시키고 잔류물을 물 50ml에 넣고 에틸 아세테이트 25ml로 3회 추출한다. 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에 농축시킨다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 {1-[2-3급-부틸디메틸실라닐옥시)에틸]-2-페닐-1H-피롤-3-일}[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일]메탄올 570mg을 주황색 오일의 형태로 수득하고, 이것을 후속 단계에 그대로 사용한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 549$  (M<sup>+</sup>)

## 단계 2

테트라하이드로푸란 중의 1M 테트라-N-부틸암모늄 플루오라이드 용액 8ml를 테트라하이드로푸란 20ml 중의 {1-[2-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)에틸]-2-페닐-1H-피롤-3-일}[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일]메탄올 550mg의 용액에 첨가한다. 20℃에서 20시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트 50ml를 첨가하고 생성물을 물 25ml로 3회 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에 농축 건조시킨다. 얻어진 잔류물을 디클로로메탄과 에탄올의 혼합물(95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 디에틸 에테르 15ml로부터 재결정화한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일][1-(2-하이드록시에틸)-2-페닐-1H-피롤-3-일]메탄올 240mg을 백색 결정의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 435$  (M<sup>+</sup>)
- Melting point (Kofler bench) = 157°C.

## 실시에 54

3-[4-(2-트리플루오로메틸-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드

## 단계 1

에틸 4-페닐-2-트리플루오로메틸-1H-이미다졸-2-카복실레이트(국제 공개공보 제WO 95/04724호에 따라서 제조 가능) 200mg을 테트라하이드로푸란 10ml에 용해시킨다. 수산화리튬 모노하이드레이트 185mg을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 감압하에 농축시킨 후, 잔류물을 물 5ml에 용해시키고 1N 염산 용액을 pH가 6이 될 때까지 첨가한다. 형성된 침전물을 여과하고 진공하에 건조시켜서, 하기 특성을 갖는 4-페닐-2-트리플루오로메틸-1H-이미다졸-2-일카복실산 160mg을 백색 고체의 형태로 수득하고, 이것을 후속 단계에 그대로 사용한다.

## 단계 2

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 20ml 중에서, 2-트리플루오로메틸-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 120mg 및 1-(3-카복스아미도페닐)피페라진 디하이드로클로라이드(국제 공개공보 제WO 98/00400호에 따라서 제조 가능) 130mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 99mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 70mg 및 트리에틸아민 0.20ml의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 에탄올의 혼합물의 구배(99/1에서 95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 3-[4-(2-트리플루오로메틸-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드 79mg을 백색 포말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 443$  (M<sup>+</sup>)

## 실시에 55

3-[4-(2-메틸실라닐-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드

실시에 44에서 수득한 3-[4-(2-머캅토-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드 150mg을 메탄올 13ml에 현탁시킨 후 소듐 메톡시드 24mg을 첨가하고, 완전히 용해될 때까지 혼합물을 주위 온도에서 20분간 교반한다. 이어서 요오드화메틸 25 $\mu$ l를 첨가하고, 혼합물을 1시간 45분 동안 40℃로 가열한다. 메탄올을 감압하에 농축하고 잔류물을 물과 디클로로메탄의 혼합물과 섞는다. 수성상을 디클로로메탄으로 재추출한다. 합한 유기상을 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시키고 농축 건조시킨다. 디이소프로필 에테르로부터 재결정화한 후, 하기 특성을 갖는 3-[4-(2-메틸설파닐-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드 153mg을 황색 분말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 443 (M<sup>+</sup>)

실시에 56

3-[4-(2-메틸설파닐-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴

실시에 55에서와 같이 반응을 수행하되, 실시에 52에서 수득한 3-[4-(2-머캅토-4-페닐-1H-이미다졸-5-일-카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴 200mg, 소듐 메톡시드 33mg 및 요오드화메틸 35 $\mu$ l를 메탄올 20ml 중에서 사용한다. 디이소프로필 에테르로부터 재결정화한 후, 하기 특성을 갖는 3-[4-(2-메틸설파닐-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴 106mg을 백색 분말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 403 (M<sup>+</sup>)
- <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼 (300MHz) -  $\delta$  in ppm - in d6-DMSO: 2.61 (s, 3H); from 3.03 to 3.37 (very broad m, 4H); from 3.46 to 3.80 (very 넓은 m, 4H); 7.19 (넓은 d, J = 8.0 Hz, 1H); from 7.22 to 7.44 (m, 6H); 7.58 (넓은 d, J = 8.0 Hz, 2H); 12.8 (broad m, 1H).

실시에 57

[4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일][2-하이드록시-4-페닐-1H-이미다졸-5-일]메탄온

단계 1

국제 공개공보 제WO 00/15646호에 따라서 제조될 수 있는 4-3급-부틸카보닐옥시-1-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진 850mg을 디옥산 40ml에 용해시킨다. 디옥산 중의 4N 염산 용액 3.64ml를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한다. 형성된 침전물을 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하고 감압하에 건조시킨다. 이렇게 하여 1-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 770mg을 황색 분말의 형태로 수득하고, 이것을 후속 단계에 그대로 사용한다.

단계 2

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 25ml 중에서, 2-하이드록시-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 [Heterocycles 1984, 22(8), 1763-6998-108에 따라 제조 가능] 145mg 및 1-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 188mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 150mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 105mg 및 트리에틸아민 0.22ml의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 에탄올의 혼합물(90/10 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 디에틸 에테르 5ml로부터 결정화한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일][2-하이드록시-4-페닐-1H-이미다졸-5-일]메탄온 145mg을 백색 결정의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 378 (M<sup>+</sup>)
- Melting point (Kofler bench) = 173°C
- <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼 (400MHz) -  $\delta$  in ppm - in d6-DMSO: 3.10 (넓은 m, 4H); 3.62 (넓은 m, 4H); 4.44 (d, J = 5.0 Hz, 2H); 5.09 (넓은 t, J = 5.0 Hz, 1H); 6.79 (m, 2H); 6.90 (t, J = 2.0, 1H); 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 7.21 (s, 2H); 7.36 (넓은 t, J = 8.0 Hz, 1H); 7.42 (넓은 t, J = 8.0 Hz, 2H); 7.75 (넓은 d, J = 8.0 Hz, 1H).

## 실시예 58

## 3-[4-(4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 100ml 중에서, 4-페닐-1H-피롤-3-일카복실산[Med. Chem. Res. 1997, 7(2), 98-108에 따라 제조 가능] 1.404g 및 1-(3-카복시아미도페닐)피페라진 디하이드로클로라이드(국제 공개공보 제WO 98/00400호에 따라서 제조 가능) 2.086g을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 1.582g, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 1.115g 및 트리에틸아민 2.32ml의 존재 하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물의 구배(95/5에서 90/10 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 3-[4-(4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드 1.70g을 베이지색 분말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 374 (M<sup>+</sup>)

## 실시예 59

## 3-[4-(2-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드

1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 422mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 297mg을 디클로로메탄 50ml 중의 2-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일카복실산 404mg의 용액에 첨가한다. 주위 온도에서 10분간 교반한 후 트리에틸아민(TEA) 0.85ml 및 3-피페라진-1-일벤즈아미드 디하이드로클로라이드(국제 공개공보 제WO 98/00400호에 따라서 제조 가능) 556mg을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄 50ml 및 물 50ml를 첨가한 후, 유기상을 침전에 의해 분리시키고 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에 농축시킨다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(90/10 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 35 내지 70 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 3-[4-(2-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드 425mg을 무정형의 백색 고체의 형태로 수득한다.

Mass spectrum (EI): m/z = 389 (M<sup>+</sup>)

## 실시예 60

## 3-[4-(2-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴

1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 422mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 297mg을 디클로로메탄 50ml 중의 2-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일카복실산 404mg의 용액에 첨가한다. 주위 온도에서 10분간 교반한 후 트리에틸아민(TEA) 0.62ml 및 3-피페라진-1-일벤조니트릴 디하이드로클로라이드(국제 공개공보 제WO 99/31096호에 따라서 제조 가능) 520mg을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄 50ml 및 물 50ml를 첨가한 후, 유기상을 침전에 의해 분리시키고 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에 농축시킨다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 35 내지 70 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 3-[4-(2-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴 585mg을 무정형의 백색 고체의 형태로 수득한다.

Mass spectrum (EI): m/z = 371 (M<sup>+</sup>)

## 실시예 61

## 3-[4-(4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 50ml 중에서, 2-하이드록시-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산[Med. Chem. Res. 1997, 7(2), 98-108에 따라 제조 가능] 375mg 및 1-(3-시아노페닐)피페라진 디하이드로클로라이드[Tetrahedron Lett 2000, 56(24), 4107-10에 따라 제조 가능] 520mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 422mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 297mg 및 트리에틸아



민 0.62ml의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 3-[4-(4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴 555mg을 회백색 분말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 356 (M<sup>+</sup>)

실시에 62

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-트리플루오로메틸-4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 30ml 중에서, 실시에 54의 단계 1에서 제조한 2-트리플루오로메틸-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 200mg 및 (3,5-디메톡시페닐)피페라진 174mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 165mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 116mg의 존재하에 주위 온도에서 72시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물의 구배(100/0에서 99.5/0.5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 디에틸 에테르 5ml로부터 재결정화한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-트리플루오로메틸-4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온 87mg을 백색 결정의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 460 (M<sup>+</sup>)
- <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼 (400 MHz) -  $\delta$  in ppm - d6-DMSO: from 2.83 to 3.91 (very broad m, 8H); 4.44 (s, 2H); 5.06 (very broad m, 1H); 6.78 (m, 2H); 6.90 (넓은 s, 1H); 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 7.31 (넓은 d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.42 (넓은 t, J = 8.0 Hz, 2H); 7.62 (넓은 d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.82 (s, 1H); 12.75 (very broad m, 1H) .

실시에 63

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](1-아세틸-2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온

실시에 21에서 수득한 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 300mg을 피리딘 15ml에 용해시킨다. 0℃로 냉각한 후, 톨루엔 중에서 침전에 의해 예비세척한 오일 중 60% 수소화나트륨 46mg을 여러 차례로 나누어 첨가하고 혼합물을 0℃에서 30분간 교반한다. 이어서 에틸 클로라이드 80 $\mu$ l를 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 피리딘을 감압하에 농축하고 잔류물을 물 50ml에 넣은 후 에틸 아세테이트 25ml로 3회 추출한다. 합한 유기상을 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(97-3 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 디에틸 에테르 10ml로부터 재결정화한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](1-아세틸-2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 135mg을 백색 결정의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 433 (M<sup>+</sup>)
- Melting point (Kofler bench) = 150°C.

실시에 64

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일][1-(3-피리딜)메틸-2-페닐-1H-피롤-3-일]메탄온

실시에 21에서 수득한 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 300mg을 피리딘 15ml에 용해시킨다. 0℃로 냉각한 후, 톨루엔 중에서 침전에 의해 예비세척한 오일 중 60% 수소화나트륨 61mg을 여러 차례로 나누어 첨가하고 혼합물을 0℃에서 30분간 교반한다. 이어서 3-브로모메틸피리딘 하이드로브로마이드 291mg을 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 톨루엔 중에서 침전에 의해 예비세척한 오일 중 60% 수소화나트륨 61mg과 3-브로모메틸피리딘 291mg을 더 첨가하고 혼합물을 6시간 동안 60℃로 가열한다. 피리딘을 감압하에 농축하고 잔류물을 물 50ml에 넣은 후 에틸 아세테이트 25ml로 3회 추출한다. 합한 유기상을 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시키고

감압하에 농축시킨다. 잔류물을 디클로로메탄과 에탄올의 혼합물(96.5-3.5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일][1-(3-피리딜)메틸-2-페닐-1H-피롤-3-일]메탄은 50mg을 주황색 포말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 482$  ( $M^+$ ).

실시에 65

3-[4-(2-메톡시카보닐메틸-4-페닐-1H-피롤-3-카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드

실시에 58에서 제조한 3-[4-(4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드 374mg을 무수 디메틸포름아미드(DMF) 10mL에 용해시킨다. 0°C로 냉각한 후, 톨루엔 중에서 침전에 의해 예비세척한 오일 중 60% 수소화나트륨 44mg을 여러 차례로 나누어 첨가하고 혼합물을 0°C에서 30분간 교반한다. 이어서 메틸 브로모아세테이트 168mg을 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 피리딘을 감압하에 농축하고 잔류물을 물 50mL에 넣은 후 에틸 아세테이트 25mL로 3회 추출한다. 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨 후, 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(96.5-3.5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 디에틸 에테르 10mL로부터 결정화한다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 3-[4-(2-메톡시카보닐메틸-4-페닐-1H-피롤-3-카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드 400mg을 무정형의 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 446$  ( $M^+$ )

실시에 66

3-[4-(1-하이드록시에틸-4-페닐-1H-피롤-3-카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드

단계 1

실시에 58에서 제조한 3-[4-(4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드 374mg을 무수 디메틸포름아미드(DMF) 10mL에 용해시킨다. 0°C로 냉각한 후, 톨루엔 중에서 침전에 의해 예비세척한 오일 중 60% 수소화나트륨 44mg을 여러 차례로 나누어 첨가하고 혼합물을 0°C에서 30분간 교반한다. 이어서 (2-브로모메톡시-3급-부틸디메틸실란 263mg을 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 반응 매질을 물 50mL에 넣은 후 에틸 아세테이트 25mL로 3회 추출한다. 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨 후, 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(96.5-3.5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 디에틸 에테르 10mL로부터 결정화한다. 이렇게 하여 3-{4-[1-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)에틸-4-페닐-1H-피롤-3-일-카보닐]피페라진-1-일}벤즈아미드 405mg을 베이지색 고체의 형태로 수득하고, 이것을 후속 단계에 그대로 사용한다.

단계 2

테트라하이드로푸란 중의 1M 테트라-N-부틸암모늄 플루오라이드 용액 6mL를 테트라하이드로푸란 12mL 중의 3-{4-[1-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)에틸-4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐]피페라진-1-일}벤즈아미드 400mg의 용액에 첨가한다. 20°C에서 20시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트 50mL를 첨가하고 생성물을 물 25mL로 3회 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에 농축 건조시킨다. 얻어진 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 디이소프로필 에테르 15mL로부터 재결정화한 후, 하기 특성을 갖는 3-[4-(1-하이드록시에틸-4-페닐-1H-피롤-3-카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드 210mg을 무정형의 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 418$  ( $M^+$ )

실시에 67

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-메틸설포닐-4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄은

단계 1

2-머캅토-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실레이트[Chem. Pharm. Bull. 1984, 32(7), 2536-43에 따라 제조 가능] 13g을 메탄올 500ml에 용해시킨다. 0℃로 냉각한 후, 소듐 메톡시드 3.4g을 여러 차례로 나누어 첨가하고 30분간 교반하여 혼합물이 주위 온도로 되돌아 오게 한다. 혼합물을 다시 0℃로 냉각하고, 메탄올 25ml 중의 요오드화메틸 3.3g의 용액을 적가한 후 혼합물을 8시간 동안 환류시킨다. 메탄올을 감압하에 농축하고 잔류물을 에틸 아세테이트 150ml 및 물 150ml에 넣는다. 유기상을 침전에 의해 분리시키고 물로 세척한 후 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 2-메틸설포닐-4-페닐-1H-이미다졸-5-일-카복실레이트 13g을 주황색 오일의 형태로 수득하고, 이것을 후속 단계에 그대로 사용한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 262$  (M+)

## 단계 2

2-메틸설포닐-4-페닐-1H-이미다졸-5-일-카복실레이트 7g을 메탄올 500ml에 용해시킨 후, 10 내지 20℃에서 물 100ml 중의 옥손(oxone<sup>R</sup>) 또는 포타슘 퍼옥소모노설페이트( $2\text{KHSO}_5$ ,  $\text{KHSO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{SO}_4$ ) 24.6g의 용액을 첨가한다. 주위 온도에서 20시간 동안 교반한 후 물 200ml를 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트 100ml로 3회 추출한다. 합한 유기상을 물로 세척하고, 염화나트륨 포화 수용액으로 세척한 후 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 에틸 2-메틸설포닐-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실레이트 6g을 백색 고체의 형태로 수득하고, 이것을 후속 단계에 그대로 사용한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 294$  (M+)

## 단계 3

에틸 2-메틸설포닐-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실레이트 1.5g을 메탄올 20ml에 용해시킨 후, 물 10ml 중의 수산화칼륨 0.37g의 용액을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 72시간 동안 교반한다. 메탄올을 감압하에 농축시킨 후, 잔류물을 물 20ml에 넣고 1N 염산 수용액을 첨가하여 pH 2가 되게 한다. 형성된 침전물을 여과하고, 물 및 디이소프로필 에테르로 순차적으로 세척하고, 50℃의 오븐에서 건조시킨다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 2-메틸설포닐-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 1.2g을 회백색 고체의 형태로 수득하고, 이것을 후속 단계에 그대로 사용한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 266$  (M+)

## 단계 4

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 37.5ml 중에서, 2-메틸설포닐-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 444mg 및 (3,5-디메톡시페닐)피페라진 333mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 316mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 223mg의 존재하에 주위 온도에서 72시간 동안 교반한다. 사이클로헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물(50/50 부피)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu\text{m}$ ) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 디이소프로필 에테르 20ml로부터 재결정화한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-메틸설포닐-4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온 450mg을 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 470$  (M+)

## 실시에 68

[4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 실시에 3의 단계 1에서와 같이 제조한 4-페닐-1H-이미다졸-4-일카복실산 121mg 및 실시에 57의 단계 1에서와 같이 제조한 1-(3-하이드록시메틸-페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 170mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 135mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 95mg 및 트리에틸아민 198 $\mu\text{l}$ 의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메

탄올의 혼합물의 구배(98/2에서 95/5 부피)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄은 52mg을 백색 포말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 362$  ( $M^+$ )
- $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼 (400 MHz) -  $\delta$  in ppm - d<sub>6</sub>-DMSO: from 2.83 to 3.91 (very broad m, 8H); 4.44 (s, 2H); 5.06 (very broad m, 1H); 6.78 (m, 2H); 6.90 (넓은 s, 1H); 7.17 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H); 7.31 (넓은 d,  $J = 8.0$  Hz, 1H); 7.42 (넓은 t,  $J = 8.0$  Hz, 2H); 7.62 (넓은 d,  $J = 8.0$  Hz, 1H); 7.82 (s, 1H); 12.75 (very broad m, 1H).

실시예 69

[4-(3,5-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](1-메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄은

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 25ml 중에서, 1-메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일카복실산[Med. Chem. Res. (1997), 7(2), 98-108에 따라 제조 가능] 133mg 및 1-(3-하이드록시메틸-페닐)피페라진 디하이드로클로라이드(실시예 57의 단계 1에서와 같이 제조) 175mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 139mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 98mg 및 트리에틸아민 204 $\mu$ l의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물의 구배(98/2에서 95/5 부피)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 디이소프로필 에테르로부터 결정화한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](1-메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄은 140mg을 베이지색 분말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 375$  ( $M^+$ )
- $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼 (400 MHz) -  $\delta$  in ppm - in d<sub>6</sub>-DMSO: from 2.58 to 3.20 (very broad m, 4H); from 3.35 to 3.65 (very broad m, 4H); 3.69 (s, 3H); 4.41 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H); 5.06 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H); 6.70 (large dd,  $J = 2.0$  및 7.5 Hz, 1H); 6.75 (넓은 d,  $J = 7.5$  Hz, 1H); 6.81 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H); 7.00 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H); 7.05 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H); from 7.12 to 7.22 (m, 2H); 7.32 (m, 4H).

실시예 70

3-[4-(2-메틸설포닐-4-페닐-1H-이미다졸-4-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 50ml 중에서, 2-메틸설포닐-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산(실시예 67의 단계 3에서 제조) 600mg 및 1-(3-시아노페닐)피페라진 디하이드로클로라이드[Tetrahedron Lett 2000, 56(24), 4107-10에 따라 제조 가능] 528mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 428mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 301mg 및 트리에틸아민 627 $\mu$ l의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 디이소프로필 에테르로부터 결정화한 후, 하기 특성을 갖는 3-[4-(2-메틸설포닐-4-페닐-1H-이미다졸-4-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴 610mg을 백색 결정의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 435$  ( $M^+$ )
- Melting point (Kofler bench) = 198°C.

실시예 71

3-[4-(2-메틸설포닐-4-페닐-1H-이미다졸-4-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 68ml 중에서, 실시예 67의 단계 3에서 제조된 2-메틸설포닐-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 600mg 및 1-(3-카복스아미도페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 564mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 428mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 301mg 및 트리에틸아민 627 $\mu$ l의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 디이소프로필 에테르로부터 결정화한 후, 하기 특성을 갖는 3-[4-(2-메틸설포닐-4-페닐-1H-이미다졸-4-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드 180mg을 무정형의 베이지색 결정의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 453 (M<sup>+</sup>)

실시에 72

3-[4-(1-하이드록시메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴

실시에 61에서 수득한 3-[4-(4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴 500mg을 에탄올 10ml에 용해시킨 후, 37% 포름알데히드 수용액 7ml 및 1N 수산화나트륨 수용액 1.543ml를 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 8일간 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 50ml 및 물 50ml에 넣는다. 유기상을 침전에 의해 분리시키고 물로 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압하에 농축시킨다. 에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 염기를 정제한 후 디이소프로필 에테르로 처리하여, 하기 특성을 갖는 3-[4-(1-하이드록시메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴 375mg을 무정형의 백색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 386 (M<sup>+</sup>)

- <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼 (400 MHz) –  $\delta$  in ppm – in d6-DMSO: from 2.65 to 3.20 (very broad m, 4H); from 3.30 to 3.65 (very broad m, 4H); 5.23 (넓은 s, 2H); 6.62 (넓은 s, 1H); 7.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H); 7.16 (m, 4H); 7.24 (dd, J = 1.5 및 2.5 Hz, 1H); 7.31 (m, 4H); 7.35 (dd, J = 7.5 및 8.5 Hz, 1H).

실시에 73

{2-[4-(3-카바모일페닐)피페라진-1-일카보닐]-3-페닐-피롤-1-일}아세트산

단계 1

디옥산 중의 4M 염산 용액(11.6ml)을 디옥산(15ml) 중의 3급-부틸 4-(3-시아노페닐)피페라진-1-일카복실레이트(실시예 39의 단계 1에 설명된 바와 같이 제조) 2.6g의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 교반한다. 16시간 동안 반응시킨 후, 디옥산 중의 4M 염산 용액 추가량(11ml)을 첨가하고 혼합물을 동일 온도에서 20일간 교반한다. 3-(피페라진-1-일)벤조니트릴(2.2g)을 여과하고 에테르(15ml)로 세척한 후 건조시킨다.

단계 2

실시에 6의 단계 1에서 수득한 3-페닐-1H-피롤-2-일카복실산 300mg, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 307mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 216mg, 및 상기 단계에서 수득한 3-(피페라진-1-일)벤조니트릴 417.2mg의 디클로로메탄 30ml 중의 혼합물을 아르곤 하에 위치시킨 100ml들이 3목 플라스크에 넣고, 트리에틸아민 0.74ml를 첨가한다. 반응 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반한 후 디클로로메탄 50ml 및 물 50ml로 희석한다. 침전에 의해 분리시킨 후 디클로로메탄 20ml로 추출한다. 유기 추출물을 합하고 염화암모늄 포화 용액(20ml)로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과하고 감압하에 증발시킨다. 얻어진 조대한 화합물을 사이클로헥산과 에틸 아세테이트의 60/40 v/v 혼합물을 사용하여 12ml/분의 유속으로 용리하면서 실리카 겔(Bondelut 카트리지, ref 15111.1000, 직경 26mm, 20g의 실리카 15 내지 40미크론) 상에서 크로마토그래피로 정제한다. 목적 생성물을 함유한 분획물들을 합하고 감압하에 증발시킨다. 3-[4-(3-페닐-1H-피롤-2-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴(260mg)이 분리된다.

## 단계 3

상기 단계에서 수득한 3-[4-(3-페닐-1H-피롤-2-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴 130.1mg의 디메틸포름아미드 (1.5ml) 중의 용액에 수산화나트륨 13mg 및 메틸 브로모아세테이트 61.4mg을 첨가한 후 혼합물을 20℃에서 1.5시간 동안 반응하도록 둔다. 반응이 불완전하므로 추가량의 수산화나트륨(14mg) 및 추가량의 메틸 브로모아세테이트(43μl)를 첨가한다. 1시간 동안 반응시킨 후, 반응 혼합물을 물(20ml) 및 에틸 아세테이트(20ml)로 희석하고, 침전에 의해 분리시킨 후, 에틸 아세테이트(2×15ml)로 추출한다. 유기 추출물을 합하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에 증발시킨다. 얻어진 화합물을 디클로로메탄과 메탄올의 90/10 v/v 혼합물을 사용하여 10ml/분의 유속으로 용리하면서 실리카 겔(AIT 카트리지, ref FC-25Si-HP) 상에서 크로마토그래피로 정제한다. 목적 화합물을 함유한 분획물들을 합하고 감압하에 증발시켜서 메틸 {2-[4-(3-시아노페닐)피페라진-1-일카보닐]-3-페닐피롤-1-일}아세테이트(95.5mg)를 수득한다.

## 단계 4

위에서 수득한 {2-[4-(3-시아노페닐)피페라진-1-일카보닐]-3-페닐피롤-1-일}아세테이트 95mg이 담긴 50ml들이 둥근 바닥 플라스크에 0.1M 수산화나트륨 용액(491μl) 및 메탄올(3ml)을 첨가한다. 반응 혼합물을 48시간 동안 환류 교반한다. 반응이 불완전하므로 하룻밤 계속해서 환류하면서 추가량의 수산화나트륨(250μl)을 첨가한다. 반응 혼합물을 건조 증발시키고, 물/아세트니트릴 구배(0.07% 트리플루오로아세트산 함유, 95/5에서 5/95 부피비, 52분, 유속 75ml/분)를 사용하여 역상 고성능 크로마토그래피(주입 부피 5ml DMSO, C18, 100-10, 250×40mm, Nucleodur 칼럼, ref 762020, 계열 번호 3051181, 배치 2023)로 정제한다. 목적 화합물을 함유한 분획물들을 합하고 증발시킨다. 수득된 고체를 에틸 에테르 3ml에 넣어 연화시키고 여과한 후 건조시켜서 {2-[4-(3-카바모일페닐)피페라진-1-일카보닐]-3-페닐-피롤-1-일}아세트산(22mg)을 수득한다.

- Melting point: 132°C (Kofler bench)

## 실시예 74

## 3-[4-(2-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 50ml 중에서, 2-페닐-1H-피롤-3-일카복실산(실시예 21의 단계 2에서 제조) 500mg 및 1-(3-시아노페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 [Tetrahedron Lett. 2000, 56(24), 4107-10에 따라 제조] 700mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 560mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 36mg 및 트리에틸아민 1.1ml의 존재하에 주위 온도에서 72시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 에탄올의 혼합물(95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75μm) 상에서 섬광 크로마토그래피로 염기를 정제한 후 디에틸 에테르로부터 결정화하여, 하기 특성을 갖는 3-[4-(2-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴 450mg을 백색 결정의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 356 (M<sup>+</sup>)
- Melting point (Kofler bench) = 80°C.

## 실시예 75

## 3-[4-(2-하이드록시-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 25ml 중에서, 2-하이드록시-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 [Heterocycles 1984, 22(8), 1763-69에 따라 제조] 137mg 및 1-(3-시아노페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 [Tetrahedron Lett. 2000, 56(24), 4107-10에 따라 제조] 192mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 141mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 9mg 및 트리에틸아민 0.28ml의 존재하에 주위 온도에서 72시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 에탄올의 혼합물(95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75μm) 상에서 섬광 크로마토그래피로 염기를 정제하고, 이어서 디에틸 에테르로부터 결정화한 후, 하기 특성을 갖는 3-[4-(2-하이드록시-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴 185mg을 백색 결정의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 373$  ( $M^+$ )
- Melting point (Kofler bench) =  $198^\circ\text{C}$ .
- $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼 (300 MHz) -  $\delta$  in ppm - in  $d_6$ -DMSO: 3.23 (넓은 m, 4H); 3.61 (넓은 m, 4H); from 7.17 to 7.46 (m, 9H); 7.75 (넓은 d,  $J = 8.0$  Hz, 2H).

실시에 76

[4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](2-메틸-4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온

단계 1

에틸 2-메틸-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실레이트 [Heteroatom. Chemistry 1996, 7 (3), 187-94에 따라 제조] 3.5g을 에탄올 60ml에 용해시킨 후 물 30ml 중의 수산화칼륨 1g의 용액을 첨가하고, 혼합물을 20시간 동안 환류 교반한다. 메탄올을 감압하에 농축하고 잔류물을 물 20ml에 넣고 1N 염산 수용액을 첨가하여 pH 2가 되게 한다. 형성된 침전물을 여과하고, 물과 디소프로필 에테르로 순차적으로 세척한 후  $50^\circ\text{C}$ 의 오븐에서 건조시킨다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 2-메틸-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 3g을 베이지색 고체의 형태로 수득하고, 이것을 후속 단계에 그대로 사용한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 202$  ( $M^+$ )

단계 2

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 25ml 중에서, 2-메틸-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 202mg, 및 실시에 57의 단계 1에서와 같이 수득한 (3-하이드록시페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 265mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 211mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 148mg 및 트리에틸아민 422 $\mu\text{l}$ 의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu\text{m}$ ) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후 디소프로필 에테르 20ml로 처리하여, 하기 특성을 갖는 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](2-메틸-4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온 60mg을 무정형의 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 376$  ( $M^+$ )

실시에 77

3-[4-(1-하이드록시에틸-2-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드

단계 1

실시에 25에서 제조한 3-[4-(2-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드 450mg을 무수 피리딘 20ml에 용해시킨다.  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각한 후, 톨루엔 중에서 침전에 의해 예비세척한 오일 중 60% 수소화나트륨 72mg을 여러 차례로 나누어 첨가하고 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 30분간 교반한다. 이어서 (2-브로모에톡시)-3급-부틸디메틸-실란 0.28ml를 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 피리딘을 감압하에 농축시키고 잔류물을 물 50ml에 넣고 에틸 아세테이트 25ml로 3회 추출한다. 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨 후, 잔류물을 디클로로메탄과 에탄올의 혼합물(90-10 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu\text{m}$ ) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이렇게 하여 3-{4-[1-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)에틸-2-페닐-1H-피롤-3-일카보닐]-피페라진-1-일}벤즈아미드 95mg을 주황색 오일의 형태로 수득하고, 이것을 후속 단계에 그대로 사용한다.

단계 2

테트라하이드로푸란 중의 1M 테트라-N-부틸암모늄 플루오라이드 용액 1.4ml를 테트라하이드로푸란 3.5ml 중의 3-{4-[1-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)에틸-2-페닐-1H-피롤-3-일카보닐]피페라진-1-일}벤즈아미드 95mg의 용액에 첨가한

다. 20℃에서 20시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트 50ml를 첨가하고 생성물을 물 25ml로 3회 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에 농축 건조시킨다. 얻어진 잔류물을 디클로로메탄과 에탄올의 혼합물(90/10 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 3-[4-(1-하이드록시에틸-2-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드 65mg을 베이지색 포말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 418 (M<sup>+</sup>)

실시예 78

[4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](2-머캅토-4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 25ml 중에서, 2-머캅토-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산 [Chem. Pharm. Bull. 1984, 32(7), 2536-43에 따라 제조] 265mg, 및 실시예 57의 단계 1에서와 같이 수득한 (3-하이드록시페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 220mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 211mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 148mg 및 트리에틸아민 309 $\mu$ l의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후 디이소프로필 에테르 20ml로 처리하여, 하기 특성을 갖는 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](2-머캅토-4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온 175mg을 무정형의 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 394 (M<sup>+</sup>)

실시예 79

[4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](2-메틸설파닐-4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 50ml 중에서, 2-머캅토-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카복실산(실시예 67의 단계 1에서와 같이 제조) 521mg 및 (3-하이드록시페닐)피페라진 디하이드로클로라이드(실시예 57의 단계 1에서와 같이 제조) 530mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 422mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 297mg 및 트리에틸아민 613 $\mu$ l의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후 디이소프로필 에테르 20ml로 처리하여, 하기 특성을 갖는 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](2-메틸설파닐-4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온 100mg을 베이지색 포말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 408 (M<sup>+</sup>)

- <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼 (400 MHz) -  $\delta$  in ppm - in d<sub>6</sub>-DMSO at 353K:

2.63 (넓은 s, 3H); from 3.47 to 3.74 (very broad m, 8H); 4.46 (넓은 s, 2H); 4.81 (넓은 m, 1H); 6.78 (넓은 d, J = 7.5 Hz, 2H); 6.90 (넓은 s, 1H); 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 7.30 (넓은 t, J = 7.5 Hz, 1H); 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H); 7.61 (넓은 d, J = 7.5 Hz, 2H); 12.6 (넓은 m, 1H).

실시예 80

[4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](1-메틸-2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 50ml 중에서, 1-메틸-2-페닐-1H-피롤-3-일카복실산 [Med. Chem. Res. (1997), 7(2), 98-108에 따라 제조 가능] 157mg 및 (3-하이드록시페닐)피페라진 디하이드로클로라이드(실시예 57의 단계 1에서와 같이 제조) 227mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 165mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 12mg 및 트리에틸아민 240 $\mu$ l의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95-5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](1-메틸-2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 115mg을 백색 포말의 형태로 수득한다.



- Mass spectrum (EI):  $m/z = 375$  ( $M^+$ )

실시에 81

3-[4-(1-하이드록시에틸-2-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴

단계 1

실시에 74에서 제조한 3-[4-(2-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴 430mg을 무수 피리딘 20ml에 용해시킨다. 0℃로 냉각한 후, 톨루엔 중에서 침전에 의해 예비세척한 오일 중 60% 수소화나트륨 72mg을 여러 차례로 나누어 첨가하고 혼합물을 0℃에서 30분간 교반한다. 이어서 (2-브로모에톡시)-3급-부틸디메틸실란 0.28ml를 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 피리딘을 감압하에 농축시키고 잔류물을 물 50ml에 넣고 에틸 아세테이트 25ml로 3회 추출한다. 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨 후, 잔류물을 디클로로메탄과 에탄올의 혼합물 (90-10 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이렇게 하여 3-{4-[1-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)에틸-2-페닐-1H-피롤-3-일카보닐]-피페라진-1-일}벤조니트릴 550mg을 황색 오일의 형태로 수득하고, 이것을 후속 단계에 그대로 사용한다.

단계 2

테트라하이드로푸란 중의 1M 테트라-N-부틸암모늄 플루오라이드 용액 8ml를 테트라하이드로푸란 35ml 중의 3-{4-[1-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)에틸-2-페닐-1H-피롤-3-일카보닐]피페라진-1-일}벤조니트릴 550mg의 용액에 첨가한다. 20℃에서 20시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트 50ml를 첨가하고 생성물을 물 25ml로 3회 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에 농축 건조시킨다. 얻어진 잔류물을 디클로로메탄과 에탄올의 혼합물(90/10 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 디에틸 에테르 7.5ml로부터 재결정화한 후, 하기 특성을 갖는 3-[4-(1-하이드록시에틸-2-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴 140mg을 회백색 결정의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 400$  ( $M^+$ )
- Melting point (Kofler bench) = 158°C

실시에 82

3-[4-(2-아미노-4-페닐티아졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 20ml 중에서, 2-아미노-4-페닐-티아졸-5-일카복실산(미국 특허 제3,282,927호에 따라 제조) 200mg 및 1-(3-시아노페닐)피페라진 디하이드로클로라이드[Tetrahedron Lett 2000, 56(24), 4107-10에 따라 제조] 252.6mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 191.5mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 135mg 및 트리에틸아민 281 $\mu$ l의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 에탄올 30ml로부터 결정화하여 정제한 후, 하기 특성을 갖는 3-[4-(2-아미노-4-페닐티아졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴 200mg을 담황색 결정의 로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 389$  ( $M^+$ )
- Melting point (Kofler bench) = 246°C.
- $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼 (400 MHz) -  $\delta$  in ppm - in d<sub>6</sub>-DMSO: 2.96 (넓은 m, 4H); 3.44 (넓은 m, 4H); 7.18 (m, 2H); 7.25 (t, J = 2.0 Hz, 1H); from 7.30 to 7.44 (m, 6H); 7.55 (넓은 d, J = 8.0 Hz, 2H).

실시에 83

[4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](2-트리플루오로메틸-4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄올

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 25ml 중에서, 2-트리플루오로메틸-4-페닐-1H-이미다졸-4-일카복실산(실시에 54의 단계 1에서와 같이 제조) 256mg 및 1-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진 디하이드로클로라이드(실시에 57의 단계 1에서와 같이 제조) 265mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 211mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 148mg 및 트리에틸아민 309 $\mu$ l의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 에탄올의 혼합물(97.5/2.5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75  $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후 디이소프로필 에테르로 처리하여, 하기 특성을 갖는 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](2-트리플루오로메틸-4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온 250mg을 무정형의 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 430 (M<sup>+</sup>)

실시에 84

3-[4-(2-트리플루오로메틸-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 2-트리플루오로메틸-4-페닐-1H-이미다졸-4-일카복실산(실시에 54의 단계 1에서와 같이 제조) 256mg 및 1-(3-시아노메틸페닐)피페라진 디하이드로클로라이드[Tetrahedron Lett 2000, 56(24), 4107-10에 따라 제조] 260mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 211mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 149mg 및 트리에틸아민 309 $\mu$ l의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(97.5/2.5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후 디이소프로필 에테르로 처리하여, 하기 특성을 갖는 3-[4-(2-트리플루오로메틸-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴 80mg을 무정형의 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 425 (M<sup>+</sup>)

실시에 85

3-[4-(2-아미노-4-페닐-티아졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 30ml 중에서, 2-아미노-4-페닐티아졸-5-일카복실산(미국 특허 제 3,282,927호에 따라 제조) 200mg 및 1-(3-카복시아미도페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 258mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 192mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 135mg 및 트리에틸아민 281 $\mu$ l의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물의 구배(95/5에서 90/10 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 3-[4-(2-아미노-4-페닐-티아졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드 100mg을 백색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 407 (M<sup>+</sup>)

- Melting point (Kofler bench) = 236°C.

실시에 86

[4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 2-페닐-1H-피롤-3-일카복실산(실시에 21의 단계 2에서 제조) 256mg 및 1-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진 디하이드로클로라이드(실시에 57의 단계 1에서 제조) 265mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 211mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 149mg 및 트리에틸아민 309 $\mu$ l의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 에탄올의 혼합물(95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 250mg을 베이지색 포말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 361$  ( $M^+$ )

실시에 87

3-[4-(1-하이드록시에틸-4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴

단계 1

실시에 61에서 제조한 3-[4-(4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴 500mg을 무수 디메틸포름아미드(DMF) 15ml에 용해시킨다. 0℃로 냉각한 후, 톨루엔 중에서 침전에 의해 예비세척한 오일 중 60% 수소화나트륨 62mg을 여러 차례로 나누어 첨가하고 혼합물을 0℃에서 30분간 교반한다. 이어서 (2-브로모에톡시)-3급-부틸디메틸실란 370mg을 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 반응 매질을 물 50ml에 넣고 에틸 아세테이트 25ml로 3회 추출한다. 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이렇게 하여 3-{4-[1-(3급-부틸디메틸-실라닐옥시)에틸-4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐]피페라진-1-일}벤조니트릴 700mg을 황색 오일의 형태로 수득하고, 이것을 후속 단계에 그대로 사용한다.

단계 2

테트라하이드로푸란 중의 1M 테트라-N-부틸암모늄 플루오라이드 용액 10ml를 테트라하이드로푸란 15ml 중의 3-{4-[1-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)에틸-4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐]피페라진-1-일}벤조니트릴 720mg의 용액에 첨가한다. 20℃에서 20시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트 50ml를 첨가하고 생성물을 물 25ml로 3회 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에 농축 건조시킨다. 얻어진 잔류물을 디클로로메탄과 에탄올의 혼합물(92.5/7.5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 디에틸 에테르로 처리한 후, 하기 특성을 갖는 3-[4-(1-하이드록시에틸-4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴 400mg을 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 400$  ( $M^+$ )

실시에 88

[4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](2-아미노-4-페닐티아졸-5-일)메탄온

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 30ml 중에서, 2-아미노-4-페닐티아졸-5-일카복실산(미국 특허 제 3,282,927호에 따라 제조) 324mg 및 1-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 390mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 310mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 219mg 및 트리에틸아민 455 $\mu$ l의 존재하에 주위 온도에서 72시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 물과 이소프로판올의 혼합물 10ml로부터 재결정하여, 하기 특성을 갖는 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](2-아미노-4-페닐티아졸-5-일)메탄온 130mg을 황색 결정의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 394$  ( $M^+$ )

- Melting point (Kofler bench) = 176°C.

실시에 89

[4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](1-하이드록시에틸-2-페닐-1H-피롤-5-일)메탄온

단계 1

실시에 86에서 제조한 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온 240mg을 무수 피리딘 15ml에 용해시킨다. 0℃로 냉각한 후, 톨루엔 중에서 침전에 의해 예비세척한 오일 중 60% 수소화나트륨 40mg을 여러

차례로 나누어 첨가하고 혼합물을 0℃에서 30분간 교반한다. 이어서 (2-브로모에톡시)-3급-부틸디메틸실란 160 $\mu$ l를 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 피리딘을 감압하에 농축시킨 후 잔류물을 물 25ml에 넣고 에틸 아세테이트 15ml로 3회 추출한다. 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨 후, 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이렇게 하여 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](1-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)에틸-2-페닐-1H-피롤-5-일)메탄온 100mg을 주황색 오일의 형태로 수득하고, 이것을 후속 단계에 그대로 사용한다.

## 단계 2

테트라하이드로푸란 중의 1M 테트라-N-부틸암모늄 플루오라이드 용액 1.5ml를 테트라하이드로푸란 5ml 중의 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](1-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)에틸-2-페닐-1H-피롤-5-일)메탄온 98mg의 용액에 첨가한다. 20℃에서 20시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트 50ml를 첨가하고 생성물을 물 25ml로 3회 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에 농축 건조시킨다. 얻어진 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](1-하이드록시에틸-2-페닐-1H-피롤-5-일)메탄온 70mg을 백색 포말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 405 (M<sup>+</sup>)

## 실시에 90

[4-(3,5-디메틸페닐)피페라진-1-일][2-(2-메톡시에틸)아미노-4-페닐-티아졸-5-일]메탄온

## 단계 1

에틸 2-(2-메톡시에틸)아미노-4-페닐티아졸-5-일카복실레이트[Pharmazie 1987, 42(6), 373-375에 따라 제조] 2.3g을 에탄올 30ml에 용해시킨 후 1N 수산화나트륨 수용액 7.8ml를 첨가하고 혼합물을 15분간 환류시킨다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 1N 수산화나트륨 수용액 3.5ml를 더 첨가하고 혼합물을 30분간 환류시킨다. 에탄올을 감압하에 농축시킨 후, 물 20ml를 첨가하고 디클로로메탄 20ml로 추출한다. 수성상을 1N 염산 수용액의 첨가에 의해 pH 2로 산성화한다. 형성된 침전물을 여과하고, 물 및 메탄올과 디클로로메탄의 혼합물(80/20 부피비)로 세척한다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 2-(2-메톡시에틸)아미노-4-페닐티아졸-5-일카복실산 0.6g을 백색 고체의 형태로 수득하고, 이것을 후속 단계에 그대로 사용한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 278 (M<sup>+</sup>)

## 단계 2

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 20ml 중에서, 2-(2-메톡시에틸)아미노-4-페닐티아졸-5-일카복실산 200mg 및 (3,5-디메틸페닐)피페라진 160mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 151mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 107mg의 존재하에 주위 온도에서 72시간 동안 교반한다. 사이클로헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물(50/50 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(25g 카트리지, 40 내지 60 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메틸페닐)피페라진-1-일][2-(2-메톡시에틸)아미노-4-페닐-티아졸-5-일]메탄온 143mg을 황색 포말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 450 (M<sup>+</sup>)

## 실시에 91

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일][2-(2-메톡시에틸)아미노-4-페닐-티아졸-5-일]메탄온

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 20ml 중에서, 2-(2-메톡시에틸)아미노-4-페닐티아졸-5-일카복실산(실시에 90의 단계 1에서 제조) 200mg 및 (3,5-디메톡시페닐)피페라진 160mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 151mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 107mg

의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 사이클로헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물(50/50 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(25g 카트리지, 40 내지 60 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일][2-(2-메톡시에틸)아미노-4-페닐-티아졸-5-일]메탄은 190mg을 백색 포말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 482$  ( $M^+$ )
- $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼 (400 MHz) -  $\delta$  in ppm - in d6-DMSO: 2.83 (넓은 m, 4H); 3.30 (s, 1H); 3.41 (넓은 m, 4H); 3.49 (q,  $J = 5.5$  Hz, 2H); 3.54 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H); 3.68 (s, 6H); 5.97 (넓은 s, 3H); 7.35 (tt,  $J = 1.5$  및 7.5 Hz, 1H); 7.42 (넓은 t,  $J = 7.5$  Hz, 2H); 7.56 (넓은 d,  $J = 7.5$  Hz, 2H); 8.04 (넓은 t,  $J = 5.5$  Hz, 1H).

실시에 92

3-{4-[1-(피리딘-3-일)메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐]피페라진-1-일}벤조니트릴

실시에 61에서 수득한 3-[4-(4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴 300mg을 피리딘 10ml에 용해시킨다. 0 $^{\circ}$ C로 냉각한 후, 톨루엔 중에서 침전에 의해 예비세척한 오일 중 60% 수소화나트륨 40mg을 여러 차례로 나누어 첨가하고 혼합물을 0 $^{\circ}$ C에서 30분간 교반한다. 이어서 3-브로모메틸피리딘 하이드로브로마이드 253mg을 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 톨루엔 중에서 침전에 의해 예비세척한 오일 중 60% 수소화나트륨 61mg과 3-브로모메틸피리딘 291mg을 더 첨가한 후 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 피리딘을 감압하에 농축시킨 후 잔류물을 물 50ml에 넣고 에틸 아세테이트 25ml로 3회 추출한다. 합한 유기상을 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축 건조시킨다. 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(99-1 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 디이소프로필 에테르로 처리한 후, 하기 특성을 갖는 3-{4-[1-(피리딘-3-일)메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐]피페라진-1-일}벤조니트릴 180mg을 무정형의 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 447$  ( $M^+$ )
- $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼 (300MHz) -  $\delta$  in ppm - in d6-MSO: from 2.63 to 3.20 (very broad m, 4H); from 3.30 to 3.63 (very broad m, 4H); 5.22 (넓은 s, 2H); 7.17 (m, 4H); 7.20 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H); 7.24 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H); from 7.30 to 7.45 (m, 6H); 7.76 (t,  $J = 2.0$  및 8.0 Hz, 1H); 8.55 (dd,  $J = 2.0$  및 5.0 Hz, 1H); 8.61 (dd,  $J = 1.0$  및 2.0 Hz, 1H).

실시에 93

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-메틸-4-페닐티아졸-5-일)메탄은

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 25ml 중에서, 2-메틸-4-페닐티아졸-5-일카복실산[Tetrahedron 2002, 58(42), 8581-89에 따라 제조 가능] 219mg 및 (3,5-디메톡시페닐)피페라진 223mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 211mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 148mg의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(97.5/2.5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(25g 카트리지, 40 내지 60 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-메틸-4-페닐티아졸-5-일)메탄은 420mg을 백색 포말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 423$  ( $M^+$ )

실시에 94

3-[4-(2-메틸-4-페닐티아졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 25ml 중에서, 2-메틸-4-페닐티아졸-5-일카복실산[Tetrahedron 2002, 58(42), 8581-89에 따라 제조 가능] 219mg 및 (3-카복스아미도페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 278mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 211mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 148mg 및 트리에틸아민 309 $\mu$ l의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(97.5/2.5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하고 디이소프로필 에테르로 처리한 후, 하기 특성을 갖는 3-[4-(2-메틸-4-페닐티아졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드 340mg을 무정형의 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 406 (M<sup>+</sup>)
- <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼 (300 MHz) -  $\delta$  in ppm - in d6-DMSO: 2.70 (넓은 m, 2H); 2.76 (s, 3H); 3.21 (넓은 m, 4H); 3.76 (넓은 m, 2H); 6.99 (ddd, J = 1.5 - 2.5 및 7.5 Hz, 1H); from 7.23 to 7.34 (m, 4H); 7.39 (tt, J = 2.0 및 7.5 Hz, 1H); 7.45 (넓은 t, J = 7.5 Hz, 2H); 7.67 (넓은 d, J = 7.5 Hz, 2H); 7.87 (넓은 m, 1H).

실시에 95

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-하이드록시-4-페닐티아졸-5-일)메탄온

단계 1

에틸 2-하이드록시-4-페닐티아졸-5-일카복실레이트[Acta Poloniae Pharmaceutica 1984, 41(6), 633-40에 따라 제조] 750mg을 에탄올 8ml에 용해시킨 후 2.5N 수산화나트륨 수용액 7.5ml를 첨가하고 혼합물을 15분간 환류시킨다. 에탄올을 감압하에 농축시킨 후, 물 20ml를 첨가하고 혼합물을 1N 염산 수용액의 첨가에 의해 pH 1로 산성화한다. 형성된 침전물을 여과하고, 물 및 디이소프로필 에테르로 세척한다. 이렇게 하여 하기 특성을 갖는 2-하이드록시-4-페닐티아졸-5-일카복실산 0.6g을 황색 고체의 형태로 수득하고, 이것을 후속 단계에 그대로 사용한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 221 (M<sup>+</sup>)

단계 2

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 50ml 중에서, 2-하이드록시-4-페닐티아졸-5-일카복실산 400mg 및 (3,5-디메톡시페닐)피페라진 402mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 381mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 269mg의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-하이드록시-4-페닐티아졸-5-일)메탄온 730mg을 점성의 황색 오일의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI): m/z = 425 (M<sup>+</sup>)

실시에 96

3-[4-(2-하이드록시-4-페닐티아졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 25ml 중에서, 2-하이드록시-4-페닐티아졸-5-일카복실산(실시에 95의 단계 1에서 수득) 200mg 및 (3-카복스아미도페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 251mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 190mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 134mg 및 트리에틸아민 279 $\mu$ l의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후 디이소프로필 에테르로 처리하여, 하기 특성을 갖는 3-[4-(2-하이드록시-4-페닐티아졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드 25mg을 무정형의 황색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 406$  ( $M^+$ )

실시예 97

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-메톡시-4-페닐티아졸-5-일)메탄온

실시예 95에서와 같이 수득한 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-하이드록시-4-페닐티아졸-5-일)메탄온 500mg을 메탄올 10ml에 용해시키고 0℃로 냉각한다. 소듐 메톡사이드 77mg을 첨가하고 혼합물을 30분간 교반한 후 요오도메탄 80.5μl를 첨가하고 혼합물을 45℃에서 2시간, 이어서 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 메탄올을 감압하에 농축시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트 50ml 및 물 50ml와 섞는다. 침전에 의해 분리시킨 유기상을 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축 건조시킨다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(97.5/2.5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75μm) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후 디이소프로필 에테르로 처리하여, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-메톡시-4-페닐티아졸-5-일)메탄온 495mg을 무정형의 황색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 439$  ( $M^+$ )

-  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼 (400 MHz) -  $\delta$  in ppm - in  $d_6$ -DMSO: 2.64 (넓은 m, 4H); 3.13 (s, 3H); 3.34 (넓은 m, 4H); 3.69 (s, 6H); 5.94 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H); 5.99 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H); from 7.46 to 7.57 (m, 5H)

실시예 98

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](4-페닐티아졸-5-일)메탄온

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 25ml 중에서, 4-페닐티아졸-5-일카복실산[Acta Poloniae Pharmaceutica 1984, 41(6), 633-40에 따라 제조 가능] 205mg 및 (3,5-디메톡시페닐)피페라진 223mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 211mg 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 148mg의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(97.5/2.5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75μm) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후 디이소프로필 에테르로 처리하여, 하기 특성을 갖는 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](4-페닐티아졸-5-일)메탄온 390mg을 무정형의 황색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 405$  ( $M^+$ )

실시예 99

3-[4-(2-하이드록시-4-페닐티아졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드

실시예 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 37.5ml 중에서, 4-페닐티아졸-5-일카복실산[Acta Poloniae Pharmaceutica 1984, 41(6), 633-40에 따라 제조 가능] 308mg 및 (3-카복스아미도페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 417mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 316mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 223mg 및 트리에틸아민 464μl의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(60; 30 내지 75μm) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후 디이소프로필 에테르로 처리하여, 하기 특성을 갖는 3-[4-(2-하이드록시-4-페닐티아졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드 500mg을 무정형의 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 392$  ( $M^+$ )
- $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼 (300MHz) -  $\delta$  in ppm - in  $d_6$ -DMSO: 2.70 (넓은 m, 2H); 3.20 (넓은 m, 4H); 3.79 (넓은 m, 2H); 6.98 (ddd,  $J = 1.5 - 2.5$  및 8.0 Hz, 1H); from 7.22 to 7.34 (m, 4H); 7.41 (tt,  $J = 2.0$  및 7.5 Hz, 1H); 7.50 (넓은 t,  $J = 7.5$  Hz, 2H); 7.71 (넓은 d,  $J = 7.5$  Hz, 2H); 7.86 (넓은 m, 1H) 9.31 (s, 1H) .

실시에 100

3-{4-[2-(2-메톡시에틸)아미노-4-페닐티아졸-5-일카보닐]피페라진-1-일}벤조니트릴

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 13ml 및 DMF 0.4ml 중에서, 2-(2-메톡시에틸)아미노-4-페닐티아졸-5-일카복실산(실시에 90의 단계 1에서 수득) 100mg 및 (3-시아노페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 [Tetrahedron Lett. 2000, 56(24), 4107-10에 따라 제조 가능] 93.5mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 75.5mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 53.5mg 및 트리에틸아민 103 $\mu$ l의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(10g 카트리지, 40 내지 60 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 3-{4-[2-(2-메톡시에틸)아미노-4-페닐티아졸-5-일카보닐]피페라진-1-일}벤조니트릴 90mg을 백색 포말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 465$  ( $M^+$ )

실시에 101

3-{4-[2-(2-메톡시에틸)아미노-4-페닐티아졸-5-일카보닐]피페라진-1-일}벤즈아미드

실시에 5에서와 같이 반응을 수행하되, 디클로로메탄 17ml 및 DMF 0.4ml 중에서, 2-(2-메톡시에틸)아미노-4-페닐티아졸-5-일카복실산(실시에 90의 단계 1에서 수득) 93mg 및 (3-카복시아미도-페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 93mg을 사용하여, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 70.5mg, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) 50mg 및 트리에틸아민 103 $\mu$ l의 존재하에 주위 온도에서 20시간 동안 교반한다. 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물(95/5 부피비)로 용리하면서 실리카 겔(10g 카트리지, 40 내지 60 $\mu$ m) 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한 후, 하기 특성을 갖는 3-{4-[2-(2-메톡시에틸)아미노-4-페닐티아졸-5-일카보닐]피페라진-1-일}벤즈아미드 60mg을 백색 포말의 형태로 수득한다.

- Mass spectrum (EI):  $m/z = 465$  ( $M^+$ )
- $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼 (400 MHz) -  $\delta$  in ppm - in  $d_6$ -DMSO: 2.92 (넓은 m, 4H); 3.30 (masked, 3H); 3.45 (넓은 m, 4H); 3.48 (q,  $J = 5.5$  Hz, 2H); 3.55 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H); 6.99 (ddd,  $J = 1.0 - 2.5$  and 8.0 Hz, 1H); from 7.22 to 7.35 (m, 5H); 7.42 (넓은 t,  $J = 8.0$  Hz, 2H); 7.59 (넓은 d,  $J = 8.0$  Hz, 2H); 7.86 (넓은 m, 1H); 8.03 (넓은 t,  $J = 5.5$  Hz, 1H) .

#### 튜블린 중합의 억제 분석

공지의 방법에 따라 돼지의 뇌로부터 튜블린을 정제한다(참조: Shelanski 등, 1973, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765-768. Weingarten 등, 1975, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72, 1858-1862). 간략하게, 뇌를 분쇄하고 추출 완충액 중에서 원심분리시킨다. 추출물 상층액 내에 존재하는 튜블린을 37°C에서의 중합 및 4°C에서의 탈중합의 2개의 연속적 사이클을 수행한 후, 포스포셀룰로오스 P11 칼럼(Whatman)을 사용하여 크로마토그래피에 의해 MAP(미소관 결합 단백질)로부터 분리시킨다. 이렇게 하여 분리한 튜블린은 95%를 넘는 순도를 갖는다. 이것을 50mM MES-NaOH [2-(N-모르폴리노)에탄설폰산], pH 6.8, 0.25mM  $\text{mgCl}_2$ , 0.5mM EGTA, 30%(v/v) 글리세롤, 0.2mM GTP(구아노신 5'-트리포스페이트)의 조성을 갖는 RB/2 30% 글리세롤로 알려진 완충액 중에 보관한다.



미소관 내에서의 튜블린의 중합을 다음과 같이 탁도에 의해 관찰한다: 튜블린을 RB/2 30% 글리세롤 완충액 중에 10 $\mu$ m(1 mg/ml)의 농도로 조절하고, 여기에 1mM GTP 및 6mM  $\text{MgCl}_2$ 를 첨가한다. 자동 온도 조절식 큐벳(cuvette) 홀더가 장착된 UVIKON 931 분광 광도계(Kontron) 안에 위치한 1cm의 광학 경로길이를 갖는 큐벳 내에서 온도를 6℃에서 37℃로 증가시킴으로써 중합을 개시한다. 용액의 탁도의 증가를 350nm에서 관찰한다.

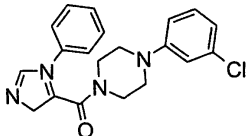
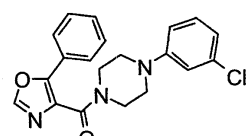
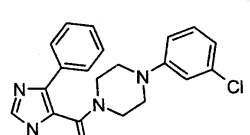
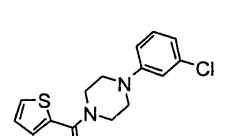
생성물을 DMSO 중에 10mM로 용해시키고 다양한 농도(0.5 내지 10 $\mu$ m)로 튜블린 용액에 첨가한 후 중합시킨다.

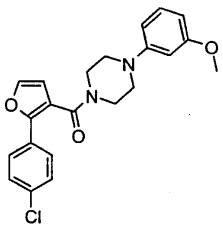
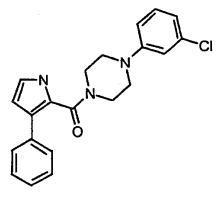
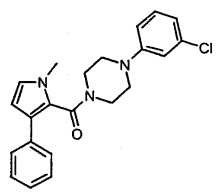
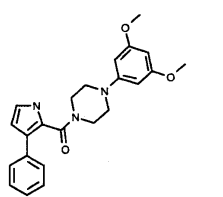
IC<sub>50</sub>은 중합 속도를 50%로 억제하는 생성물의 농도로 정의된다. 20 $\mu$ m 이하의 IC<sub>50</sub>를 갖는 생성물은 활성이 매우 큰 것으로 간주한다.

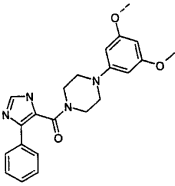
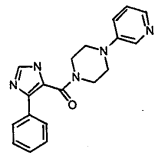
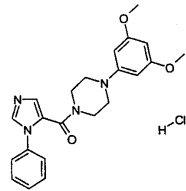
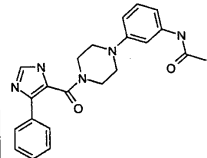
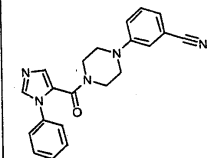
#### HCT116 사람 결장 종양 세포주 증식의 억제의 측정 시험

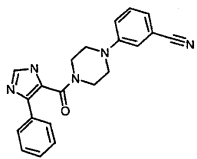
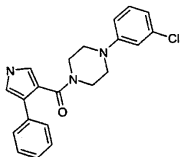
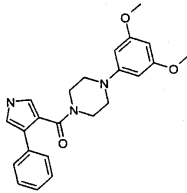
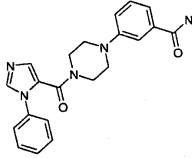
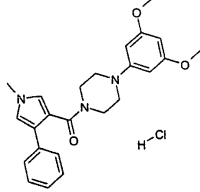
HCT116 세포의 증식을 다음과 같은 방법으로 [<sup>14</sup>C]-티미딘의 혼입을 측정함으로써 평가한다. HCT166 세포(ATCC로부터 수득)를 10% 소 태아 혈청 및 항생제(1% 페니실린, 1% 스트렙토마이신)를 함유한 DMEM 매질(Gibco) 중에서 배양한다. 증식 시험을 수행하기 위하여, 세포를 96-웰 사이토스타(Cytostar) 마이크로플레이트(Amersham) 내에 5000세포/웰의 비율로 접종시킨다. [<sup>14</sup>C]-티미딘(0.1 $\mu$ Ci/웰) 및 피검 생성물을 순차적으로 첨가한다. 10 $\mu$ M 이하의 여러가지 농도의 생성물을 사용한다. DMSO(생성물의 용해에 사용되는 용매)는 매질 중에 0.5%를 초과하지 않아야 한다. 37℃에서 48 시간 동안 배양한 후, 트리-룩스(Tri-Lux) 계수기(Wallac)를 사용하여 플레이트를 계수함으로써 세포에 혼입된 방사능을 측정한다. IC<sub>50</sub>은 미처리 대조물에 비해 방사능을 50%로 감소시키는 생성물의 농도로 정의된다. 10 $\mu$ m 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는 생성물은 세포 독성인 것으로 간주한다.

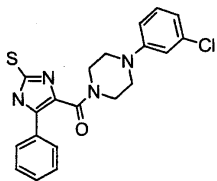
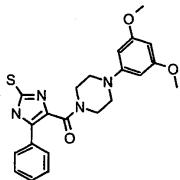
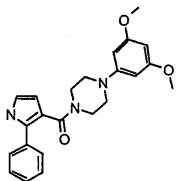
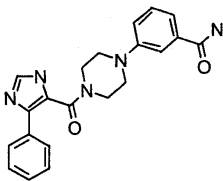
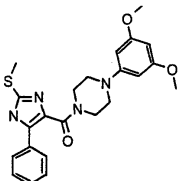
#### 생물학적 결과

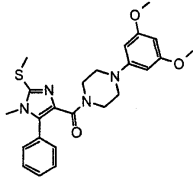
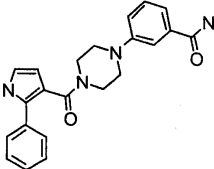
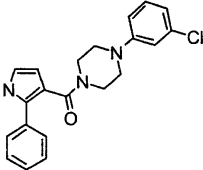
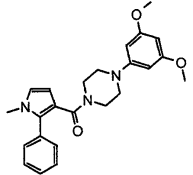
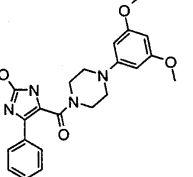
실시예 번호	화학식	튜블린 중합의 억제 IC 50 ( $\mu$ M)	HCT116 증식의 억제 IC 50 ( $\mu$ M)
1		2	0.0296
2		22	8.7470
3		1	0.0068
4		2	0.0525

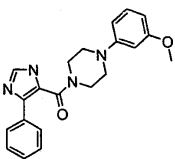
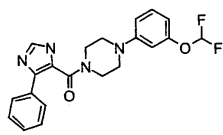
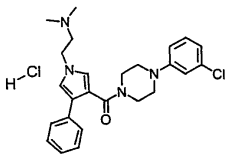
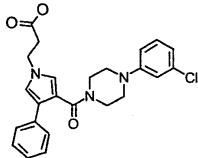
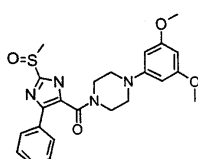
5		11.5	측정되지 않음
6		0.69	0.034
7		12.81	측정되지 않음
8		1.2	0.0029

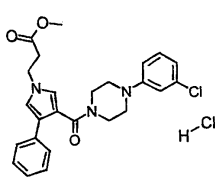
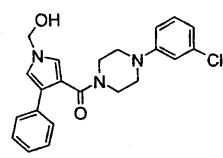
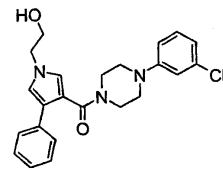
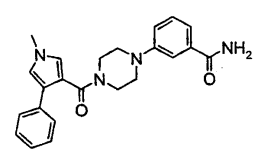
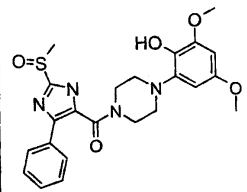
9		0.6	0.0013
10		3.1	0.0885
11		2.4	0.0457
12		3.5	1.191
13		2.9	0.0909

14		1.2	0.0074
15		2.9	0.731
16		2.4	0.0085
17		5.5	0.536
18		0.97	0.0038.

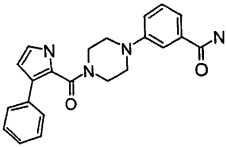
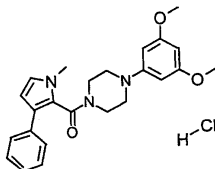
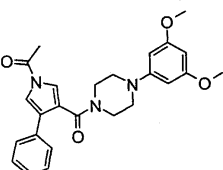
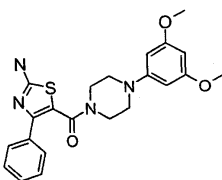
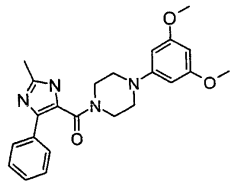
19		0.75	0.0287
20		0.7	0.0117
21		9.7	측정되지 않음
22		1.1	0.1927
23		0.6	0.0017

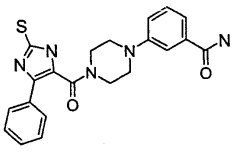
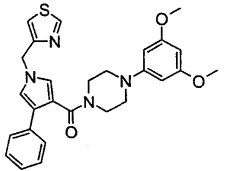
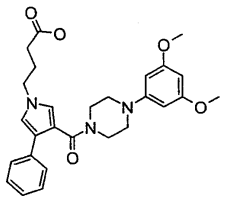
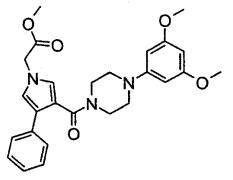
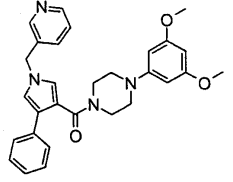
24		9.5	0.1143
25		9.6	0.297
26		3.2	0.0752
27		1.9	0.0151
28		1.1	0.0015

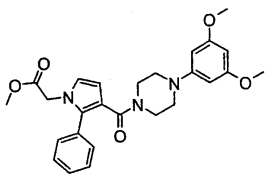
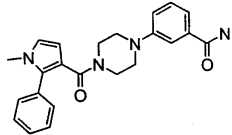
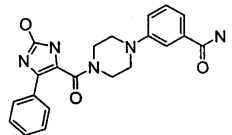
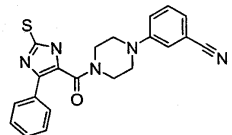
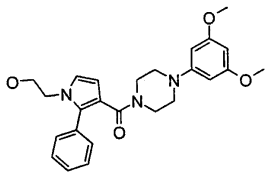
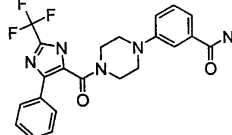
29		0.4	0.003
30		0.8	0.0064
31		25	측정되지 않음
32		2.74	측정되지 않음
33		1.95	0.180

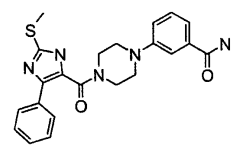
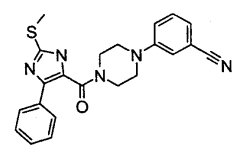
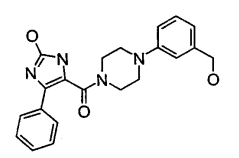
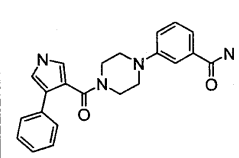
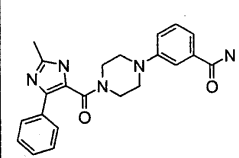
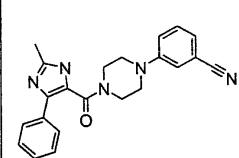
34		2.16	0.749
35		0.34	0.0069
36		0.42	0.0115
37		0.72	0.0149
38		19.91	2.314

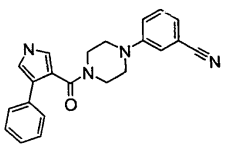
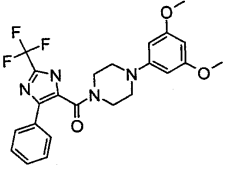
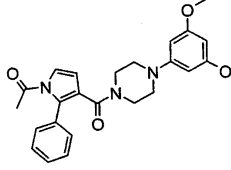
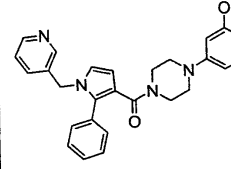
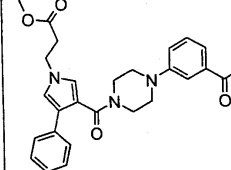


39		12.42	0.200
40		11.19	0.275
41		1.33	0.123
42		1.29	0.0016
43		0.60	0.0071

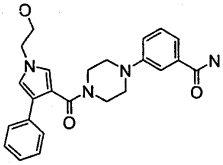
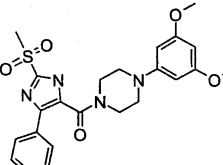
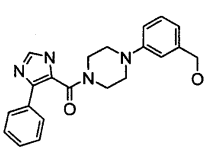
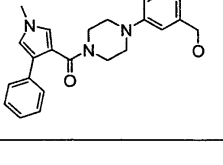
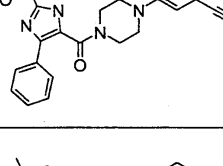
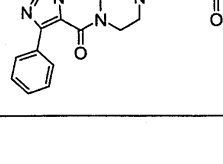
44		1.06	
45		4.85	측정되지 않음
46		4.35	6.38
47		1.49	0.3269
48		0.75	0.0511

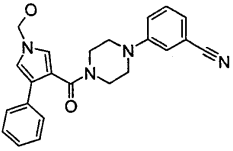
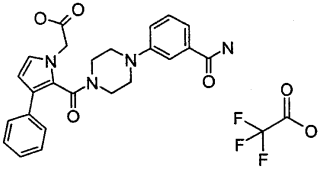
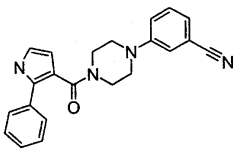
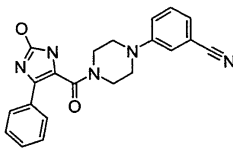
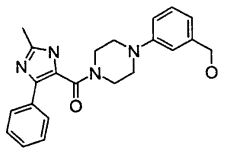
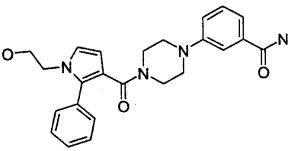
49		1.57	측정되지 않음
50		3.41	0.536
51		0.50	1.358
52		0.40	0.100
53		0.81	0.046
54		1.08	1.889

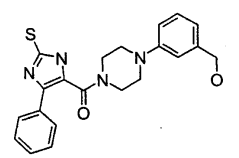
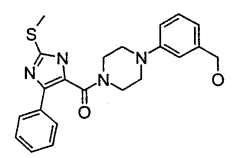
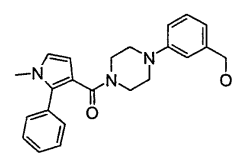
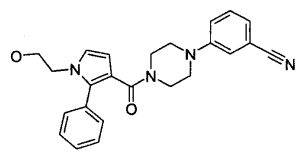
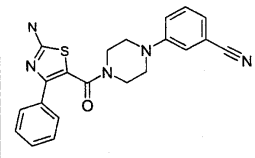
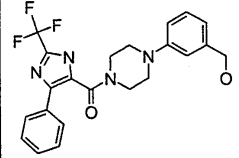
55		1.38	0.064
56		0.415	0.0017
57		0.795	0.017
58		4.45	0.334
59		4.66	0.364
60		0.99	0.011

61		2.32	0.040
62		0.57	0.008
63		4.0	측정되지 않음
64		13.37	측정되지 않음
65		13.54	측정되지 않음

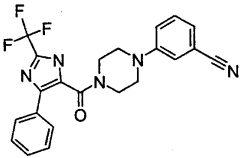
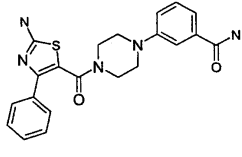
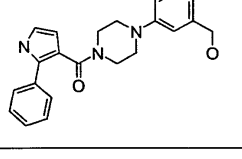
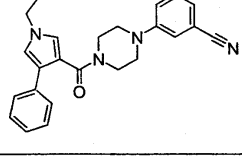
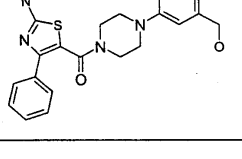
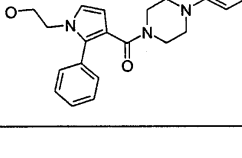
32

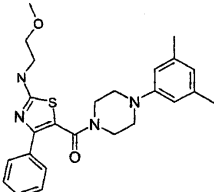
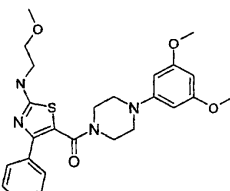
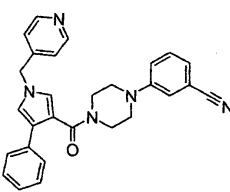
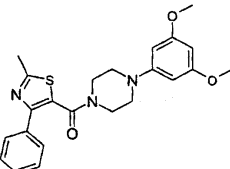
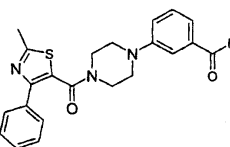
66		2.43	2.028
67		1.65	2.70
68		0.48	0.013
69		0.71	0.045
70		3.75	측정되지 않음
71		13.94	측정되지 않음

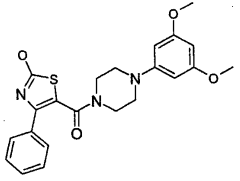
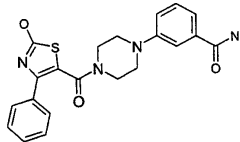
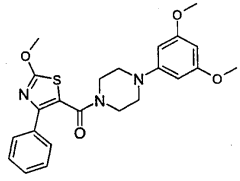
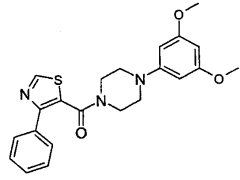
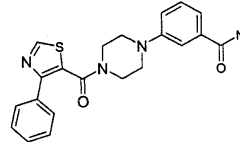
72		0.58	0.0295
73		18.39	2.703
74		3.05	0.052
75		1.01	0.0115
76		0.97	0.101
77		3.61	측정되지 않음

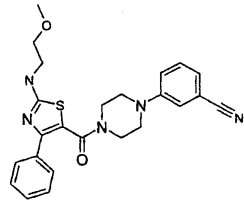
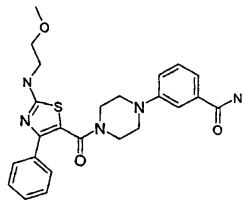
78		0.725	0.244
79		0.493	0.0117
80		7.76	측정되지 않음
81		2.40	0.307
82		0.294	측정되지 않음
83		1.41	측정되지 않음



84		0.574	측정되지 않음
85		0.685	측정되지 않음
86		6.41	측정되지 않음
87		0.582	측정되지 않음
88		0.715	측정되지 않음
89		2.99	측정되지 않음

90		0.095	측정되지 않음
91		0.089	측정되지 않음
92		0.167	측정되지 않음
93		n.d.	측정되지 않음
94		n.d.	측정되지 않음

95		n.d.	측정되지 않음
96		n.d.	측정되지 않음
97		n.d.	측정되지 않음
98		n.d.	측정되지 않음
99		n.d.	측정되지 않음

100		측정되지 않음	측정되지 않음
101		측정되지 않음	측정되지 않음

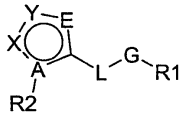
n.d.: 미측정

(57) 청구의 범위

청구항 1.

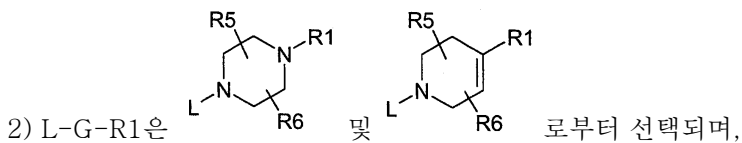
화학식 I의 생성물, 이의 라세미체 형태, 1종의 에난티오머, 1종의 디아스테레오머, 토포머, 프로드럭 및 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

1) A는 N 또는 C이고,



3) X 및 Y는 CR<sub>3</sub>, N, NR<sub>3</sub>, O 및 S로부터 독립적으로 선택되고,

4) E는 CR<sub>4</sub>, N, NR<sub>4</sub> 또는 S이며,

5) R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴 및 치환된 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

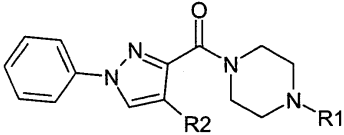
6) L은 C=O, C=S 및 C=N(R<sub>7</sub>)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며,

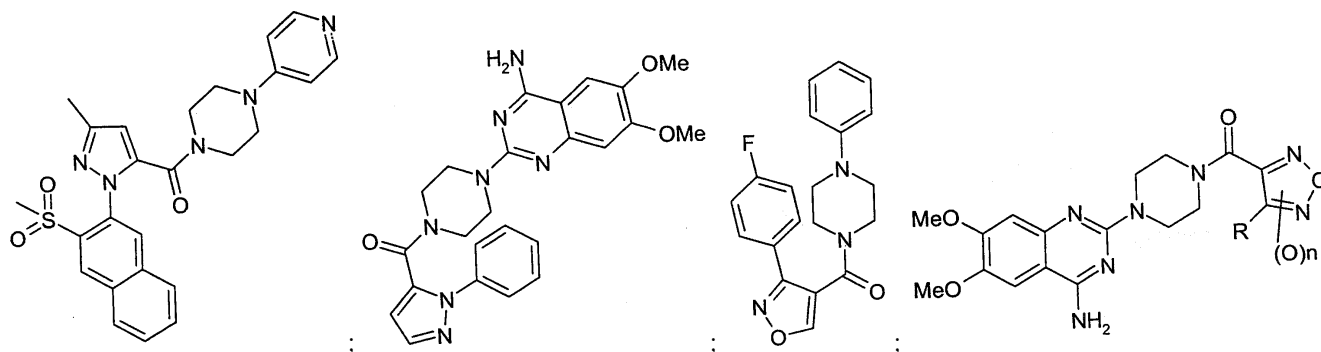
7) R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 H, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클릴, O-R<sub>7</sub>, S-R<sub>7</sub>, SO-R<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>-(R<sub>7</sub>), N(R<sub>7</sub>)(R<sub>8</sub>), 할로젠, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 사이클로알킬, 치환된 아릴 및 치환된 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

8) R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 H 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며,

9) R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬 및 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

단 화학식 I의 생성물은 하기 화합물들 중의 하나는 아니다.

		
CAS 번호	R1	R2
380442-50-2	2-클로로페닐	2-티에닐
375394-90-4	2-메톡시페닐	2-티에닐
380221-88-5	2-메톡시페닐	3,4-디메톡시페닐
372106-93-9	2-메톡시페닐	3-피리딜
379266-21-4	3-트리플루오로메틸페닐	4-메톡시페닐
368861-17-0	2-메톡시페닐	4-클로로페닐
375395-06-5	페닐	2-티에닐
367512-29-6	페닐	페닐
367512-13-8	2-메톡시페닐	4-플루오로페닐
366492-22-0	페닐	4-클로로페닐



(여기서, n은 0, 1 또는 2이고, R은 페닐이다)

## 청구항 2.

제1항에 있어서, R3가 H, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클릴, O-R7, S-R7, SO-R7, SO<sub>2</sub>-(R7), N(R7)(R8), 할로젠, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴 및 치환된 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 생성물.

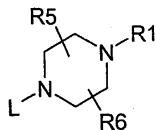
## 청구항 3.

제2항에 있어서, R3가 F, OH 또는 COOH로 치환된 알킬인 생성물.

## 청구항 4.

제2항에 있어서, R3가 CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH 및 CH<sub>2</sub>-COOH로부터 선택되는 생성물.

#### 청구항 5.



제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, L-G-R1이 인 생성물.

#### 청구항 6.

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, E가 NR<sub>4</sub>이고, R<sub>4</sub>가 H인 생성물.

#### 청구항 7.

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, R<sub>1</sub>이

- 페닐,
- 할로젠, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, O-R<sub>10</sub>, S-R<sub>10</sub>, N(R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>), CO-O-R<sub>10</sub>, CO-N(R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>) 및 NH-CO-R<sub>10</sub>[여기서, R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub>은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 할로겐화된 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-OCH<sub>3</sub> 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-NHCH<sub>3</sub>로부터 독립적으로 선택된다]로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 이상의 라디칼로 치환된 페닐,
- 피리딜 및
- 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, O-R<sub>12</sub>, S-R<sub>12</sub> 또는 N(R<sub>12</sub>)(R<sub>13</sub>)[여기서, R<sub>12</sub> 및 R<sub>13</sub>은 H 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬로부터 독립적으로 선택된다]로부터 선택된 1개 이상의 라디칼로 치환된 피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 생성물.

#### 청구항 8.

제7항에 있어서, R<sub>1</sub>이

- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-OH로 치환된 페닐, 및
- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시로 치환된 피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 생성물.

#### 청구항 9.

제7항에 있어서, R<sub>1</sub>이 3위치에서 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬아미노, CONH<sub>2</sub>, CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH 및 NH-CO-CH<sub>3</sub>로부터 선택된 치환체로 치환된 페닐, 3-피리딜, 및 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시로 치환된 치환체로 치환된 2- 또는 3-피리딜인 생성물.

#### 청구항 10.

제7항에 있어서, R1이 2,3-이치환된 페닐, 2,5-이치환된 페닐, 3-치환된 페닐, 3,5-이치환된 페닐 및 3,4-이치환된 페닐로부터 선택되는 생성물.

#### 청구항 11.

제10항에 있어서, R1이 3-치환된 페닐, 3,5-이치환된 페닐 및 3,4-이치환된 페닐로부터 선택되는 생성물.

#### 청구항 12.

제11항에 있어서, R1이 3-클로로페닐, 3,5-디메톡시페닐, 3-아세틸아미노페닐, 3-카복시아미도페닐 및 3-하이드록시메틸페닐로부터 선택되는 생성물.

#### 청구항 13.

제1항 또는 제2항에 있어서, R1이 4-위치에서 치환된 2-피리딜, 6-위치에서 치환된 2-피리딜, 4- 및 6-위치에서 치환된 2-피리딜, 2-위치에서 치환된 3-피리딜 및 5-위치에서 치환된 3-피리딜로부터 선택되는 생성물.

#### 청구항 14.

제1항 또는 제2항에 있어서, R2가 할로젠, 알킬, O-R14, S-R14 및 N(R14)(R15)(여기서, R14 및 R15는 H, 알킬 및 할로젠화된 알킬로부터 독립적으로 선택된다)로부터 선택된 라디칼로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 및 3-피리딜로부터 선택되는 생성물.

#### 청구항 15.

제1항 또는 제2항에 있어서,

[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](1-페닐-1H-이미다졸-2-일)메탄온,

[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](5-페닐-1,3-옥사졸-4-일)메탄온,

[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온,

[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](3-페닐티오펜-2-일)메탄온,

[4-(3-메톡시페닐)피페라진-1-일][2-(4-클로로페닐)푸란-3-일]메탄온,

[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](3-페닐-1H-피롤-2-일)메탄온,

[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](1-페닐-3-페닐-1H-피롤-2-일)메탄온 및

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](3-페닐-1H-피롤-2-일)메탄온으로부터 선택되는 생성물.

## 청구항 16.

제1항 또는 제2항에 있어서,

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온,

[4-(피리딘-3-일)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온,

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](1-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온,

[4-(3-아세틸아미노페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온,

[4-(3-시아노페닐)피페라진-1-일](1-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온,

[4-(3-시아노페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온,

[4-(3-시아노페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온,

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-3-일)메탄온,

[4-(3-카복스아미도페닐)피페라진-1-일](1-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온,

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](1-메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온,

[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](2-머캅토-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온,

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-머캅토-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온,

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온,

[4-(3-카복스아미도페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온,

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-메틸설파닐-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온,

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](N-메틸-2-메틸설파닐-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온,

[4-(3-카복스아미도페닐)피페라진-1-일](2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온,

[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일](2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온,

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](1-페닐-2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온,

[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-하이드록시-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온,

[4-(3-메톡시페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온,

[4-(3-디플루오로메톡시페닐)피페라진-1-일](5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온,

[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일][1-(2-디메틸아미노에틸)-4-페닐-1H-피롤-3-일]메탄온,

3-{3-[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일카보닐]-4-페닐피롤-1-일}프로피온산,



[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-메탄설페닐-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온,  
 메틸 3-{3-[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일카보닐]-4-페닐피롤-1-일}-프로피오네이트,  
 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](1-하이드록시메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온,  
 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일][1-(2-하이드록시에틸)-4-페닐-1H-피롤-3-일]메탄온,  
 3-[4-(1-메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드,  
 [4-(2-하이드록시-3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-메탄설페닐-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄온,  
 3-[4-(3-페닐-1H-피롤-2-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드,  
 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](1-메틸-3-페닐-1H-피롤-2-일)메탄온,  
 1-(3-[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일카보닐]-4-페닐피롤-1-일)-에탄온,  
 (2-아미노-4-페닐티아졸-5-일)[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일]-메탄온,  
 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-메틸-5-페닐-3H-이미다졸-4-일)메탄온,  
 3-[4-(2-머캅토-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]-벤즈아미드,  
 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일][1-(티아졸-4-일)메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일]메탄온,  
 4-{3-[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일]카보닐-4-페닐-1H-피롤-1-일}-부탄산,  
 2-{3-[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일]카보닐-4-페닐-1H-피롤-1-일}-아세트산,  
 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일][1-(피리딘-3-일)메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일]메탄온,  
 메틸 2-{3-[4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일]카보닐-2-페닐-1H-피롤-1-일}아세테이트,  
 3-[4-(1-메틸-2-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드,  
 3-[4-(2-하이드록시-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드,  
 3-[4-(2-머캅토-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]-벤조니트릴,  
 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일][1-(2-하이드록시페닐)-2-페닐-1H-피롤-3-일]메탄온,  
 3-[4-(2-트리플루오로메틸-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드,  
 3-[4-(2-메틸설페닐-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드,  
 3-[4-(2-메틸설페닐-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴,  
 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](2-하이드록시-4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온,  
 3-[4-(4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤조아미드,  
 3-[4-(2-페닐-5-페닐-1H-이미다졸-4-일카보닐)피페라진-1-일]벤조아미드,

3-[4-(2-페닐-5-페닐-1H-이미다졸-4-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴,  
 3-[4-(4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴,  
 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-트리플루오로메틸-4-페닐)-1H-이미다졸-5-일)메탄온,  
 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](1-아세틸-2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온,  
 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일][1-(3-피리딜)메틸-2-메틸-1H-피롤-3-일)메탄온,  
 3-[4-(2-메톡시카보닐메틸-4-페닐-1H-피롤-3-카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드,  
 3-[4-(1-하이드록시에틸-4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드,  
 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-메틸설포닐-4-페닐)-1H-이미다졸-5-일)메탄온,  
 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온,  
 [4-(3,5-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](1-메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온,  
 3-[4-(2-메틸설포닐-4-페닐-1H-이미다졸-4-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴,  
 3-[4-(2-메틸설포닐-4-페닐-1H-이미다졸-4-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드,  
 3-[4-(1-하이드록시메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴,  
 {2-[4-(3-카바모일페닐)피페라진-1-일카보닐]-3-페닐피롤-1-일}아세트산,  
 3-[4-(2-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴,  
 3-[4-(2-하이드록시-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴,  
 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](2-메틸-4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄올,  
 3-[4-(1-하이드록시에틸-2-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드,  
 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](2-머캅토-4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온,  
 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](2-메틸설포닐-4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온,  
 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](1-메틸-2-페닐-1H-피롤-3-일)메탄온,  
 3-[4-(1-하이드록시에틸-2-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴,  
 3-[4-(2-아미노-4-페닐티아졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴,  
 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](2-트리플루오로메틸-4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄온,  
 3-[4-(2-트리플루오로메틸-4-페닐-1H-이미다졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴,  
 3-[4-(2-아미노-4-페닐티아졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드,  
 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](2-메틸-1H-피롤-3-일)메탄온,

3-[4-(1-하이드록시에틸-4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐)피페라진-1-일]벤조니트릴,  
 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](2-아미노-4-페닐티아졸-5-일)메탄온,  
 [4-(3-하이드록시메틸페닐)피페라진-1-일](1-하이드록시에틸-2-페닐-1H-피롤-5-일)메탄온,  
 [4-(3,5-디메틸페닐)피페라진-1-일][2-(2-메톡시에틸)아미노-4-페닐티아졸-5-일]메탄온,  
 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일][2-(2-메톡시에틸)아미노-4-페닐티아졸-5-일]메탄온,  
 3-{4-[1-(피리딘-3-일)메틸-4-페닐-1H-피롤-3-일카보닐]피페라진-1-일}벤조니트릴,  
 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-메틸-4-페닐티아졸-5-일)메탄온,  
 3-[4-(2-메틸-4-페닐티아졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드,  
 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-하이드록시-4-페닐티아졸-5-일)메탄온,  
 3-[4-(2-하이드록시-4-페닐티아졸-5-일-카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드,  
 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](2-메톡시-4-페닐티아졸-5-일)메탄온,  
 [4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일](4-페닐티아졸-5-일)메탄온,  
 3-[4-(2-하이드록시-4-페닐티아졸-5-일카보닐)피페라진-1-일]벤즈아미드,  
 3-{4-[2-(2-메톡시에틸)아미노-4-페닐티아졸-5-일카보닐]피페라진-1-일}베조니트릴 및  
 3-{4-[2-(2-메톡시에틸)아미노-4-페닐티아졸-5-일카보닐]피페라진-1-일}벤즈아미드로부터 선택되는 생성물.

## 청구항 17.

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물 1 내지 101 중의 하나로부터 선택되는 생성물.

## 청구항 18.

제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 따르는 생성물과 약제학적으로 허용되는 부형제를 함께 포함하는 약제학적 조성물.

## 청구항 19.

튜블린(tubulin) 중합을 억제하는 약제로서의 제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 따르는 생성물의 용도.

## 청구항 20.

종양 세포의 증식을 억제하는 약제로서의 제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 따르는 생성물의 용도.

**청구항 21.**

혈관 조직에서 단리된 세포 군집의 분해를 촉진시키기 위한, 제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 따르는 생성물의 용도.

**청구항 22.**

병인학적 질환의 치료에 사용되는 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 따르는 생성물의 용도.

**청구항 23.**

제22항에 있어서, 병인학적 질환이 암인 용도.