



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년11월09일

(11) 등록번호 10-1567454

(24) 등록일자 2015년11월03일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 413/12</i> (2006.01) <i>A61K 31/42</i> (2006.01)
 <i>A61P 25/00</i> (2006.01) <i>C07D 413/14</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7006239</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2008년08월26일
 심사청구일자 2013년08월21일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년03월22일</p> <p>(65) 공개번호 10-2010-0046060</p> <p>(43) 공개일자 2010년05월04일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2008/074353</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/029632
 국제공개일자 2009년03월05일</p> <p>(30) 우선권주장
 60/968,205 2007년08월27일 미국(US)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
 W02006078287 A2</p> | <p>(73) 특허권자
 헬리콘 테라퓨틱스 인코퍼레이티드
 미국, 캘리포니아 92121, 샌 디에고, 러스크 블레바드 7473</p> <p>(72) 발명자
 카프란 아란 피.
 미국 캘리포니아 92127 샌 디에고 랜 브루프 드라이브 9785
 키난 테렌스 피.
 미국 캘리포니아 92122 샌 디에고 에이퍼티. 309 피오레 테라스 5230
 맥라이너 앤드류 제이.
 미국 매사추세츠 02176 멜로즈 린드 스트리트 31</p> <p>(74) 대리인
 특허법인에이아이피</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 61 항

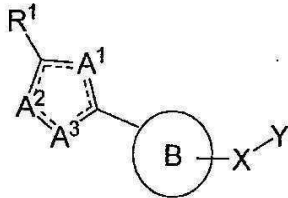
심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 **치료적 이속사졸 화합물**

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염, 당해 화합물을 포함하는 조성물, 및 당해 화합물의 투여를 포함하는 치료 방법을 제공한다.

[화학식 I]



상기 식에서, A¹, A², A³, R¹, X, Y 및 B는 분원에 기술된 임의의 값을 가진다.

상기 화합물은 모노아민 옥시다제 B(MAO-B) 효소 기능의 억제제로, 동물의 인지 기능 개선 및 정신 장애를 치료하는 데 유용하다.

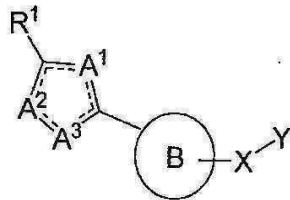
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

[화학식 I]



상기 식에서,

R^1 은 아릴 및 (C_1-C_6) 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 R_n 로 임의 치환되고;

각 R_n 는 할로, 시아노, 니트로 및 $-OH$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

A^1 은 CR^2 이고;

A^2 및 A^3 이 각각 독립적으로 O(산소) 또는 N(질소)이며, 단, A^2 가 O이면, A^3 이 N이고, A^2 가 N이면, A^3 이 O이고;

R^2 가 H(수소), (C_1-C_6) 알킬, 아릴(C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, 또는 하나 이상의 할로로 임의 치환된 아릴이고;

B는 티오펜이고, 상기 티오펜은 하나 이상의 R^3 로 임의 치환되고;

각 R^3 은 독립적으로 아릴(C_1-C_6)알킬이고;

X는 $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, 또는 $-S-$ 이고;

각 n은 0, 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

각 z는 0, 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

Y는 R^4 , $-N(R^4)_2$, $-OR^4$, $-SR^4$, 또는 $-C(R^4)_3$ 이고, 이들 각각은 하나 이상의 R_d 로 임의 치환되고;

각 R^4 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_1-C_6) 알카노일, (C_1-C_6) 알콕시카보닐, (C_3-C_8) 시클로알킬, $-(CH_2)_n(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 헤테로아릴, 아릴, 아릴(C_1-C_6)알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클(C_1-C_6)알킬, 헤테로사이클(C_1-C_6)알카노일 및 NR_aR_b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, Y가 $-N(R^4)_2$ 이면, 2개의 R^4 기는 부착된 질소와 함께 임의로 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고 이들 각각은 O(산소), $S(O)_z$, 및 NR_c 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적 헤테로원자 그룹을 임의로 포함하고, 여기서 각 고리 시스템은 하나 이상의 R_d 로 임의 치환되고;

각 R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이거나, R_a 및 R_b 는 부착된 질소와 함께 임의로 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고, 이들 각각은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬 기로 임의 치환되고;

각 R_c 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴, 헤테로아릴, (C_1-C_6) 알킬설포닐, 아릴설포닐, (C_1-C_6) 알킬C(O)-,

아릴C(O)-, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 알콕시(C₁-C₆)알킬, 헤테로사이클, (C₁-C₆)알킬OC(O)-, (C₁-C₆)알킬아미노카보닐, 및 아릴아미노카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 R_d는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, R_fR_gN(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_nNR_fR_g, -C(O)NR_fR_g, -NR_cC(O)R_g, 아릴C(O)NR_fR_g, -C(O)OH, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬C(O)-, (C₁-C₆)알킬OC(O)-, (C₁-C₆)알킬C(O)O-, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로사이클(C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, -NR_eS(O)_z(C₁-C₆)알킬, -NR_eS(O)_z아릴, -NR_cC(O)NR_fR_g, -NR_cC(O)OR_f, 또는 -OC(O)NR_fR_g이고;

각 R_e는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

각 R_f 및 R_g는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, R_f 및 R_g는 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고 이들 각각은 O(산소), S(O)_z, 및 NR_c로부터 선택된 하나 이상의 추가적 헤테로원자 기를 임의로 포함하고, 여기서, 각 고리 시스템은 하나 이상의 R_d로 임의 치환되고;

각 R_h는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, -NR_iR_j, R_iR_jN(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_nNR_iR_j, -C(O)NR_iR_j, -NR_kC(O)R_j, 아릴C(O)NR_iR_j, -C(O)OH, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, -(CH₂)_nOH, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬C(O)-, (C₁-C₆)알킬OC(O)-, (C₁-C₆)알킬C(O)O-, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로사이클(C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, -NR_eS(O)_z(C₁-C₆)알킬, -NR_kS(O)_z아릴, -NR_kC(O)NR_iR_j, -NR_kC(O)OR_i, 또는 -OC(O)NR_iR_j이고;

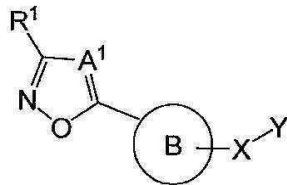
각 R_k가 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

각 R_i 및 R_j가 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

점선은 A¹, A² 및 A³을 포함하는 고리가 헤테로방향족인 임의의 이중 결합을 나타낸다.

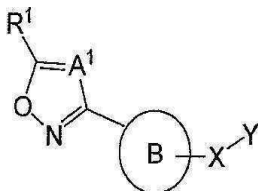
청구항 2

제1항에 있어서, 아래 화학식의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



청구항 3

제1항에 있어서, 아래 화학식의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



청구항 4

제1항에 있어서, 단, Y가 -N(R⁴)₂이면, R⁴는 각각 (C₁-C₆)알킬로 임의 치환된, 7-아자바이시클로[2.2.1]헵탄 또는 1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄이 아닌, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 5

제1항에 있어서, 단, B가 티오펜이고 R³으로 치환되지 않고, X가 -C(=O)-이면, Y가 -OH가 아니거나 -O(C₁-C₆)알킬이 아닌, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 6

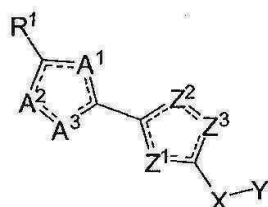
제1항에 있어서, Y가 -N(R⁴)₂이고;

상기 2개의 R⁴ 기는 부착된 질소와 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고, 이들 각각은 O(산소), S(O)_z 및 NR_c로부터 선택된 하나 이상의 추가적 헤테로원자 그룹을 임의로 포함하고, 여기서 각 고리 시스템은 하나 이상의 R_d로 임의 치환된, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 7

화학식 Ia의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

[화학식 Ia]



상기 식에서,

R¹은 아릴 및 (C₁-C₆)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 R_b로 임의 치환되고; 각 R_b는 할로, 시아노, 니트로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

A¹은 CR²이고;

A² 및 A³이 각각 독립적으로 O(산소) 또는 N(질소)이며, 단, A²가 O이면, A³이 N이고, A²가 N이면, A³이 O이고;

R²가 H(수소), (C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, 또는 하나 이상의 할로로 임의 치환된 아릴이고;

Z¹은 S(황)이고, Z² 및 Z³은 각각 독립적으로 CR⁵이고, 각 R⁵은 독립적으로 H(수소), 또는 아릴(C₁-C₆)알킬이고;

각 R_f 및 R_g는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고, 이들 각각은 O(산소), S(O)_z 및 NR_c로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적 헤테로원자기를 임의로 포함하고, 여기서 각 고리 시스템은 하나 이상의 R_q로 임의 치환되고;

각 R_q는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, R_iR_jN(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_nNR_iR_j, -C(O)NR_iR_j, -NR_kC(O)R_j, 아릴 C(O)NR_iR_j, -C(O)OH, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, -(CH₂)_nOH, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬 C(O)-, (C₁-C₆)알킬OC(O)-, (C₁-C₆)알킬C(O)O-, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로사이클(C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, -NR_kS(O)_z(C₁-C₆)알킬, -NR_kS(O)_z아릴, -NR_kC(O)NR_iR_j, -NR_kC(O)OR_i, 또는 -OC(O)NR_iR_j이고;

각 R_k가 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

각 R_i 및 R_j가 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

점선은 Z^1 , Z^2 및 Z^3 을 포함하는 고리가 헤테로방향족인, 임의적인 이중 결합을 나타내고;

X는 $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, 또는 $-S-$ 이고;

각 n은 0, 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

각 z는 0, 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

Y는 R^4 , $-N(R^4)_2$, $-OR^4$, $-SR^4$, 또는 $-C(R^4)_3$ 이고, 이들 각각은 하나 이상의 R_d 로 임의 치환되고;

각 R^4 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_1-C_6) 알카노일, (C_1-C_6) 알콕시카보닐, (C_3-C_8) 시클로알킬, $-(CH_2)_n(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 헤테로아릴, 아릴, 아릴 (C_1-C_6) 알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클 (C_1-C_6) 알킬, 헤테로사이클 (C_1-C_6) 알카노일 및 NR_aR_b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, Y가 $-N(R^4)_2$ 이면, 2개의 R^4 기는 부착된 질소와 함께 임의로 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고 이들 각각은 O(산소), $S(O)_z$, 및 NR_c 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적 헤테로원자 그룹을 임의로 포함하고, 여기서 각 고리 시스템은 하나 이상의 R_d 로 임의 치환되고;

각 R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이거나, R_a 및 R_b 는 부착된 질소와 함께 임의로 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고, 이들 각각은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬 기로 임의 치환되고;

각 R_c 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴, 헤테로아릴, (C_1-C_6) 알킬설포닐, 아릴설포닐, (C_1-C_6) 알킬C(O)-, 아릴C(O)-, 히드록시 (C_1-C_6) 알킬, 알콕시 (C_1-C_6) 알킬, 헤테로사이클, (C_1-C_6) 알킬OC(O)-, (C_1-C_6) 알킬아미노카보닐, 및 아릴아미노카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 R_d 는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, $R_fR_gN(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_nNR_fR_g$, $-C(O)NR_fR_g$, $-NR_cC(O)R_g$, 아릴C(O)NR_fR_g, $-C(O)OH$, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 시클로알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬C(O)-, (C_1-C_6) 알킬OC(O)-, (C_1-C_6) 알킬C(O)O-, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로사이클 (C_1-C_6) 알킬, 아릴 (C_1-C_6) 알킬, $-NR_eS(O)_z(C_1-C_6)$ 알킬, $-NR_eS(O)_z$ 아릴, $-NR_eC(O)NR_fR_g$, $-NR_eC(O)OR_f$, 또는 $-OC(O)NR_fR_g$ 이고;

각 R_e 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

각 R_f 및 R_g 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, R_f 및 R_g 는 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고 이들 각각은 O(산소), $S(O)_z$, 및 NR_c 로부터 선택된 하나 이상의 추가적 헤테로원자 기를 임의로 포함하고, 여기서, 각 고리 시스템은 하나 이상의 R_d 로 임의 치환되고;

각 R_h 는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, $-NR_iR_j$, $R_iR_jN(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_nNR_iR_j$, $-C(O)NR_iR_j$, $-NR_hC(O)R_j$, 아릴C(O)NR_iR_j, $-C(O)OH$, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 시클로알킬, $-(CH_2)_nOH$, (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬C(O)-, (C_1-C_6) 알킬OC(O)-, (C_1-C_6) 알킬C(O)O-, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로사이클 (C_1-C_6) 알킬, 아릴 (C_1-C_6) 알킬, $-NR_eS(O)_z(C_1-C_6)$ 알킬, $-NR_hS(O)_z$ 아릴, $-NR_hC(O)NR_iR_j$, $-NR_hC(O)OR_i$, 또는 $-OC(O)NR_iR_j$ 이고;

각 R_k 가 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

각 R_i 및 R_j 가 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

점선은 A^1 , A^2 및 A^3 을 포함하는 고리가 헤테로방향족인 임의의 이중 결합을 나타낸다.

청구항 8

제7항에 있어서, X가 $-C(=O)-$ 인, 화학식 Ia의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 9

제7항에 있어서, Y가 $-N(R^4)_2$ 이고;

상기 2개의 R^4 기는 부착된 질소와 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고, 이들 각각은 O(산소), S(O)_z 및 NR_c로부터 선택된 하나 이상의 추가적 헤테로원자 그룹을 임의로 포함하고, 여기서 각 고리 시스템은 하나 이상의 R_d로 임의 치환된, 화학식 Ia의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 10

제7항에 있어서, Y가 하나 이상의 R_d로 임의 치환된 $-N(R^4)_2$ 인, 화학식 Ia의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 11

제10항에 있어서, $-N(R^4)_2$ 가 하나 이상의 R_d로 임의 치환된 피페리딘인, 화학식 Ia의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 12

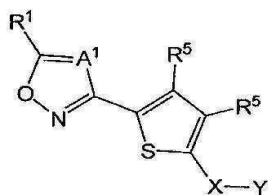
제7항에 있어서, 단, Y가 $-N(R^4)_2$ 이면, R^4 는 각각 (C₁-C₆)알킬로 임의 치환된, 7-아자바이시클로[2.2.1]헵탄 또는 1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄이 아닌, 화학식 Ia의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 13

제8항에 있어서, 단, 각 R⁵이 H(수소)이면, Y가 -OH 또는 -O(C₁-C₆)알킬이 아닌, 화학식 Ia의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 14

제7항에 있어서, 아래 화학식을 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

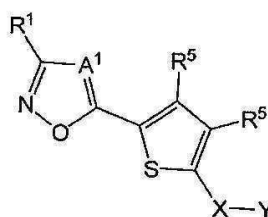


청구항 15

제14항에 있어서, X가 $-C(=O)$ 인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 16

제7항에 있어서, 아래 화학식을 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



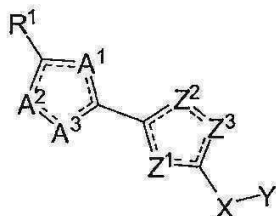
청구항 17

제16항에 있어서, X가 -C(=O)인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 18

화학식 IIa의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

[화학식 IIa]



상기 식에서,

R^1 은 H(수소)이거나, 하나 이상의 R_h 로 각각 임의 치환된, 아릴 및 (C_1-C_6) 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 R_h 는 할로, 시아노, 니트로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

A^1 은 CR^2 이고;

R^2 는 H(수소), (C_1-C_6) 알킬, 아릴(C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, 또는 하나 이상의 할로로 임의 치환된 아릴이고;

A^2 및 A^3 은 각각 독립적으로 O(산소) 또는 N(질소)이되, 단, A^2 가 O이면, A^3 가 N이고, A^2 가 N이면, A^3 이 O이고;

Z^1 , Z^2 및 Z^3 은 각각 독립적으로 O(산소), N(질소), S(황) 또는 CR^5 이고, 단, Z^1 , Z^2 및 Z^3 중 적어도 어느 하나는 CR^5 이 아니고;

각 R^5 는 독립적으로 H(수소), (C_1-C_6) 알킬 또는 아릴(C_1-C_6)알킬이고;

X가 -C(=O)-, -C(=S)-, -S-, 또는 -S(O)-이고;

각 n은 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택된 정수이고;

각 z는 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택된 정수이고;

Y는 하나 이상의 R_d 로 임의 치환된 $-N(R^4)_2$ 이고;

각 R^4 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_1-C_6) 알카노일, (C_1-C_6) 알콕시카보닐, (C_3-C_8) 시클로알킬, $-(CH_2)_n(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 헤테로아릴, 아릴, 아릴(C_1-C_6)알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클(C_1-C_6)알킬, 헤테로사이클(C_1-C_6)알카노일 및 NR_aR_b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 2개의 R^4 기는 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고 이들 각각은 O(산소), S(O)_z 및 NR_c 로부터 선택된 하나 이상의 추가적 헤테로원자 그룹을 임의로 포함하고, 여기서 각 고리 시스템은 하나 이상의 R_d 로 임의 치환되고;

각 R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이거나, R_a 및 R_b 는 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고, 이들 각각은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬 기로 임의 치환되고;

각 R_c는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴, 헤테로아릴, (C₁-C₆)알킬설폰닐, 아릴설폰닐, (C₁-C₆)알킬C(O)-, 아릴C(O)-, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 알콕시(C₁-C₆)알킬, 헤테로사이클, (C₁-C₆)알킬OC(O)-, (C₁-C₆)알킬아미노카보닐, 및 아릴아미노카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 R_d는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, R_fR_gN(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_nNR_fR_g, -C(O)NR_fR_g, -NR_cC(O)R_g, 아릴C(O)NR_fR_g, -C(O)OH, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬C(O)-, (C₁-C₆)알킬OC(O)-, (C₁-C₆)알킬C(O)O-, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로사이클(C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, -NR_eS(O)_z(C₁-C₆)알킬, -NR_eS(O)_z아릴, -NR_eC(O)NR_fR_g, -NR_eC(O)OR_f 또는 -OC(O)NR_fR_g이고;

각 R_e는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

각 R_f 및 R_g는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, R_f 및 R_g는 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고 이들 각각은 O(산소), S(O)_z, 및 NR_c로부터 선택된 하나 이상의 추가적 헤테로원자 기를 임의로 포함하고, 여기서, 각 고리 시스템은 하나 이상의 R_q로 임의 치환되고;

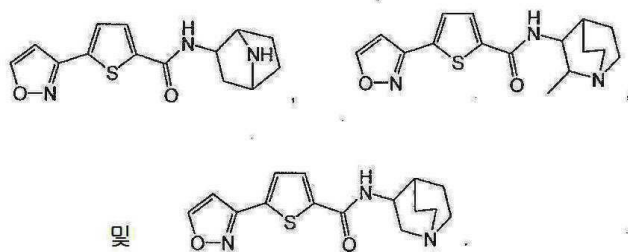
각 R_q는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, R_iR_jN(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_nNR_iR_j, -C(O)NR_iR_j, -NR_kC(O)R_j, 아릴C(O)NR_iR_j, -C(O)OH, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, -(CH₂)_nOH, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬C(O)-, (C₁-C₆)알킬OC(O)-, (C₁-C₆)알킬C(O)O-, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로사이클(C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, -NR_eS(O)_z(C₁-C₆)알킬, -NR_kS(O)_z아릴, -NR_kC(O)NR_iR_j, -NR_kC(O)OR_j, 또는 -OC(O)NR_iR_j이고;

각 R_k가 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

각 R_i 및 R_j가 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

점선은 A¹, A² 및 A³을 포함하는 고리가 헤테로방향족이고, Z¹, Z² 및 Z³을 포함하는 고리가 헤테로방향족인 임의의 이중 결합을 나타내며;

단, 화학식 IIa의 화합물이 아래 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것은 아니다.



청구항 19

제18항에 있어서, Z¹이 S(황)인, 화학식 IIa의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 20

삭제

청구항 21

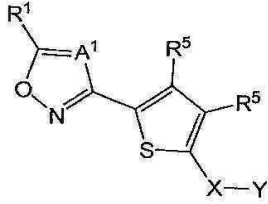
제18항에 있어서, 단, R⁴는 각각 (C₁-C₆)알킬로 임의 치환된, 7-아자바이시클로[2.2.1]헵탄 또는 1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄이 아닌, 화학식 IIa의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 22

삭제

청구항 23

제18항에 있어서, 아래 화학식을 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

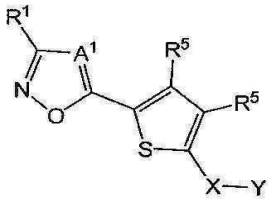


청구항 24

제23항에 있어서, $-N(R^4)_2$ 가 하나 이상의 R_d 로 임의 치환된 피페리디닐인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 25

제18항에 있어서, 아래 화학식을 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

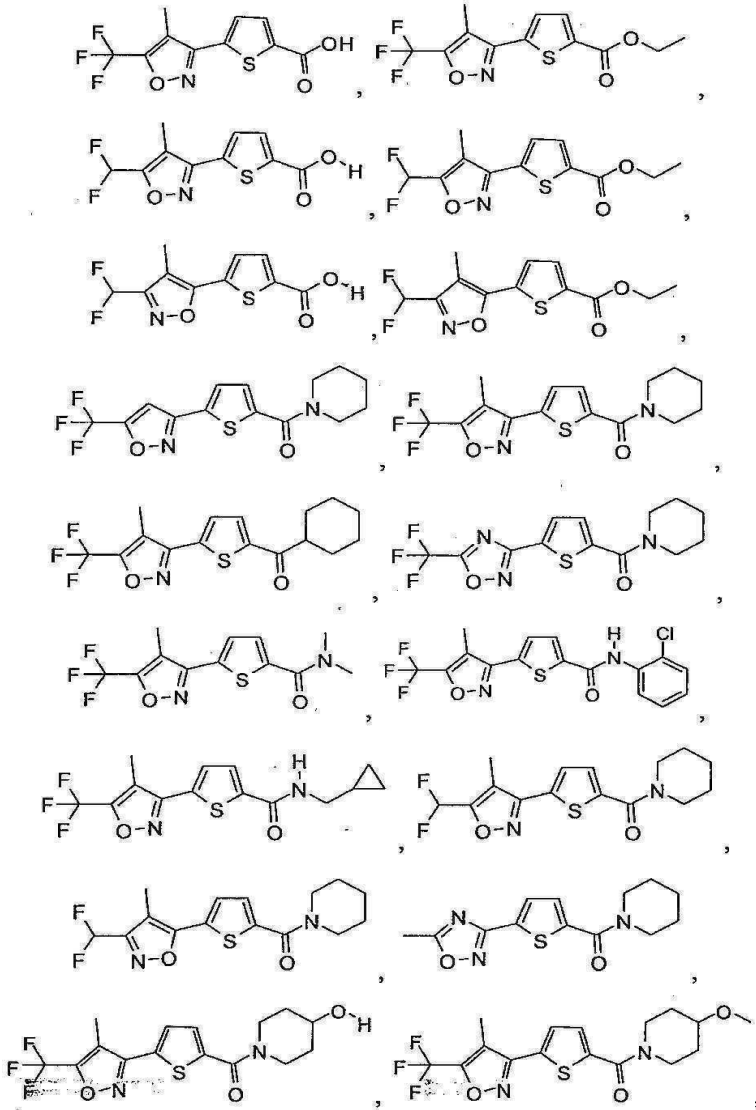


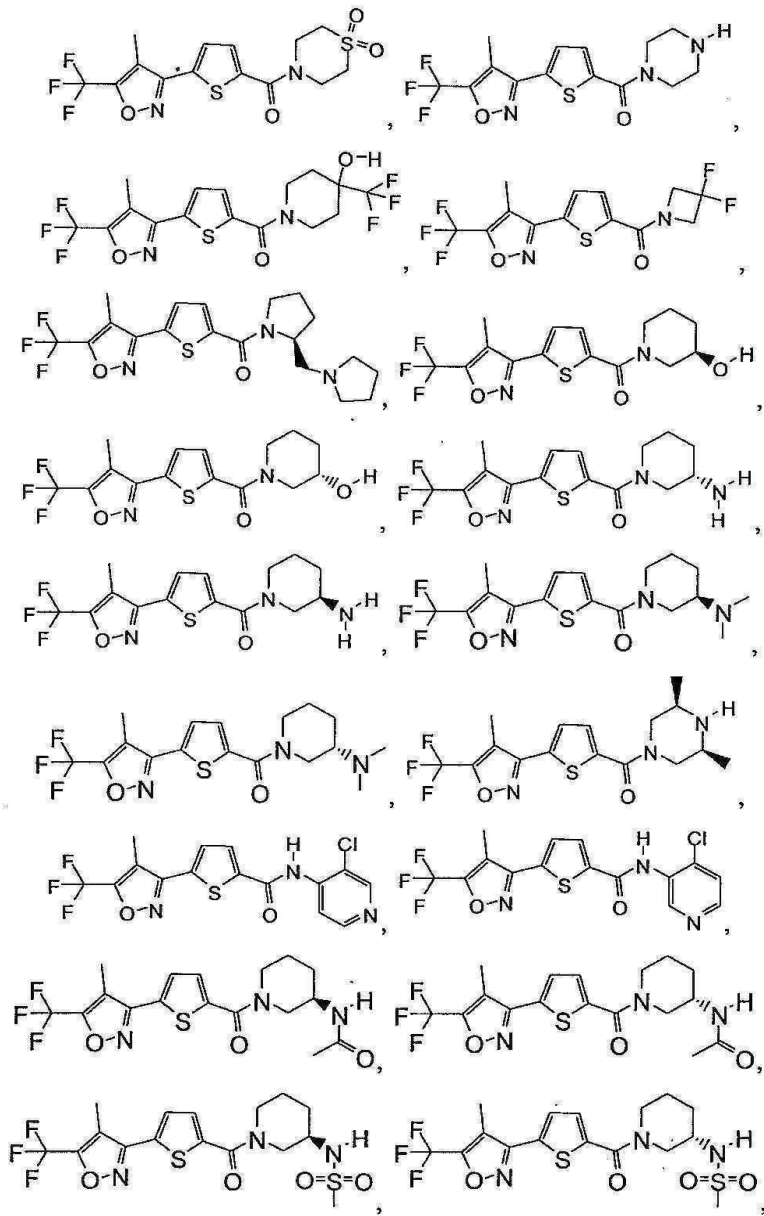
청구항 26

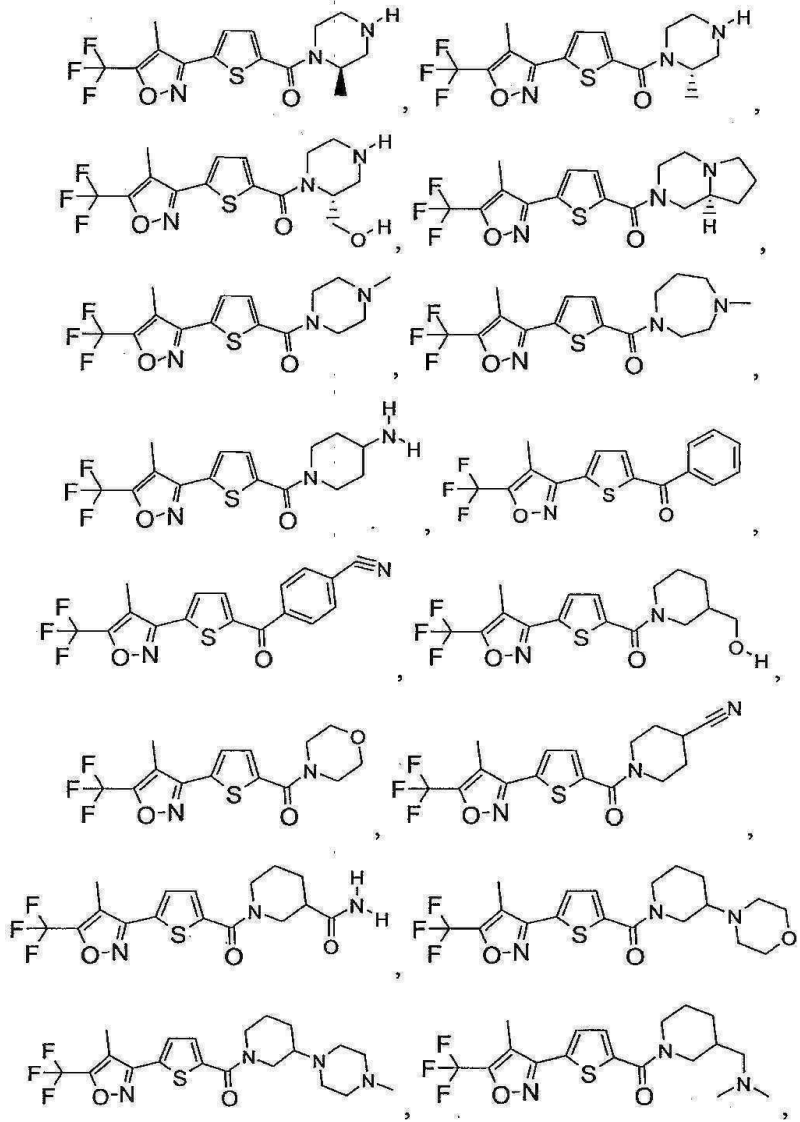
제25항에 있어서, $-N(R^4)_2$ 가 하나 이상의 R_d 로 임의 치환된 피페리디닐인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

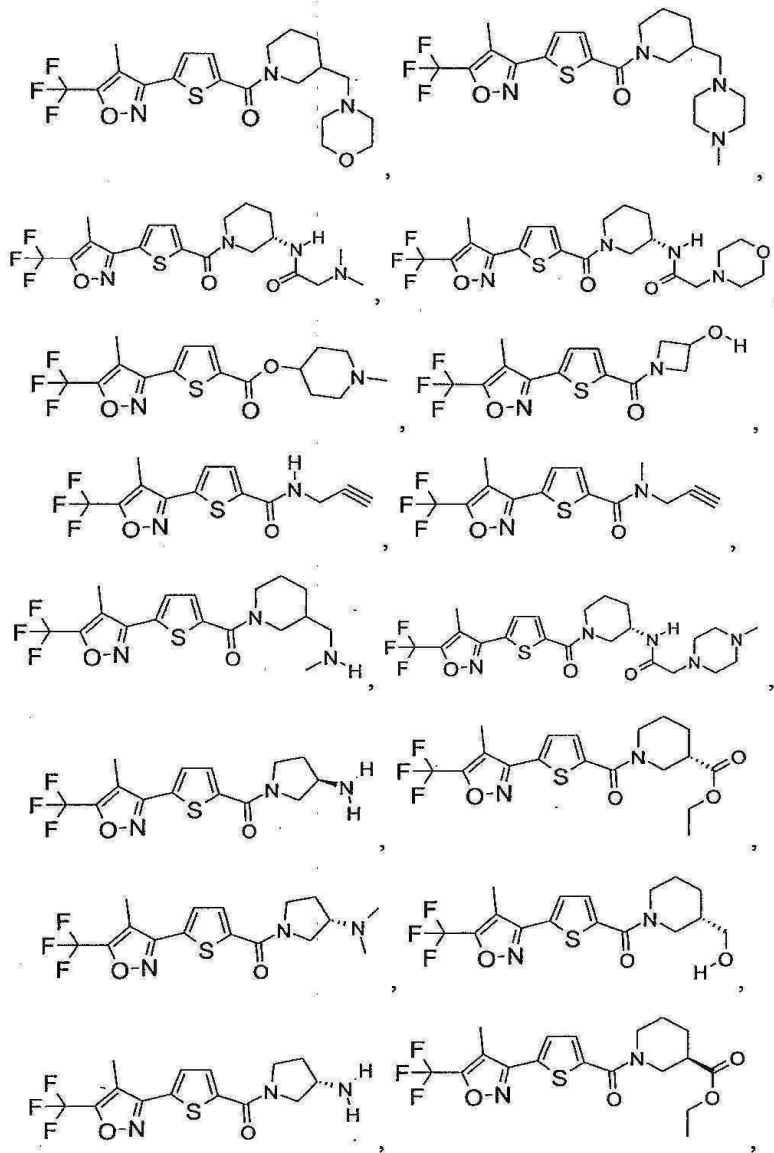
청구항 27

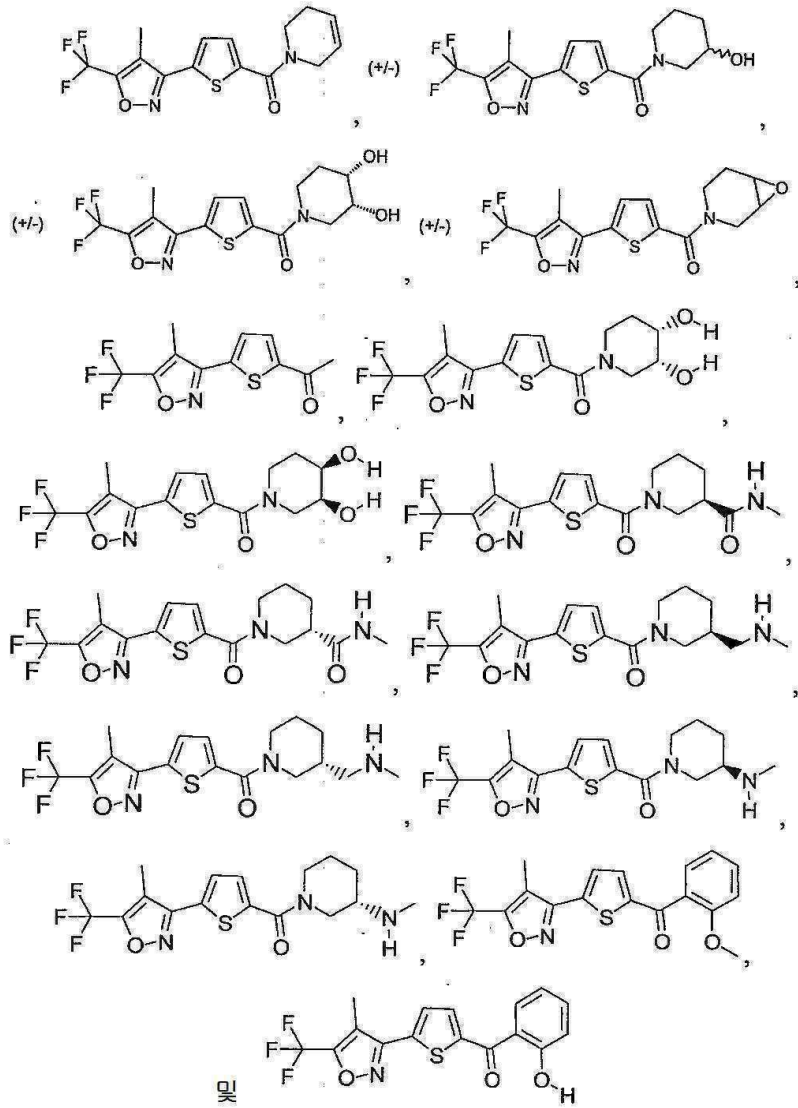
아래 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.







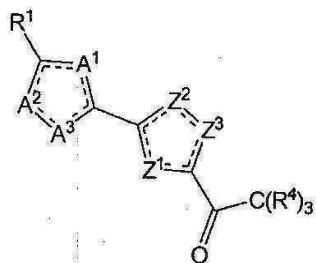




청구항 28

화학식 Id의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

[화학식 Id]



상기 식에서,

R¹은 H(수소)이거나, 아릴 및 (C₁-C₆)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 R_n로 임의 치환되고;

각 R_n는 할로, 시아노, 니트로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

A¹은 N(질소) 또는 CR²이고;

R²가 H(수소), (C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, 또는 하나 이상의 할로로 임의 치환된 아릴이고;

A² 및 A³이 각각 독립적으로 O(산소) 또는 N(질소)이며, 단, A²가 O이면, A³가 N이고, A²가 N이면, A³가 O이고;

Z¹이 S(황)이고, Z² 및 Z³은 각각 독립적으로 CR⁵이고, 각 R⁵은 독립적으로 H(수소), (C₁-C₆)알킬, -NR_iR_j, -C(O)NR_iR_j, 또는 아릴(C₁-C₆)알킬이고;

각 R⁴는 수소, -OH, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₁-C₆)알카노일, (C₁-C₆)알콕시카보닐, (C₃-C₈)시클로알킬, -(CH₂)_n(C₃-C₈)시클로알킬, 헤테로아릴, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클(C₁-C₆)알킬, 헤테로사이클(C₁-C₆)알카노일 및 NR_aR_b로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각 R_a 및 R_b는 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이거나, R_a 및 R_b는 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고, 이들 각각은 하나 이상의 C₁-C₆알킬 기로 임의 치환되고;

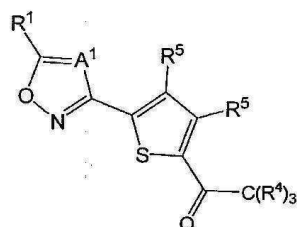
각 n은 0, 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

각 R_i 및 R_j가 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

접선은 A¹, A² 및 A³을 포함하는 고리가 헤테로방향족이고, Z¹, Z² 및 Z³을 포함하는 고리가 헤테로방향족인 임의의 이중 결합을 나타낸다.

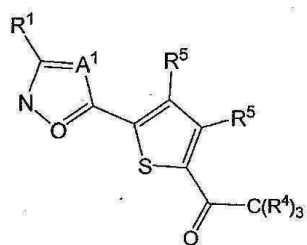
청구항 29

제28항에 있어서, 아래 화학식을 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



청구항 30

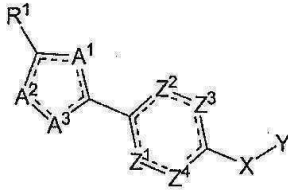
제28항에 있어서, 아래 화학식을 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



청구항 31

화학식 Ie의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

[화학식 Ie]



상기 식에서,

R¹은 하나 이상의 R_h로 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;

각 R_h는 플루오로, 브로모, 요오도, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

A¹은 CR²이고;

R²가 H(수소), (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, 또는 하나 이상의 할로로 임의 치환된 아릴이고;

A² 및 A³이 각각 독립적으로 O(산소) 또는 N(질소)이며, 단, A²가 O이면, A³가 N이고, A²가 N이면, A³가 O이고;

Z¹은 CR⁵이고;

Z²은 CR⁵이고;

Z³은 CR⁵이고;

Z⁴은 CR⁵이고;

각 R⁵은 독립적으로 H(수소), (C₁-C₆)알킬, -NR_iR_j, -C(O)NR_iR_j, 또는 아릴(C₁-C₆)알킬이고;

X는 -C(=O)- 또는 -C(=S)-이고;

Y는 R⁴, -N(R⁴)₂, -OR⁴, -SR⁴, 또는 -C(R⁴)₃이고, 이들 각각은 하나 이상의 R_d로 임의 치환되고;

각 R⁴는 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₁-C₆)알카노일, (C₁-C₆)알콕시카보닐, (C₃-C₈)시클로알킬, -(CH₂)_n(C₃-C₈)시클로알킬, 헤테로아릴, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클(C₁-C₆)알킬, 헤테로사이클(C₁-C₆)알카노일 및 NR_aR_b로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; Y가 -N(R⁴)₂이면, 2개의 R⁴ 기는 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고 이들 각각은 O(산소), S(O)_z, 및 NR_c로부터 선택된 하나 이상의 추가적 헤테로원자 그룹을 임의로 포함하고, 여기서 각 고리 시스템은 하나 이상의 R_d로 임의 치환되고;

각 R_a 및 R_b는 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이거나, R_a 및 R_b는 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고, 이들 각각은 하나 이상의 C₁-C₆알킬 기로 임의 치환되고;

각 R_c는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴, 헤테로아릴, (C₁-C₆)알킬설포닐, 아릴설포닐, (C₁-C₆)알킬C(O)-, 아릴C(O)-, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 알콕시(C₁-C₆)알킬, 헤테로사이클, (C₁-C₆)알킬OC(O)-, (C₁-C₆)알킬아미노카보닐, 및 아릴아미노카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 R_d는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, R_fR_gN(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_nNR_fR_g, -C(O)NR_fR_g, -NR_cC(O)R_g, 아릴C(O)NR_fR_g, -C(O)OH, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, -(CH₂)_nOH, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬C(O)-, (C₁-C₆)알킬OC(O)-, (C₁-C₆)알킬C(O)O-, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로사이클(C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬,

$-NR_eS(O)_z(C_1-C_6)$ 알킬, $-NR_eS(O)_z$ 아릴, $-NR_eC(O)NR_fR_g$, $-NR_eC(O)OR_f$, 또는 $-OC(O)NR_fR_g$ 이고;

각 n은 0, 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

각 z는 0, 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

각 R_e 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

각 R_f 및 R_g 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, R_f 및 R_g 는 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고 이들 각각은 O(산소), S(O)_z, 및 NR_c로부터 선택된 하나 이상의 추가적 헤테로원자 기를 임의로 포함하고, 여기서, 각 고리 시스템은 하나 이상의 R_q로 임의 치환되고;

각 R_q는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, R_iR_jN(C₁-C₆)알킬, $-(CH_2)_nNR_iR_j$, $-C(O)NR_iR_j$, $-NR_kC(O)R_j$, 아릴 C(O)NR_iR_j, $-C(O)OH$, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 시클로알킬, $-(CH_2)_nOH$, (C_1-C_6) 알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, (C_1-C_6) 알킬 C(O)-, (C_1-C_6) 알킬OC(O)-, (C_1-C_6) 알킬C(O)O-, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로사이클(C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, $-NR_eS(O)_z(C_1-C_6)$ 알킬, $-NR_eS(O)_z$ 아릴, $-NR_eC(O)NR_fR_g$, $-NR_eC(O)OR_f$, 또는 $-OC(O)NR_fR_g$ 이고;

각 R_k가 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

각 R_i 및 R_j가 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

점선은 A¹, A² 및 A³을 포함하는 고리가 헤테로방향족이고 Z¹, Z², Z³ 및 Z⁴를 포함하는 고리가 방향족인 임의의 이중 결합을 나타낸다.

청구항 32

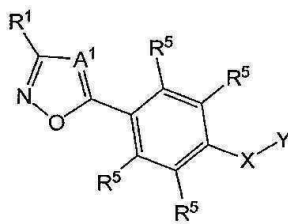
제31항에 있어서, 각 R⁵가 독립적으로 H(수소) 또는 (C_1-C_6) 알킬인, 화학식 Ie의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 33

제32항에 있어서, Y가 $-N(R^4)_2$ 인, 화학식 Ie의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

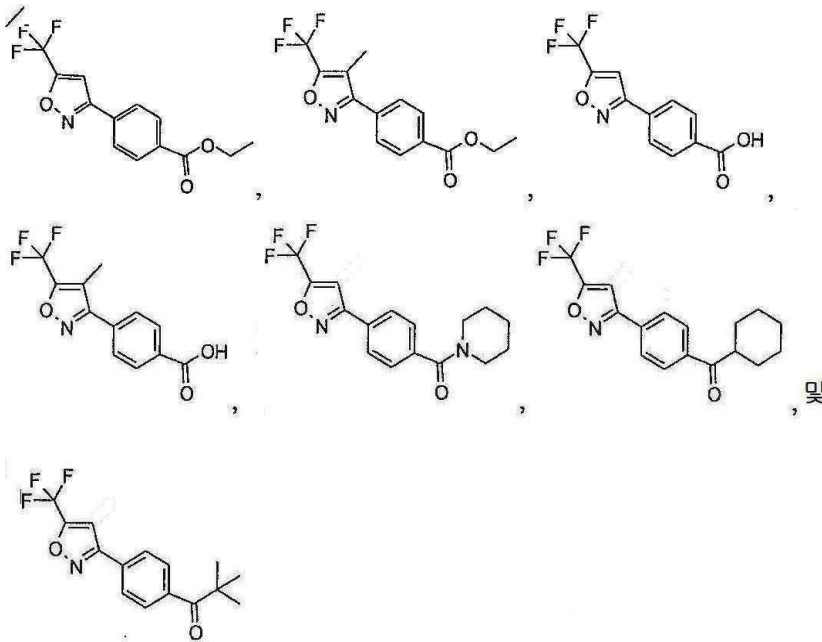
청구항 34

제32항에 있어서, 아래 화학식의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



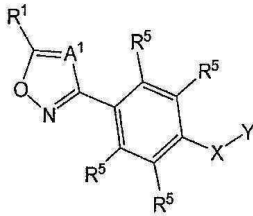
청구항 35

제32항에 있어서, 아래 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



청구항 36

제32항에 있어서, 아래 화학식의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



청구항 37

제36항에 있어서, Y가 -N(R⁴)₂이고, X가 -C(=O)-인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 38

제37항에 있어서, R¹이 CF₃인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 39

제31항에 있어서, Y가 -N(R⁴)₂이고; X가 -C(=O)-인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 40

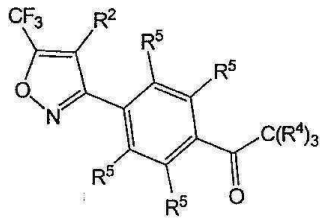
제31항에 있어서, Y가 -C(R⁴)₃이고, X가 -C(=O)-인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 41

제40항에 있어서, 각 R⁴가 독립적으로 (C₁-C₆)알킬인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 42

제41항에 있어서, 아래 화학식의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



청구항 43

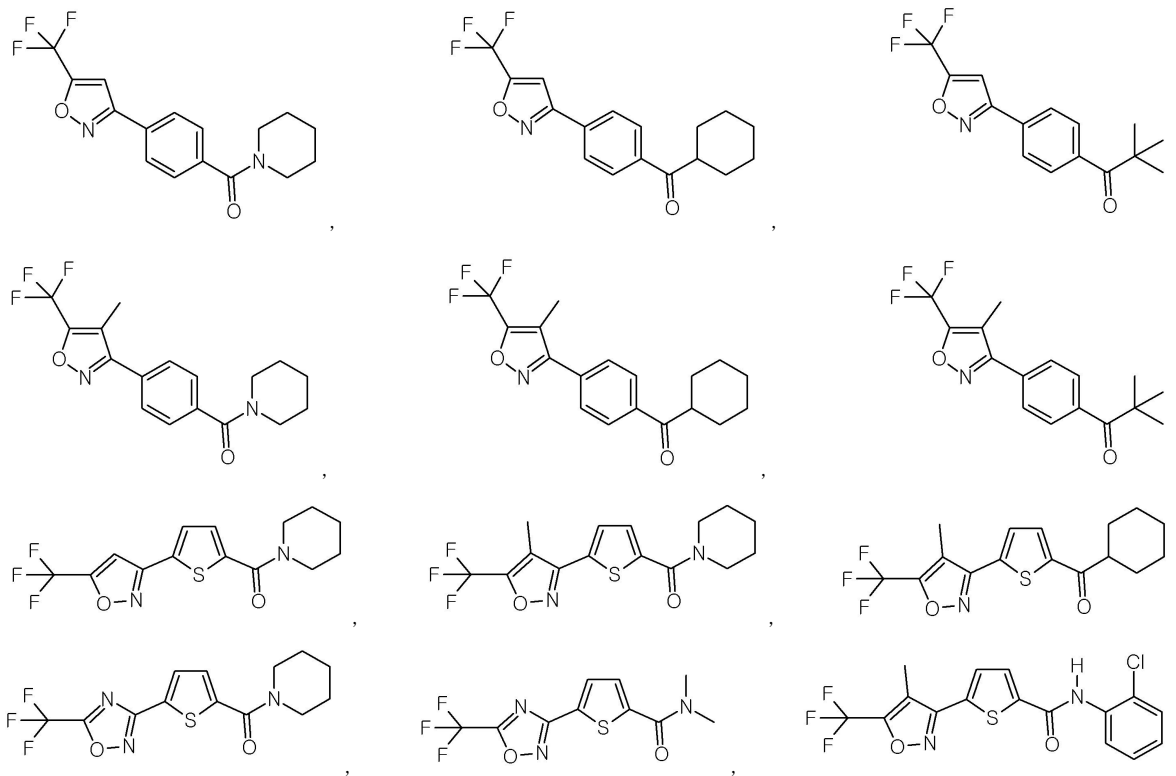
삭제

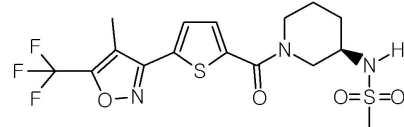
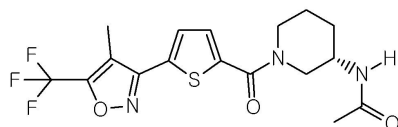
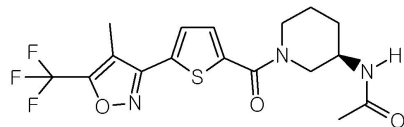
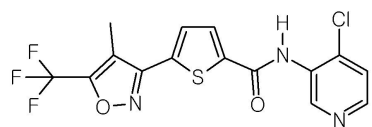
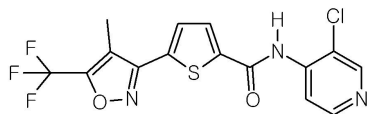
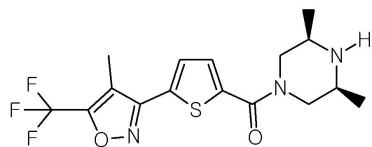
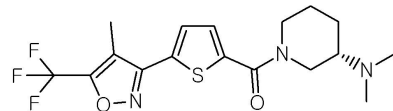
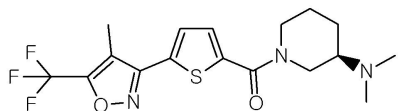
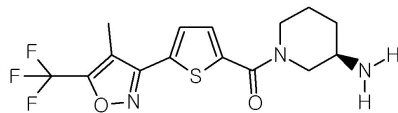
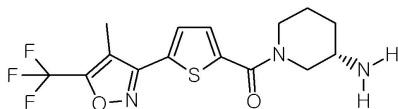
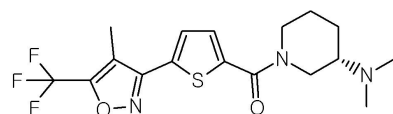
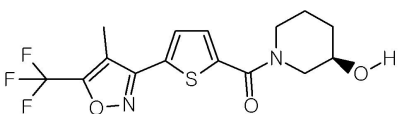
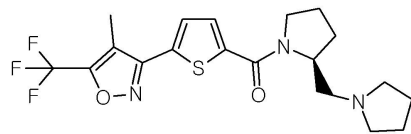
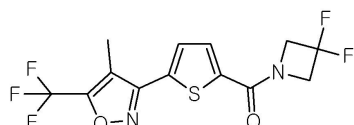
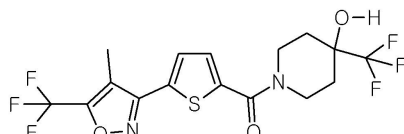
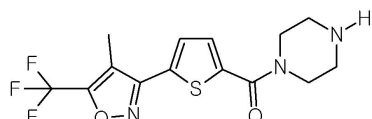
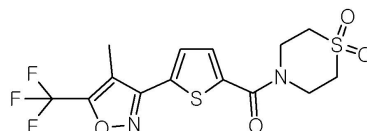
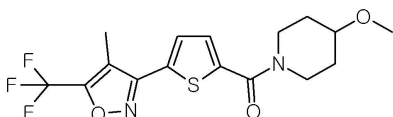
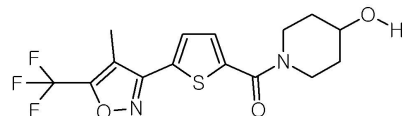
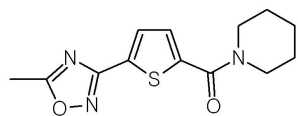
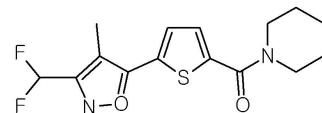
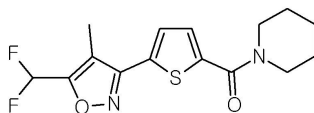
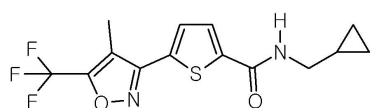
청구항 44

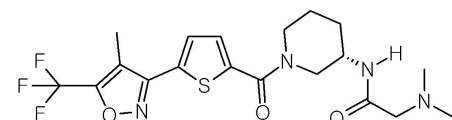
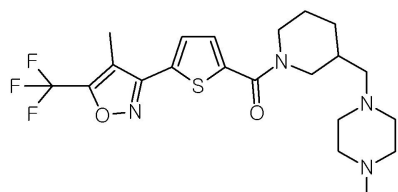
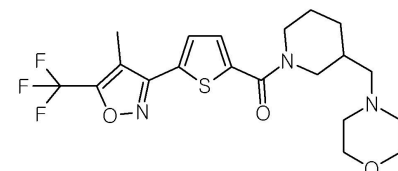
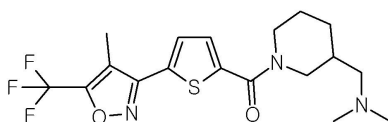
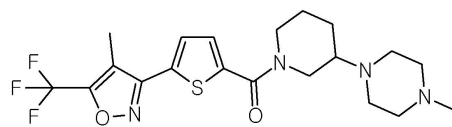
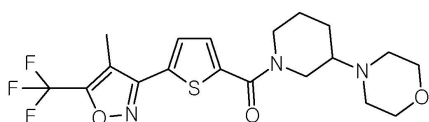
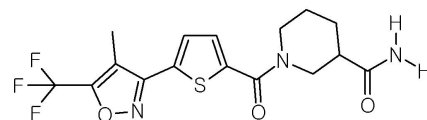
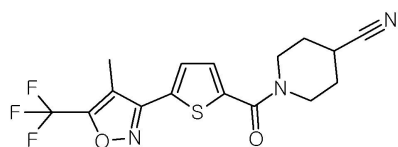
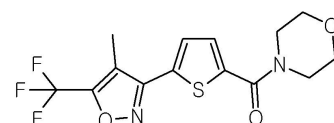
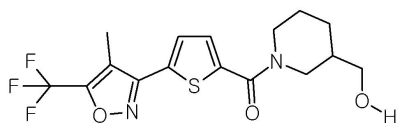
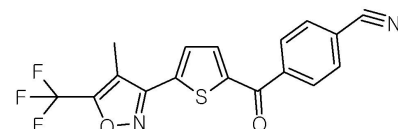
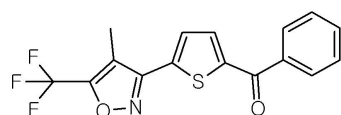
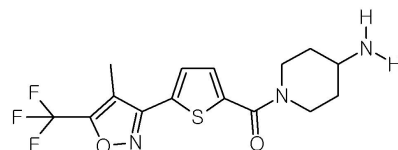
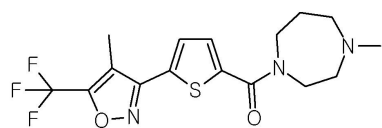
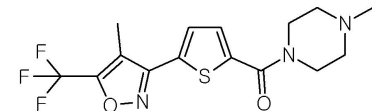
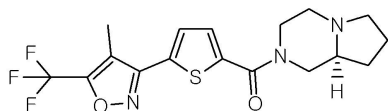
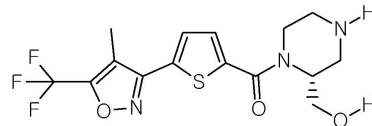
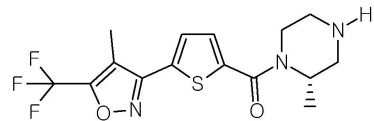
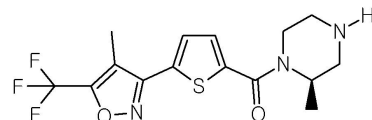
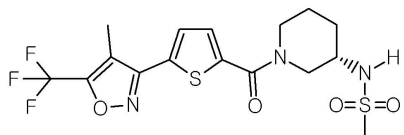
- a) 하나 이상의 보호기를 포함하는 상응하는 화합물을 탈보호시켜 제1항, 제18항, 제28항 및 제31항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물을 제공하는 단계; 및
- b) 상기 화합물로부터 약제학적으로 허용되는 염을 형성시키는 단계를 포함하는, 제1항, 제18항, 제28항 및 제31항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

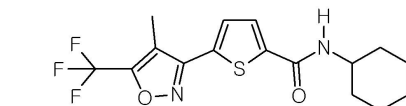
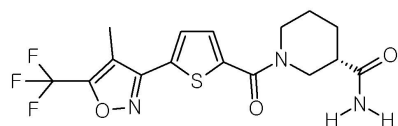
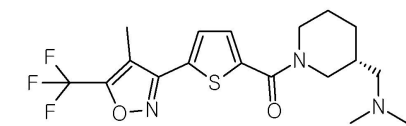
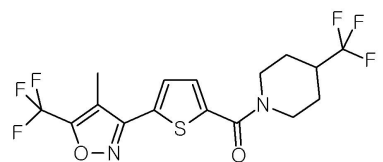
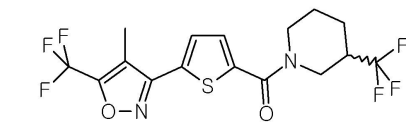
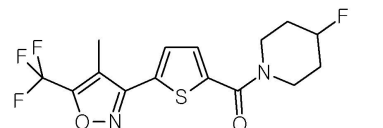
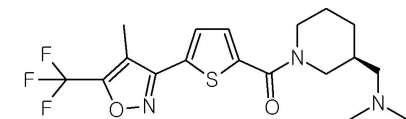
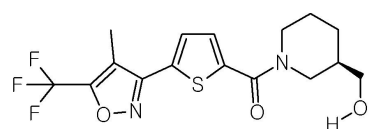
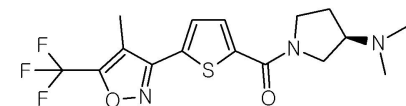
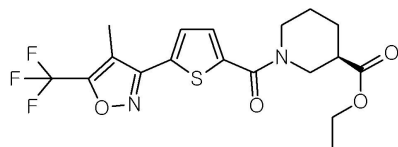
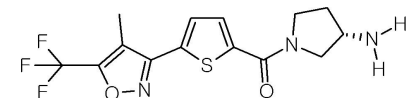
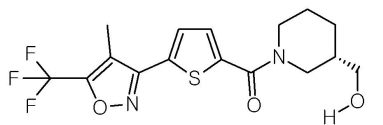
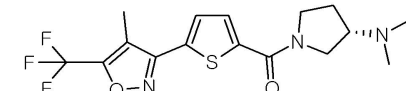
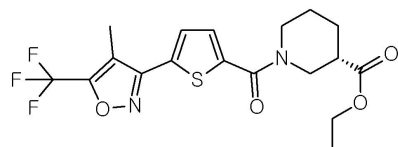
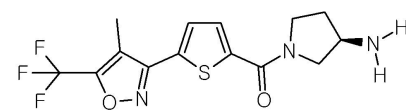
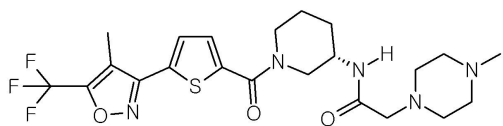
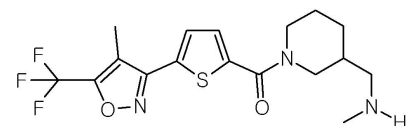
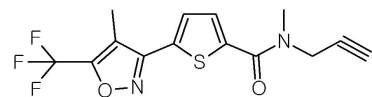
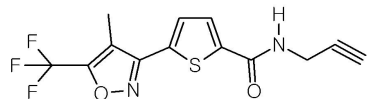
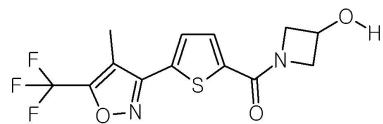
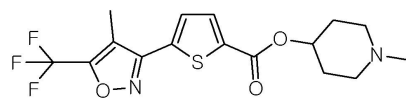
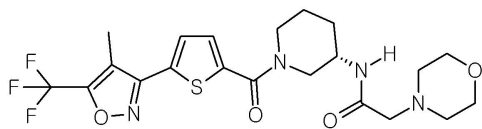
청구항 45

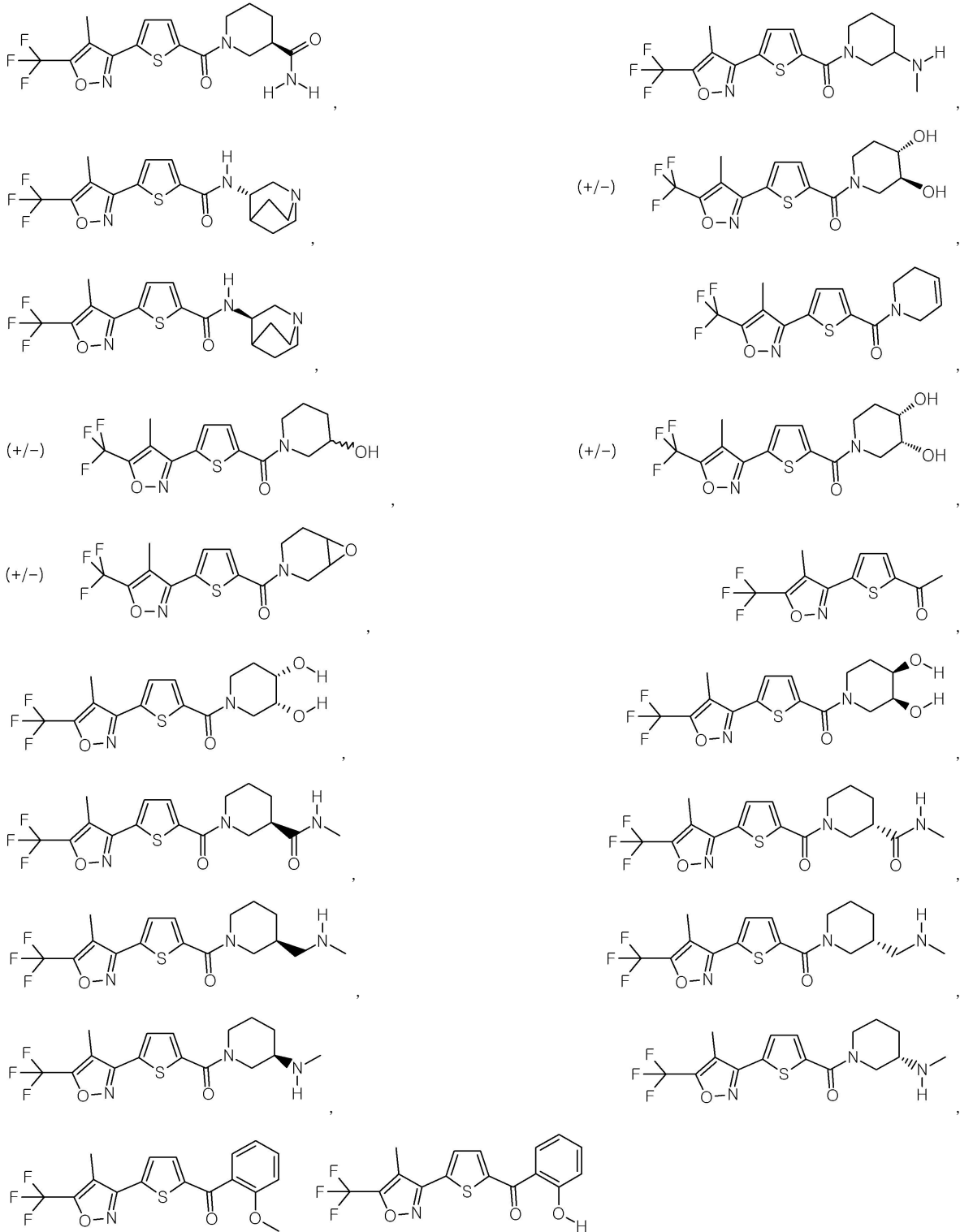
하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량, 및 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는, 정신분열증, 노화-관련 기억력 손상(AAMI), 경증 인지기력 손상(MCI), 섭망, 우울, 치매, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 헌팅턴 질환, 정신 지체, 뇌혈관 질환, 정서 장애, 정신병적 장애, 자폐증, 신경증적 장애, 주의력 결핍 장애(ADD), 경막하혈종, 정상압 수두증, 뇌종양, 두부 외상 또는 뇌 외상의 치료 또는 개선용 약제학적 조성물.











청구항 46

제45항에 있어서, 건강한 동물에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 47

제45항에 있어서, 노년기 동물에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 48

제45항에 있어서, 뇌혈관 질환의 치료 또는 개선용 약제학적 조성물.

청구항 49

제45항에 있어서, 파킨슨 질환의 치료 또는 개선용 약제학적 조성물.

청구항 50

제45항에 있어서, 두부 외상 또는 뇌 외상의 치료 또는 개선용 약제학적 조성물.

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

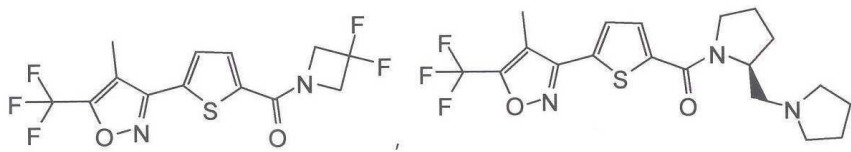
삭제

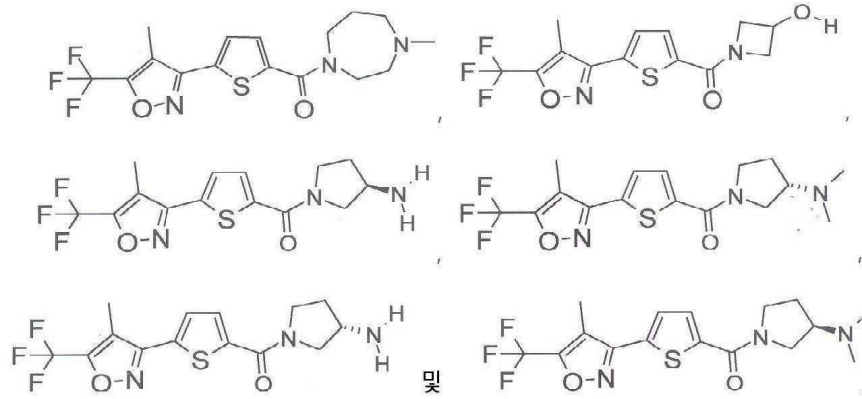
청구항 73

삭제

청구항 74

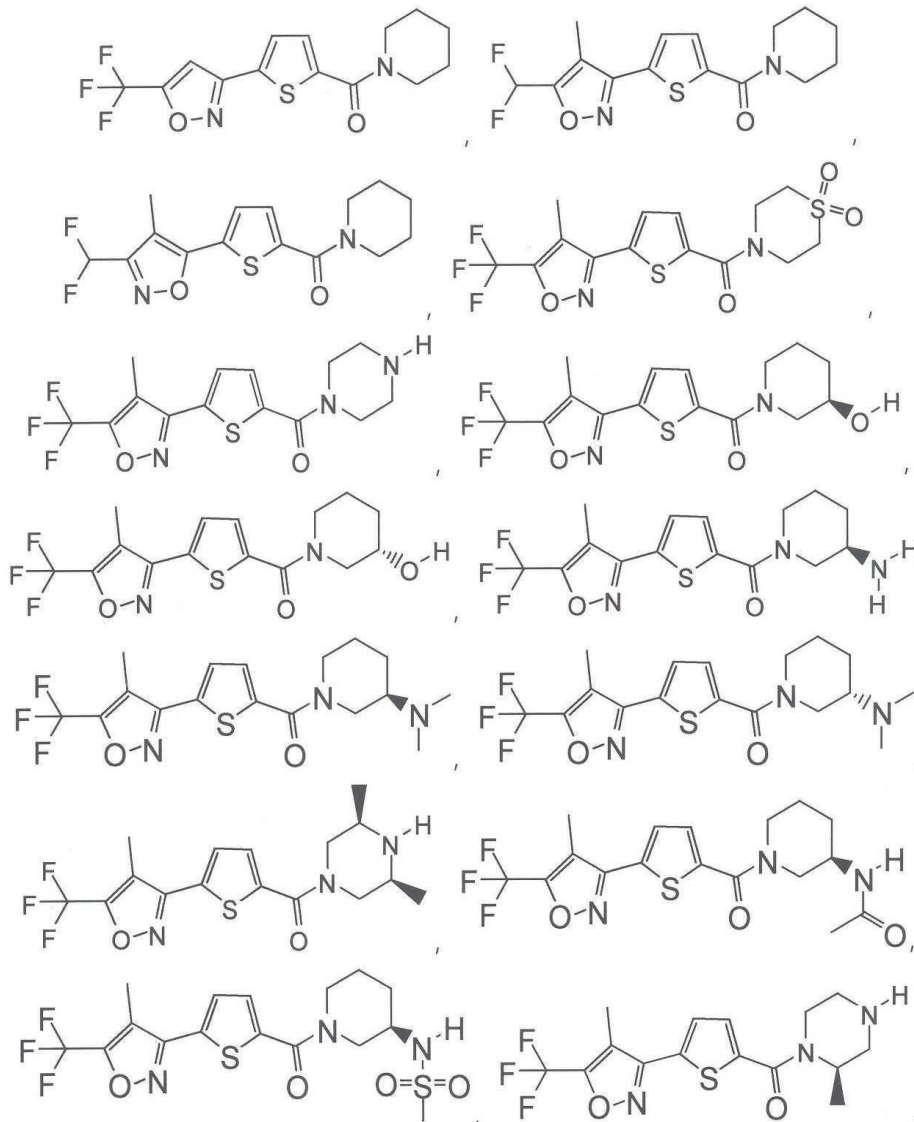
제1항에 있어서, 아래 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

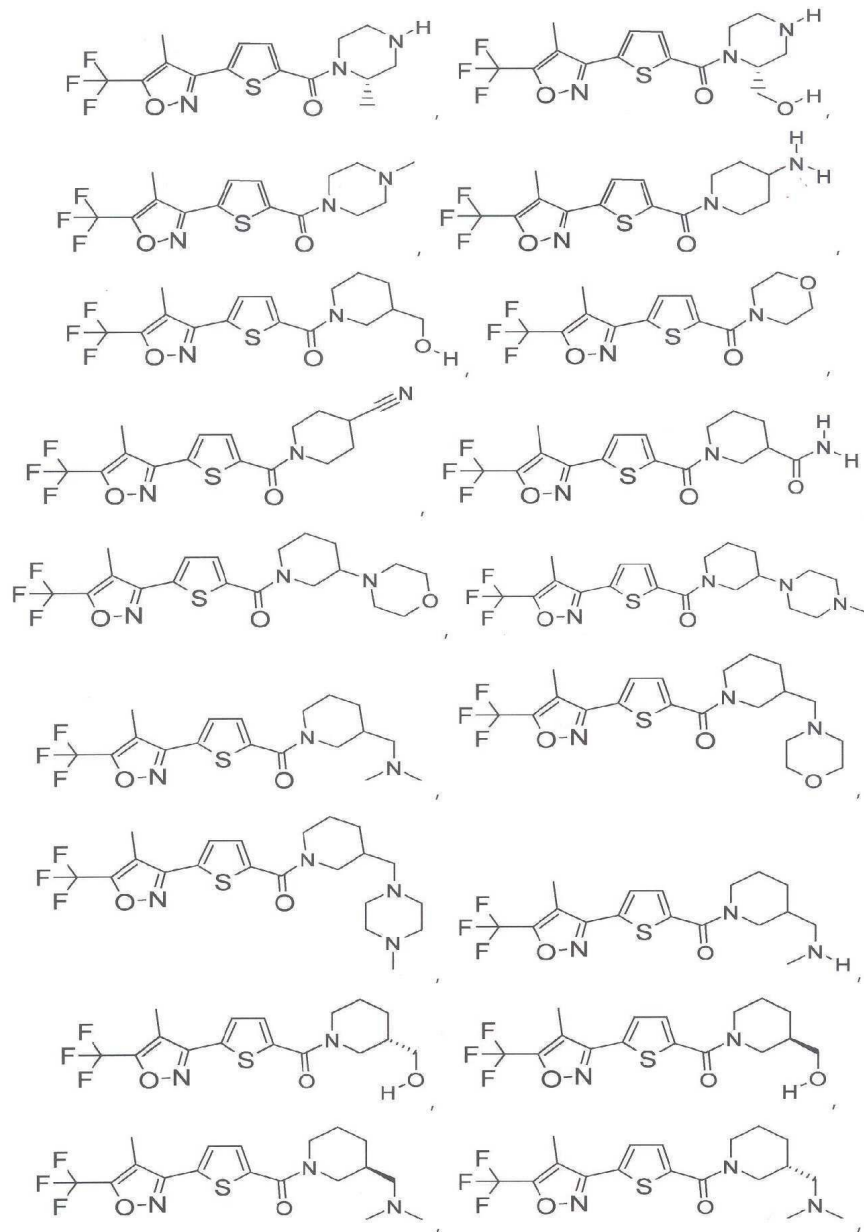


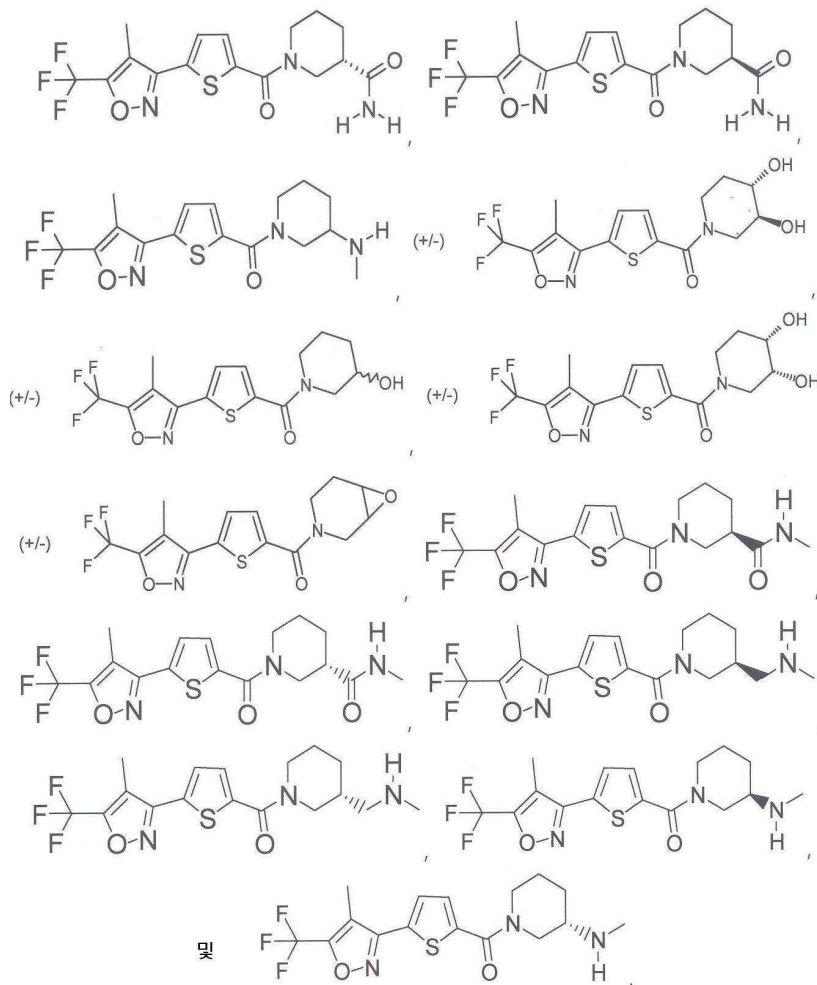


청구항 75

제1항에 있어서, 아래 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

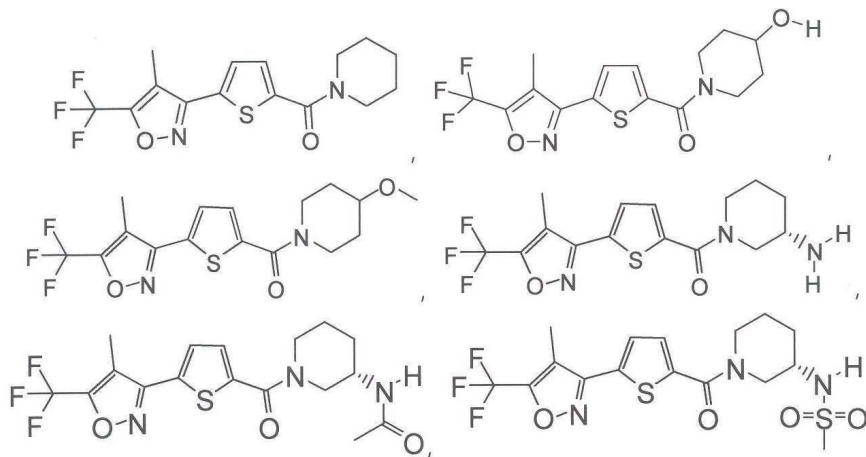


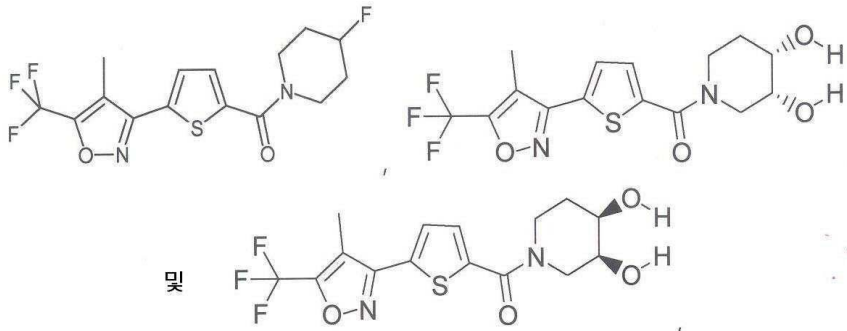




청구항 76

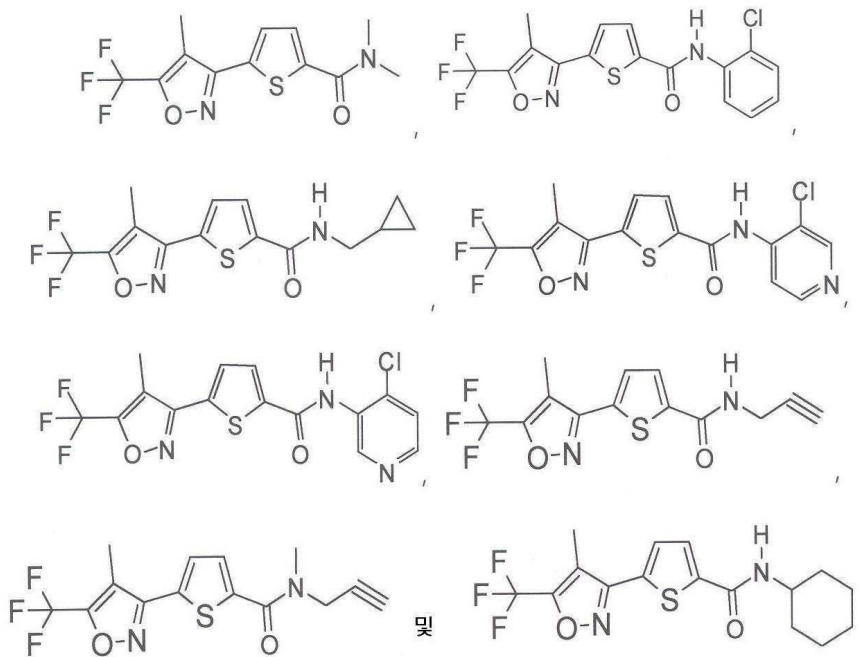
제1항에 있어서, 아래 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.





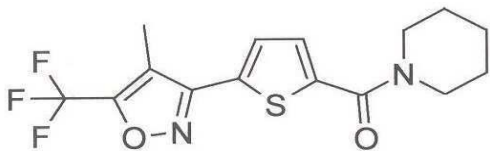
청구항 77

제1항에 있어서, 아래 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



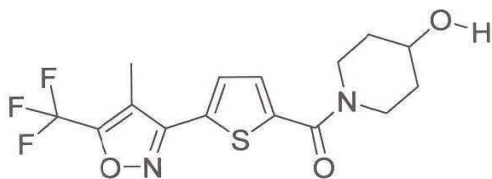
청구항 78

제1항에 있어서, 아래 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



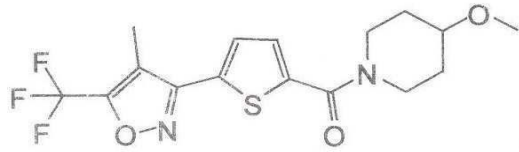
청구항 79

제1항에 있어서, 아래 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



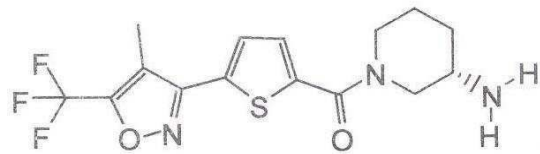
청구항 80

제1항에 있어서, 아래 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



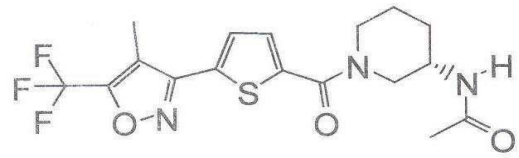
청구항 81

제1항에 있어서, 아래 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



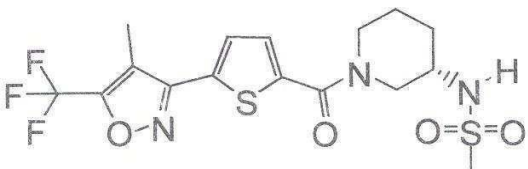
청구항 82

제1항에 있어서, 아래 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



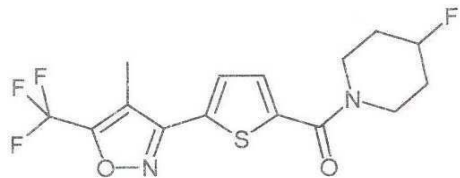
청구항 83

제1항에 있어서, 아래 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



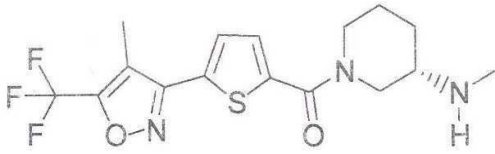
청구항 84

제1항에 있어서, 아래 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



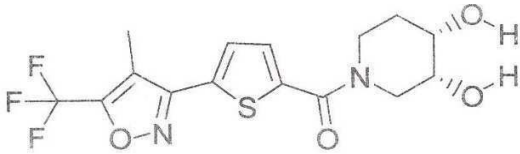
청구항 85

제1항에 있어서, 아래 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



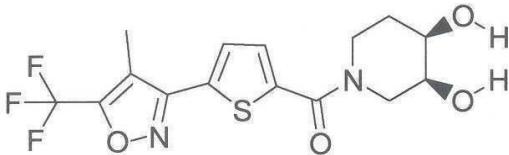
청구항 86

제1항에 있어서, 아래 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



청구항 87

제1항에 있어서, 아래 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

발명의 설명

배경 기술

[0001]

모노아민 옥시다제(MAO, EC 1.4.3.4)는 내인성, 아민성 신경전달물질 및 생체이물 아민 모두의 산화적 탈아민화에 관여하는 플라빈-의존성 대사 효소이다. MAO의 2개의 보고된 아이소형(isoforms)은 MAO-A 및 MAO-B이며,

이들은 2개의 독립된 유전자로부터 발생한다(참조: Bach, et. al., Proc. Natl. Acad. Sci., 1988, 85, 4934-4938). MAO의 2개 형태 모두 신체 전체에서 다양한 양으로 다양한 조직에 분포한다; 인간 뇌에서, MAO-B는 MAO-A보다 많은 정도로 존재한다(참조: Saura, et. al, Neuroscience, 1996, 70, 755-774).

[0002] MAO-A는 세로토닌과 아드레날린에 선택성이 큰 반면, MAO-B는 티라민과 페네틸아민에 대해 선택적이며, 양 아이 소형은 도파민으로 대사된다. 연구를 통해 뇌에서 MAO-B의 활성 수준이 연령 증가에 따라 상승하는 것이 보고되었다(참조: Fowler, et.al., J. Neural Transm., 1980, 49, 1-20). 페록시드 및 부산물로서 알데히드 모두를 생성하는 산화적 탈아민화의 과정이 또한 알츠하이머 질환 및 파킨슨 질환과 같은 질환과 관련된 신경 퇴화를 잠재적으로 가속시키는 뇌에서, 특히 도파민 신경의 산화적 손상 증가와 관련이 있다. MAO-B 활성이 존재하는 수준은 알츠하이머 질환 환자에서 보다 다양이며, 이것이 알츠하이머 환자의 인지 능력 손상 증가와 관련이 있을 수 있음이 또한 보고되었다(참조: Dostert, et.al, Biochem. Pharmacol., 1989, 38, 555-561 ; 및 Emilsson, et.al., Neuroscience Letters, 2002, 326, 56-60). 산화적 스트레스와 신경 손상의 진행 사이의 이러한 관련성은 MAO-B의 억제제 짐작컨데 뇌에서 모노아민의 대사를 방해함으로써 이들 질환 모두의 퇴행성 작용을 최소화시킬 수 있음을 시사한다. 더욱이, 이의 대사 억제제로 인한 도파민 수준의 상대적 증가는 유연성-관련 인지 기능의 하류 조절에 영향을 미칠 수 있으며, 이는 단지 이들 질환의 진행을 방해하는 데 그치는 것이 아닌 회복을 도울 수 있다.

[0003] 신경 질환에 대한 MAO-B 선택적 억제제의 용도가 특정 시간 동안 공지되었다(참조: Bentue-Ferrer, et. al., CNS Drugs, 1996, 6, 217-236). 우울증 치료를 위한 대부분의 초기 MAO 억제제는 MAO-A에 비해 MAO-B에 대해 최소의 선택성을 가진 비가역적 억제제였다. 이는 잠재적인 부작용으로 인해 문제가 있을 수 있으며, 상기 부작용은 심혈관계 사건과 관련된 식이 아민을 효과적으로 대사시키는 비가역적으로 억제된 상기 효소의 후속적 불능("치즈 효과") 및 MAO-B에 의해 대사되는 다른 약물과의 약물-약물 상호작용에 의한 잠재적 부작용 모두가 관련이 있다. 셀레길린 및 라사길린을 포함한 보다 최근 약물은 여전히 비가역적 억제제이긴 하지만 MAO-B에 대해 선택성이 더 크며 부작용 프로파일도 개선되었다(참조: Chen & Swope, J Clin Pharmacol. 2005 45, 878-94). 인지 기능 개선에 유용하고 파킨슨 질환 및 알츠하이머 질환에서 인지기력 퇴화를 치료하는 데 유용한 화합물뿐만 아니라, 정상, 질환에 걸린 및 노화된 대상체에서 인지기력을 일반적으로 개선시킬 수 있는 화합물의 개발이 여전히 요구되고 있다. 바람직하게, 이러한 제제는 현 치료요법에 비해 효능은 높으면서/높거나 부작용은 더 적은 것이다.

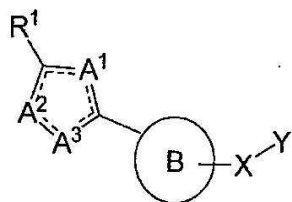
[0004] 발명의 요약

[0005] 본 발명은 예를 들어 동물(예: 인간)의 인지 기능 향상에 유용한 MAO-B 억제 화합물을 제공한다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 MAO 억제 유효량을 동물에 투여하는 것을 포함하는 동물의 하나 이상의 MAO 효소를 억제하는 방법을 제공한다.

[0006] 본 발명의 양태, 측면 및 변형

[0007] 본 기술은 아래의 양태, 측면 및 변형을 제공한다: 한 양태는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 제공한다:

[0008] [화학식 I]



[0009] 상기 식에서,
[0010]

[0011] R¹은 H(수소)이거나, 아릴 및 (C₁-C₆)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 R_n로 임의 치환되고;

- [0012] 각 R_h 는 할로, 시아노, 니트로, $-C(O)OH$, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 시클로알킬, $-(CH_2)_nOH$, (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬 $C(O)-$, (C_1-C_6) 알킬 $OC(O)-$, 및 (C_1-C_6) 알킬 $C(O)O-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0013] A^1 은 N(질소) 또는 CR^2 이고;
- [0014] R^2 가 H(수소), (C_1-C_6) 알킬, 아릴 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, 또는 하나 이상의 할로로 임의 치환된 아릴이고;
- [0015] A^2 및 A^3 이 서로 독립적으로 O(산소) 또는 N(질소)이며, 단, A^2 가 O이면, A^3 가 N이고, A^2 가 N이면, A^3 가 O이고;
- [0016] B는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^3 로 임의 치환되고;
- [0017] X는 $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C(R^4)_2-$, 또는 $-S(O)_z-$ 이고;
- [0018] 각 n은 0, 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;
- [0019] 각 z는 0, 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;
- [0020] Y는 R^4 , $-N(R^4)_2$, $-OR^4$, $-SR^4$, 또는 $-C(R^4)_3$ 이고, 이들 각각은 하나 이상의 R_d 로 임의 치환되고;
- [0021] 각 R^4 는 수소, $-OH$, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_1-C_6) 알카노일, (C_1-C_6) 알콕시카보닐, (C_3-C_8) 시클로알킬, $-(CH_2)_n(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 헤테로아릴, 아릴, 아릴 (C_1-C_6) 알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클 (C_1-C_6) 알킬, 헤테로사이클 (C_1-C_6) 알카노일 및 NR_aR_b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, Y가 $-N(R^4)_2$ 이면, 2개의 R^4 기는 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고 이들 각각은 O(산소), $S(O)_z$, 및 NR_c 로 이루어진 하나 이상의 추가적 헤테로원자 그룹을 임의로 포함하고, 여기서 각 고리 시스템은 하나 이상의 R_d 로 임의 치환되고;
- [0022] 각 R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이거나, R_a 및 R_b 는 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고, 이들 각각은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬 기로 임의 치환되고;
- [0023] 각 R_c 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴, 헤테로아릴, (C_1-C_6) 알킬설포닐, 아릴설포닐, (C_1-C_6) 알킬 $C(O)-$, 아릴 $C(O)-$, 히드록시 (C_1-C_6) 알킬, 알콕시 (C_1-C_6) 알킬, 헤테로사이클, (C_1-C_6) 알킬 $OC(O)-$, (C_1-C_6) 알킬아미노카보닐, 및 아릴아미노카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0024] 각 R_d 는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, $R_fR_gN(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_nNR_fR_g$, $-C(O)NR_fR_g$, $-NR_cC(O)R_g$, 아릴 $C(O)NR_fR_g$, $-C(O)OH$, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 시클로알킬, $-(CH_2)_nOH$, (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬 $C(O)-$, (C_1-C_6) 알킬 $OC(O)-$, (C_1-C_6) 알킬 $C(O)O-$, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로사이클 (C_1-C_6) 알킬, 아릴 (C_1-C_6) 알킬, $-NR_cS(O)_z(C_1-C_6)$ 알킬, $-NR_cS(O)_z$ 아릴, $-NR_cC(O)NR_fR_g$, $-NR_cC(O)OR_f$, 또는 $-OC(O)NR_fR_g$ 이고;
- [0025] 각 R_e 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0026] 각 R_f 및 R_g 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, R_f 및 R_g 는 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고 이들 각각은 O(산소), $S(O)_z$, 및 NR_c 로부터 선택된 하나 이상의 추가적 헤테로원자 기를 임의로 포함하고, 여기서, 각 고리 시스템은 하나 이상의 R_d 로 임의 치환되고;
- [0027] 각 R_h 는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, $R_iR_jN(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_nNR_iR_j$, $-C(O)NR_iR_j$, $-NR_cC(O)R_j$, 아릴 $C(O)NR_iR_j$, $-C(O)OH$, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 시클로알킬, $-(CH_2)_nOH$, (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬

C(O)-, (C₁-C₆)알킬OC(O)-, (C₁-C₆)알킬C(O)O-, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로사이클(C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, -NR_kS(O)_z(C₁-C₆)알킬, -NR_kS(O)_z아릴, -NR_kC(O)NR_iR_j, -NR_kC(O)OR_i, 또는 -OC(O)NR_iR_j이고;

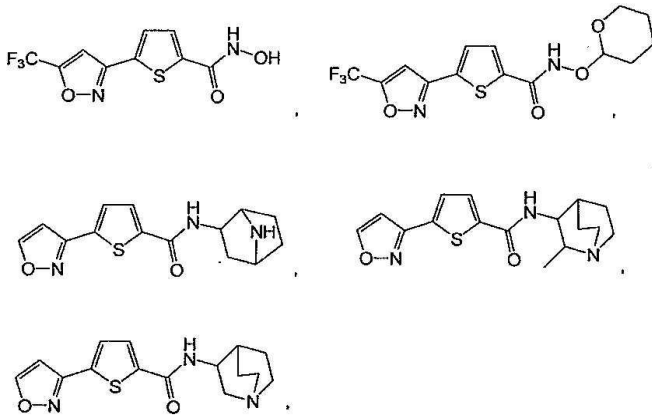
[0028] 각 R_k가 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0029] 각 R_i 및 R_j가 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

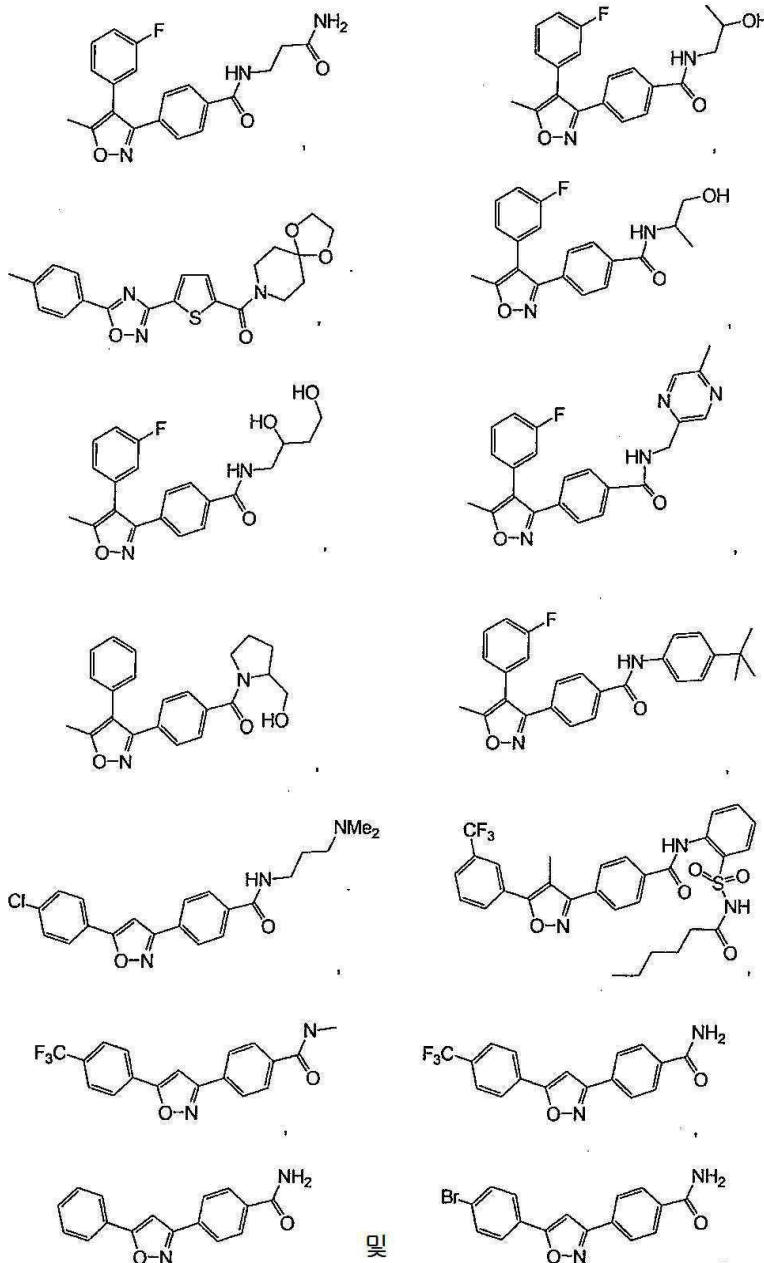
[0030] 각 R³이 (C₁-C₆)알킬, -NR_iR_j, -C(O)NR_iR_j, 또는 아릴(C₁-C₆)알킬이고; 및

[0031] 점선은 A¹, A² 및 A³을 포함하는 고리가 헤테로방향족인 임의의 이중 결합을 나타내며;

[0032] 단, 화학식 I의 화합물이 아래 그룹으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것은 아니다:



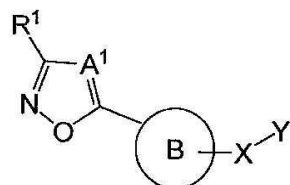
[0033]



[0034]

[0035]

다른 양태는 아래 화학식의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 포함한다:



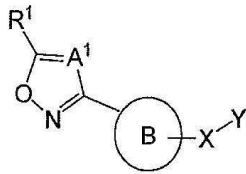
[0036]

[0037]

상기 식에서, 변수는 화학식 I의 화합물에서의 정의에 따라 정의된다. 다른 양태는 화학식 I의 화합물(여기서, R³은 독립적으로 (C₁-C₆)알킬 또는 아릴(C₁-C₆)알킬일 수 있다)을 포함한다. 다른 양태는 화학식 I의 화합물(여기서, 각 R_n는 할로, 시아노, 니트로, -OH 또는 (C₁-C₆)알킬일 수 있다)을 포함한다. 특정 양태에서, R_n는 플루

오로일 수 있다.

[0038] 다른 양태는 아래 화학식의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 포함한다:



[0039]

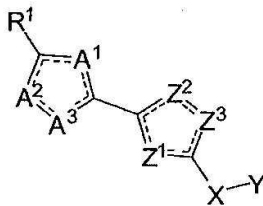
[0040] 상기 식에서, 변수는 화학식 I의 화합물에서의 정의에 따라 정의된다.

[0041] 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하되, 단, B가 5원 환이고 Y가 $-N(R^4)_2$ 이면, R^4 는 각각 (C₁-C₆)알킬로 임의 치환된 7-아자바이시클로[2.2.1]헵탄 또는 1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄이 아니다. 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하되, 단 B가 5원 환이면 R^3 은 $-C(O)NR_iR_j$ 이 아니다.

[0042] 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하되, 단, B가 티오펜이고 R^3 으로 치환되지 않고, X가 $-C(=O)-$ 이고, Y가 $-N(R^4)_2$ 이고, 하나의 R^4 가 H이면, 나머지 R^4 는 $-OH$ 가 아니고; B가 티오펜이고 R^3 으로 치환되지 않고, X가 $-C(=O)-$ 이면, Y가 $-OH$ 가 아니거나 $-O(C_1-C_6)$ 알킬이 아니다.

[0043] 다른 양태는 화학식 Ia를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 포함한다:

[0044] [화학식 Ia]



[0045]

[0046] 상기 식에서,

[0047] Z^1 , Z^2 및 Z^3 은 각각 독립적으로 O(산소), N(질소), S(황), 또는 CR^5 이고, 단, Z^1 , Z^2 및 Z^3 중 적어도 어느 하나가 CR^5 는 아니며;

[0048] 각 R^5 은 독립적으로 H(수소), (C₁-C₆)알킬, $-NR_iR_j$, $-C(O)NR_iR_j$, 또는 아릴(C₁-C₆)알킬이고;

[0049] 각 R_i 및 R_j 는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고, 이들 각각은 O(산소), S(O)_z 및 NR_c로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적 헤테로원자기를 임의로 포함하고, 여기서 각 고리 시스템은 하나 이상의 R_q로 임의 치환되고;

[0050] 각 R_q는 독립적으로 할로, 하이드록시, 시아노, 니트로, 옥소, COOH, $-NR_iR_j$, $R_iR_jN(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_nNR_iR_j$, $-C(O)NR_iR_j$, $-NR_kC(O)R_j$, 아릴C(O)NR_iR_j, $-C(O)OH$, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, $-(CH_2)_nOH$, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬C(O)-, (C₁-C₆)알킬OC(O)-, (C₁-C₆)알킬C(O)O-, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로사이클(C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, $-NR_kS(O)_z(C_1-C_6)$ 알킬, $-NR_kS(O)_z$ 아릴, $-NR_kC(O)NR_iR_j$, $-NR_kC(O)OR_i$, 또는 $-OC(O)NR_iR_j$ 이고;

[0051] 각 R_c는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴, 헤테로아릴, (C₁-C₆)알킬설폰닐, 아릴설폰닐, (C₁-C₆)알킬C(O)-,

아릴C(O)-, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 알콕시(C₁-C₆)알킬, 헤테로사이클, (C₁-C₆)알킬OC(O)-, (C₁-C₆)알킬아미노카보닐, 및 아릴아미노카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0052] 각 n이 0, 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

[0053] 각 z가 0, 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

[0054] 각 R_k가 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0055] 각 R_i 및 R_j가 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0056] R¹, A¹, A², A³, X 및 Y는 화학식 I의 화합물의 정의에 따라 정의되고;

[0057] 점선은 임의적인 이중 결합을 나타내며, 여기서 Z¹, Z² 및 Z³을 포함하는 고리는 헤테로방향족이다.

[0058] 특정 양태에서, Z¹은 O(산소), N(질소) 또는 S(황)일 수 있다. 특정 양태에서, Z²는 O(산소), N(질소) S(황) 또는 CR⁵일 수 있다. 특정 양태에서, Z³은 O(산소), N(질소), S(황) 또는 CR⁵일 수 있다.

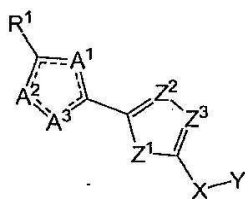
[0059] 다른 양태는 화학식 Ia의 화합물을 포함하되, 단, Z¹이 O(산소), N(질소) 또는 S(황)이고, Y가 -N(R⁴)₂이면, R⁴는 각각 (C₁-C₆)알킬로 임의 치환된, 7-아자바이시클로[2.2.1]헵탄 또는 1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄이 아니다. 다른 양태는 화학식 Ia의 화합물을 포함하되, 단, Z¹이 S(황)이면, Z³은 CR⁵(여기서, R⁵는 -C(O)NR_iR_j이다)가 아니다.

[0060] 다른 양태는 화학식 Ia의 화합물을 포함하며, 여기서 Z¹이 S(황)이다. 다른 양태는 화학식 Ia의 화합물을 포함하며, 여기서 X는 -C(=O)이다. 다른 양태는 화학식 Ia의 화합물을 포함하며, 여기서 각 R_n는 할로, 시아노, 니트로, -OH 또는 (C₁-C₆)알킬일 수 있다. 특정 양태에서, R_n는 플루오로일 수 있다.

[0061] 다른 양태는 화학식 Ia의 화합물을 포함하되, 단, Z¹이 S(황)이고, Z² 및 Z³이 모두 CR⁵(여기서, 각 R⁵는 H(수소)이다)이고, X가 -C(=O)-이고, Y가 -N(R⁴)₂이고, 하나의 R⁴가 수소이면, 다른 R⁴는 -OH가 아니고; Z¹이 S(황)이고, Z² 및 Z³이 모두 CR⁵(여기서, 각 R⁵는 H(수소)이다)이고, X가 -C(=O)-이면, Y가 -OH 또는 -O(C₁-C₆)알킬이 아니다. 다른 양태는 화학식 Ia의 화합물을 포함하되, 단, Z¹이 S(황)이고, Z²이 CR⁵(여기서, R⁵는 H(수소)이다)이고, X가 -C(=O)-이고, Y가 -N(R⁴)₂이고, 하나의 R⁴가 수소이면, 다른 R⁴는 -OH가 아니고; Z¹이 S(황)이고, Z²가 CR⁵(여기서, R⁵는 H(수소)이다)이고, X가 -C(=O)-이면, Y가 -OH 또는 -O(C₁-C₆)알킬이 아니다. 다른 양태는 화학식 Ia의 화합물을 포함하되, 단, Z¹이 S(황)이고, Z³이 CR⁵(여기서, R⁵는 H(수소)이다)이고, X가 -C(=O)-이고, Y가 -N(R⁴)₂이고, 하나의 R⁴가 수소이면, 다른 R⁴는 -OH가 아니고; Z¹이 S(황)이고, Z³이 CR⁵(여기서, R⁵는 H(수소)이다)이고, X가 -C(=O)-이면, Y가 -OH 또는 -O(C₁-C₆)알킬이 아니다.

[0062] 다른 양태는 화학식 Ia의 화합물을 포함하며, 여기서 Y는 -N(R⁴)₂이다. 특정 양태에서, -N(R⁴)₂는 하나 이상의 R_d로 임의 치환된 피페리디닐이다.

[0063] 다른 양태는 아래 화학식을 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 포함한다:



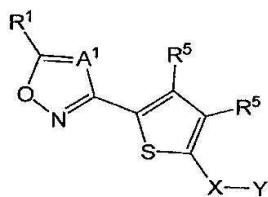
[0064]

상기 식에서, 각 변수는 화학식 Ia의 화합물에서의 정의에 따른다.

[0065]

다른 양태는 아래 화학식을 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 포함한다:

[0066]



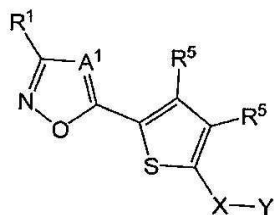
[0067]

상기 식에서, 각 변수는 화학식 Ia의 화합물에서의 정의에 따른다.

[0068]

다른 양태는 아래 화학식을 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 포함한다:

[0069]



[0070]

상기 식에서, 각 변수는 화학식 Ia의 화합물에서의 정의에 따른다.

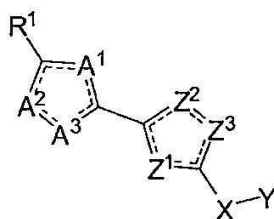
[0071]

다른 양태는 화학식 IIa를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 포함한다:

[0072]

[화학식 IIa]

[0073]



[0074]

상기 식에서,

[0075]

R¹은 H(수소)이거나, 하나 이상의 R_h로 각각 임의 치환된, 아릴 및 (C₁-C₆)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0076]

각 R_h는 할로, 시아노, 니트로, -C(O)OH, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, -(CH₂)_nOH, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬C(O)-, (C₁-C₆)알킬OC(O)-, 및 (C₁-C₆)알킬C(O)O-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0077]

A¹은 N(질소) 또는 CR²이고;

[0078]

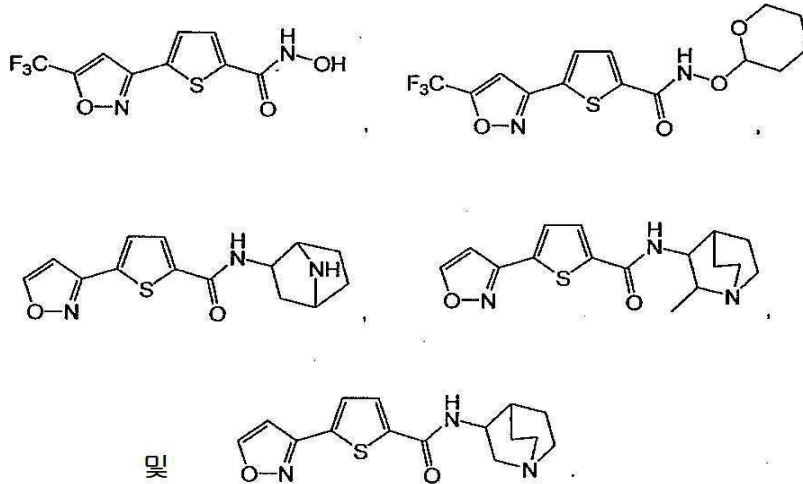
- [0079] R^2 는 H(수소), (C_1-C_6) 알킬, 아릴(C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, 또는 하나 이상의 할로로 임의 치환된 아릴이고;
- [0080] A^2 및 A^3 은 각각 독립적으로 O(산소) 또는 N(질소)이되, 단, A^2 가 O이면, A^3 가 N이고, A^2 가 N이면, A^3 이 O이고;
- [0081] Z^1 , Z^2 및 Z^3 은 각각 독립적으로 O(산소), N(질소), S(황) 또는 CR^5 이고, 단, Z^1 , Z^2 및 Z^3 중 적어도 어느 하나는 CR^5 이 아니고;
- [0082] 각 R^5 는 독립적으로 H(수소), (C_1-C_6) 알킬, $-NR_iR_j$, $-C(O)NR_iR_j$, 또는 아릴(C_1-C_6)알킬이고;
- [0083] X가 $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C(R^4)_2-$, 또는 $-S(O)_z-$ 이고;
- [0084] 각 n은 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택된 정수이고;
- [0085] 각 z는 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택된 정수이고;
- [0086] Y는 하나 이상의 R_d 로 임의 치환된 $-N(R^4)_2$ 이고;
- [0087] 각 R^4 는 수소, $-OH$, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_1-C_6) 알카노일, (C_1-C_6) 알콕시카보닐, (C_3-C_8) 시클로알킬, $-(CH_2)_n(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 헤테로아릴, 아릴, 아릴(C_1-C_6)알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클(C_1-C_6)알킬, 헤테로사이클(C_1-C_6)알카노일 및 NR_aR_b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 2개의 R^4 기는 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고 이들 각각은 O(산소), $S(O)_z$ 및 NR_c 로부터 선택된 하나 이상의 추가적 헤테로원자 그룹을 임의로 포함하고, 여기서 각 고리 시스템은 하나 이상의 R_d 로 임의 치환되고;
- [0088] 각 R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이거나, R_a 및 R_b 는 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고, 이들 각각은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬 기로 임의 치환되고;
- [0089] 각 R_c 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴, 헤테로아릴, (C_1-C_6) 알킬설포닐, 아릴설포닐, (C_1-C_6) 알킬C(O)-, 아릴C(O)-, 히드록시(C_1-C_6)알킬, 알콕시(C_1-C_6)알킬, 헤테로사이클, (C_1-C_6) 알킬OC(O)-, (C_1-C_6) 알킬아미노카보닐, 및 아릴아미노카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0090] 각 R_d 는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, $R_fR_gN(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_nNR_fR_g$, $-C(O)NR_fR_g$, $-NR_eC(O)R_g$, 아릴C(O)NR_fR_g, $-C(O)OH$, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 시클로알킬, $-(CH_2)_nOH$, (C_1-C_6) 알콕시, 할로(C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6) 알킬C(O)-, (C_1-C_6) 알킬OC(O)-, (C_1-C_6) 알킬C(O)O-, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로사이클(C_1-C_6)알킬, 아릴(C_1-C_6)알킬, $-NR_eS(O)_z(C_1-C_6)$ 알킬, $-NR_eS(O)_z$ 아릴, $-NR_eC(O)NR_fR_g$, $-NR_eC(O)OR_f$ 또는 $-OC(O)NR_fR_g$ 이고;
- [0091] 각 R_e 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0092] 각 R_f 및 R_g 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, R_f 및 R_g 는 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고 이들 각각은 O(산소), $S(O)_z$, 및 NR_c 로부터 선택된 하나 이상의 추가적 헤테로원자 기를 임의로 포함하고, 여기서, 각 고리 시스템은 하나 이상의 R_d 로 임의 치환되고;
- [0093] 각 R_i 는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, $R_jR_kN(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_nNR_jR_k$, $-C(O)NR_jR_k$, $-NR_kC(O)R_j$, 아릴C(O)NR_jR_k, $-C(O)OH$, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 시클로알킬, $-(CH_2)_nOH$, (C_1-C_6) 알콕시, 할로(C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6) 알킬C(O)-, (C_1-C_6) 알킬OC(O)-, (C_1-C_6) 알킬C(O)O-, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로사이클(C_1-C_6)알킬, 아릴(C_1-C_6)알킬, $-NR_kS(O)_z(C_1-C_6)$ 알킬, $-NR_kS(O)_z$ 아릴, $-NR_kC(O)NR_jR_k$, $-NR_kC(O)OR_j$, 또는 $-OC(O)NR_jR_k$ 이고;

[0094] 각 R_k가 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0095] 각 R_i 및 R_j가 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0096] 점선은 A¹, A² 및 A³을 포함하는 고리가 헤테로방향족이고, Z¹, Z² 및 Z³을 포함하는 고리가 헤테로방향족인 임의의 이중 결합을 나타내며;

[0097] 단, 화학식 IIa의 화합물이 아래 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것은 아니다:

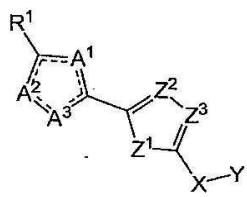


[0098]

[0099] 특정 양태에서, Z¹은 O(산소), N(질소) 또는 S(황)일 수 있다. 특정 양태에서, Z²는 O(산소), N(질소), S(황) 또는 CR⁵일 수 있다. 특정 양태에서, Z³은 O(산소), N(질소), S(황) 또는 CR⁵일 수 있다. 일반적 양태에서, Z¹은 S(황)일 수 있고, Z²는 CR⁵일 수 있고, Z³는 CR⁵일 수 있다.

[0100] 다른 양태는 화학식 IIa의 화합물을 포함하되, 단, Z¹이 O(산소), N(질소) 또는 S(황)이면, R⁴는 각각 (C₁-C₆)알킬로 임의 치환된, 7-아자바이시클로[2.2.1]헵탄 또는 1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄이 아니다. 다른 양태는 화학식 IIa의 화합물을 포함하되, 단, Z³은 CR⁵(여기서, R⁵는 -C(O)NR_iR_j이다)가 아니다. 다른 양태는 화학식 IIa의 화합물을 포함하며, 단, Z¹이 S(황)이고, Z² 및 Z³이 모두 CR⁵(여기서, 각 R⁵는 H이다)이고, X가 -C(=O)-이고, Y가 -N(R⁴)₂이고, 하나의 R⁴가 수소이면, 다른 R⁴는 -OH가 아니고; Z¹이 S(황)이고, Z² 및 Z³이 모두 CR⁵(여기서, 각 R⁵는 H(수소)이다)이고, X가 -C(=O)-이면, Y가 -OH 또는 -O(C₁-C₆)알킬이 아니다. 다른 양태는 화학식 IIa의 화합물을 포함하며, 여기서 -N(R⁴)₂는 하나 이상의 R₄로 임의 치환된 피페리딘이다. 다른 양태는 각 R_h가 할로, 시아노, 니트로, -OH 또는 (C₁-C₆)알킬일 수 있는 화학식 IIa의 화합물을 포함한다. 특정 양태에서, R_h가 플루오로일 수 있다.

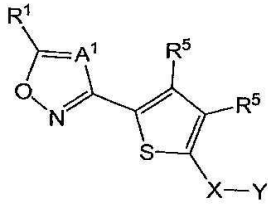
[0101] 다른 양태는 아래 화학식을 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 포함한다:



[0102]

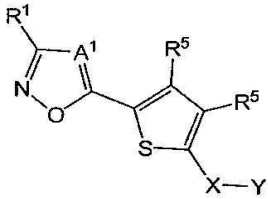
[0103] 상기 식에서, 각 변수는 화학식 IIa의 화합물에서의 정의에 따른다.

[0104] 다른 양태는 아래 화학식을 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 포함한다:



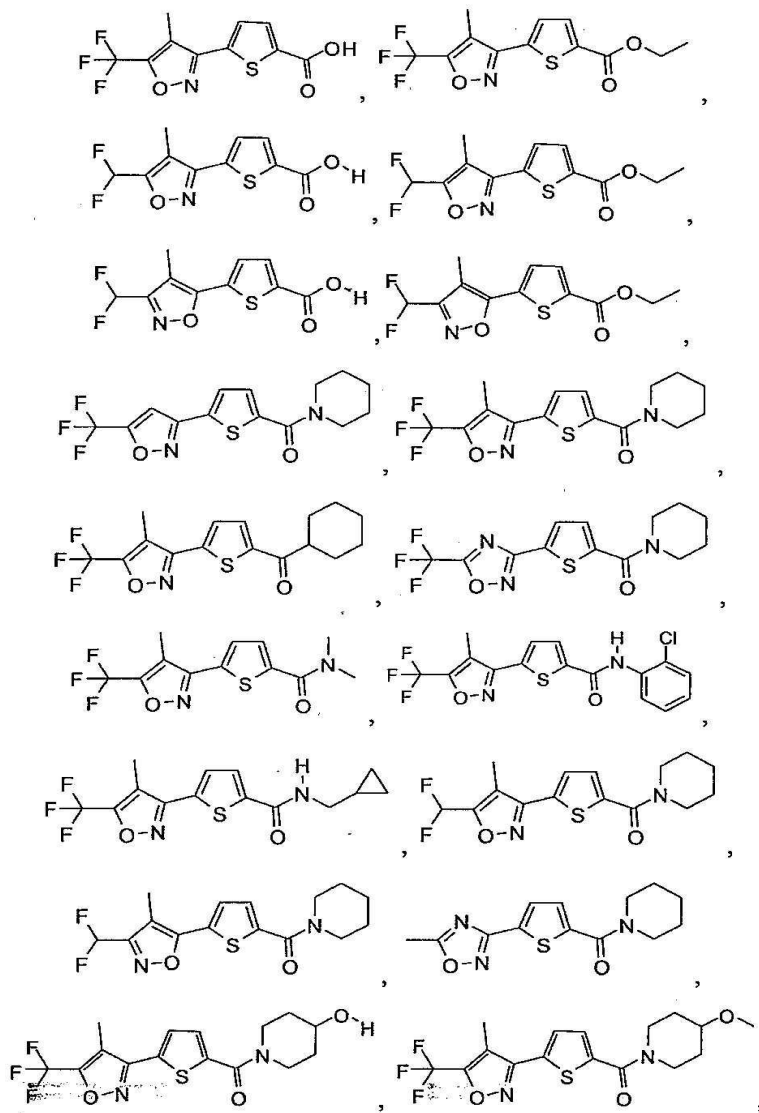
[0105] 상기 식에서, 각 변수는 화학식 IIa의 화합물에서의 정의에 따른다.
 [0106]

[0107] 다른 양태는 아래 화학식을 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 포함한다:

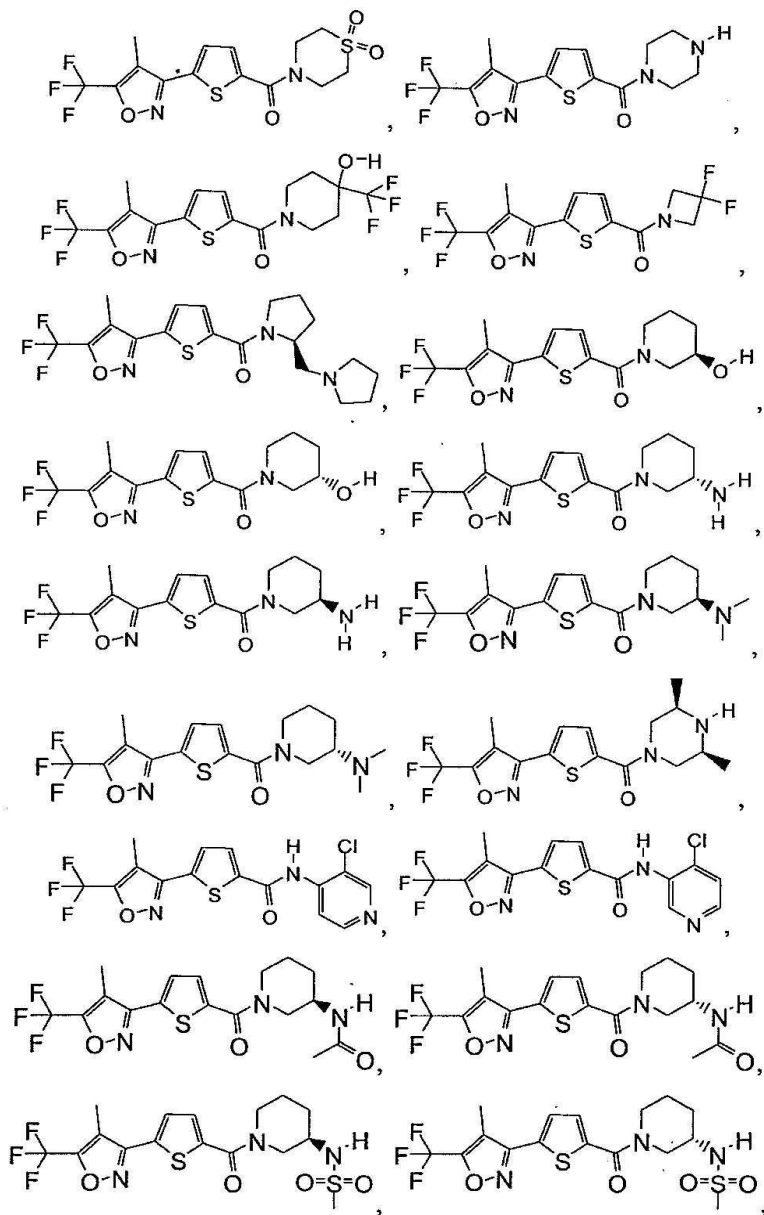


[0108] 상기 식에서, 각 변수는 화학식 IIa의 화합물에서의 정의에 따른다.
 [0109]

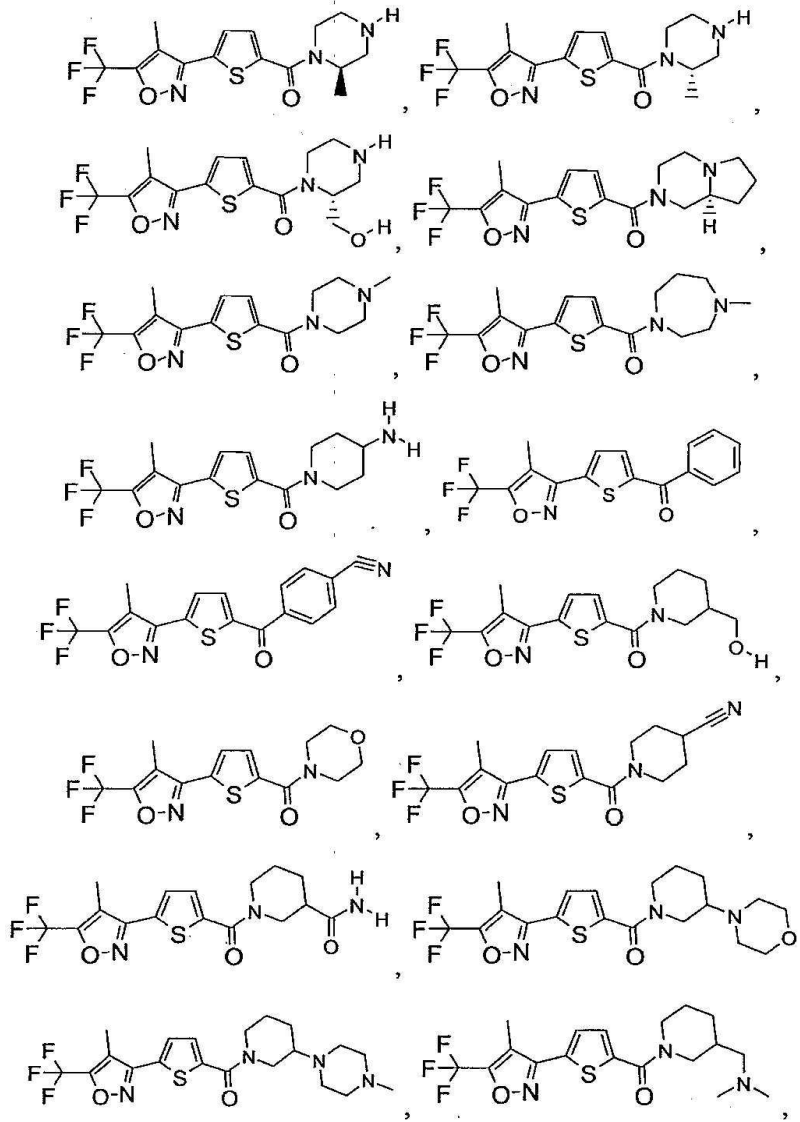
[0110] 다른 양태는 아래 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 IIa의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 포함한다:



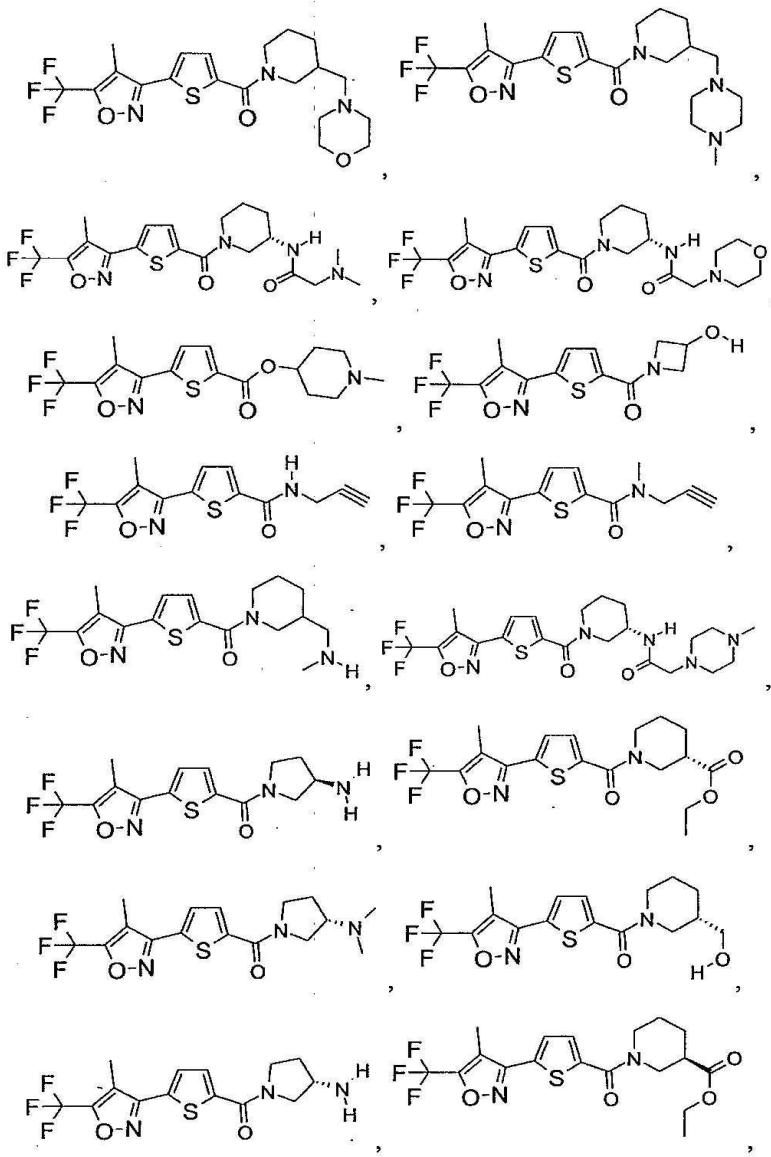
[0111]



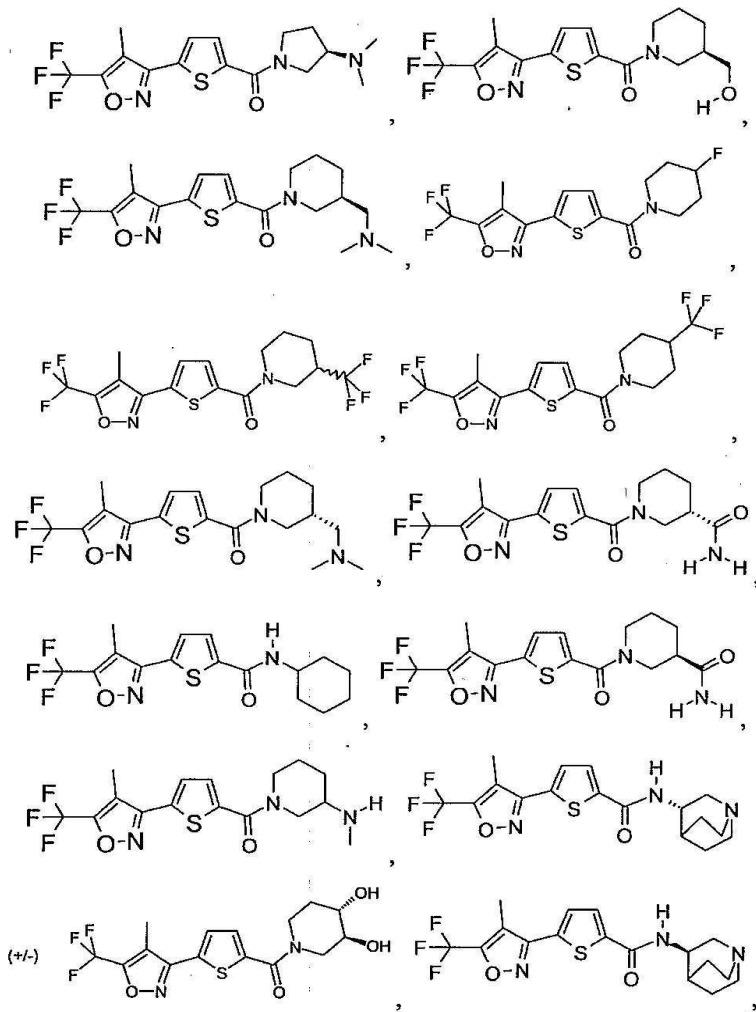
[0112]



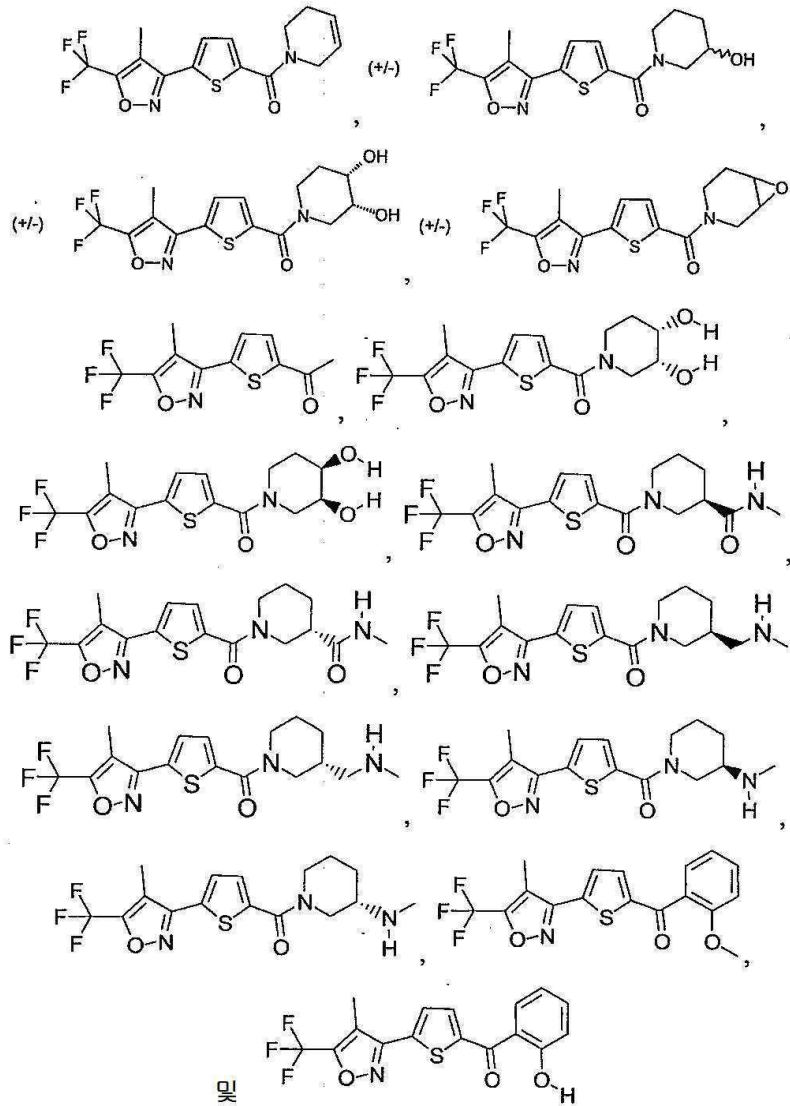
[0113]



[0114]



[0115]



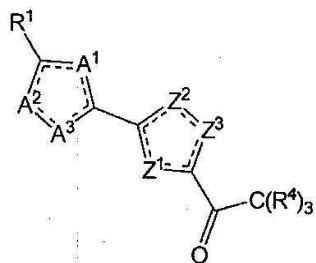
[0116]

[0117]

다른 양태는 화학식 Id를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 포함한다:

[0118]

[화학식 Id]



[0119]

[0120]

상기 식에서,

[0121]

R¹은 H(수소)이거나, 아릴 및 (C₁-C₆)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 R_n로 임의 치환되고;

[0122]

각 R_n는 할로, 시아노, 니트로, -C(O)OH, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, -(CH₂)_nOH, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-

C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬C(O)-, (C₁-C₆)알킬OC(O)-, 및 (C₁-C₆)알킬C(O)O-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0123] A¹은 N(질소) 또는 CR²이고;

[0124] R²가 H(수소), (C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, 또는 하나 이상의 할로로 임의 치환된 아릴이고;

[0125] A² 및 A³이 각각 독립적으로 O(산소) 또는 N(질소)이며, 단, A²가 O이면, A³가 N이고, A²가 N이면, A³가 O이고;

[0126] Z¹, Z² 및 Z³은 각각 독립적으로 O(산소), N(질소), S(황), 또는 CR⁵이고, 단, Z¹, Z² 및 Z³ 중 적어도 어느 하나가 CR⁵는 아니며;

[0127] Z²는 O(산소), N(질소), S(황) 또는 CR⁵이고;

[0128] Z³은 O(산소), N(질소), S(황) 또는 CR⁵이고;

[0129] 각 R⁵은 독립적으로 H(수소), (C₁-C₆)알킬, -NR_iR_j, -C(O)NR_iR_j, 또는 아릴(C₁-C₆)알킬이고;

[0130] 각 R⁴는 수소, -OH, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₁-C₆)알카노일, (C₁-C₆)알콕시카보닐, (C₃-C₈)시클로알킬, -(CH₂)_n(C₃-C₈)시클로알킬, 헤테로아릴, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클(C₁-C₆)알킬, 헤테로사이클(C₁-C₆)알카노일 및 NR_aR_b로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 이들 각각은 하나 이상의 R_d로 임의 치환되고;

[0131] 각 R_a 및 R_b는 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이거나, R_a 및 R_b는 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고, 이들 각각은 하나 이상의 C₁-C₆알킬 기로 임의 치환되고;

[0132] 각 R_d는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, R_fR_gN(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_nNR_fR_g, -C(O)NR_fR_g, -NR_cC(O)R_g, 아릴 C(O)NR_fR_g, -C(O)OH, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, -(CH₂)_nOH, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬 C(O)-, (C₁-C₆)알킬OC(O)-, (C₁-C₆)알킬C(O)O-, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로사이클(C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, -NR_eS(O)_z(C₁-C₆)알킬, -NR_eS(O)_z아릴, -NR_eC(O)NR_fR_g, -NR_eC(O)OR_f, 또는 -OC(O)NR_fR_g이고;

[0133] 각 n은 0, 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

[0134] 각 z는 0, 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

[0135] 각 R_e는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0136] 각 R_f 및 R_g는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, R_f 및 R_g는 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고 이들 각각은 O(산소), S(O)_z, 및 NR_c로부터 선택된 하나 이상의 추가적 헤테로원자 기를 임의로 포함하고, 여기서, 각 고리 시스템은 하나 이상의 R_q로 임의 치환되고;

[0137] 각 R_q는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, R_iR_jN(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_nNR_iR_j, -C(O)NR_iR_j, -NR_kC(O)R_j, 아릴 C(O)NR_iR_j, -C(O)OH, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, -(CH₂)_nOH, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬 C(O)-, (C₁-C₆)알킬OC(O)-, (C₁-C₆)알킬C(O)O-, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로사이클(C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, -NR_kS(O)_z(C₁-C₆)알킬, -NR_kS(O)_z아릴, -NR_kC(O)NR_iR_j, -NR_kC(O)OR_i, 또는 -OC(O)NR_iR_j이고;

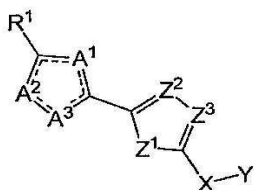
[0138] 각 R_k가 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0139] 각 R_i 및 R_j가 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

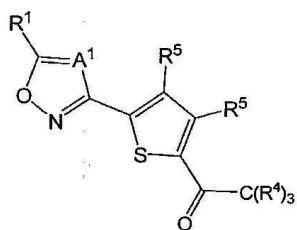
[0140] 점선은 A¹, A² 및 A³을 포함하는 고리가 헤테로방향족이고, Z¹, Z² 및 Z³을 포함하는 고리가 헤테로방향족인 임의의 이중 결합을 나타낸다.

[0141] 특정 양태에서, Z¹은 O(산소), N(질소) 또는 S(황)일 수 있다. 특정 양태에서, Z²는 O(산소), N(질소), S(황) 또는 CR⁵일 수 있다. 특정 양태에서, Z³은 O(산소), N(질소), S(황) 또는 CR⁵일 수 있다. 일반 양태에서, Z¹은 S(황)일 수 있고 Z²는 CR⁵일 수 있고 Z³은 CR⁵일 수 있다. 다른 양태는 화학식 Id의 화합물을 포함하며, 여기서 각 R_n는 할로, 시아노, 니트로, -OH 또는 (C₁-C₆)알킬일 수 있다. 특정 양태에서, R_n는 플루오로일 수 있다.

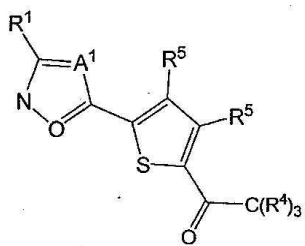
[0142] 다른 양태는 아래 화학식을 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 포함한다:



[0143] 상기 식에서, 각 변수는 화학식 Ia의 화합물에서의 정의에 따른다.
 [0144] 다른 양태는 아래 화학식을 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 포함한다:



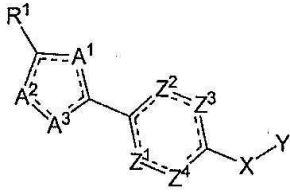
[0145] 상기 식에서, 각 변수는 화학식 Id의 화합물에서의 정의에 따른다.
 [0146] 다른 양태는 아래 화학식을 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 포함한다:



[0147] 상기 식에서, 각 변수는 화학식 Id의 화합물에서의 정의에 따른다.
 [0148] 다른 양태는 화학식 Ie를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 포함한다:

[0149] 다른 양태는 화학식 Ie를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 포함한다:

[0152] [화학식 Ie]



[0153]

[0154] 상기 식에서,

[0155] R^1 은 H(수소)이거나, 아틸 및 (C_1-C_6) 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 R_h 로 임의 치환되고;

[0156] 각 R_h 는 할로, 시아노, 니트로, $-C(O)OH$, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 시클로알킬, $-(CH_2)_nOH$, (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬 $C(O)-$, (C_1-C_6) 알킬 $OC(O)-$, 및 (C_1-C_6) 알킬 $C(O)O-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0157] A^1 은 N(질소) 또는 CR^2 이고;

[0158] R^2 가 H(수소), (C_1-C_6) 알킬, 아틸 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, 또는 하나 이상의 할로로 임의 치환된 아틸이고;

[0159] A^2 및 A^3 이 각각 독립적으로 O(산소) 또는 N(질소)이며, 단, A^2 가 O이면, A^3 가 N이고, A^2 가 N이면, A^3 가 O이고;

[0160] Z^1 은 N(질소) 또는 CR^5 이고;

[0161] Z^2 은 N(질소) 또는 CR^5 이고;

[0162] Z^3 은 N(질소) 또는 CR^5 이고;

[0163] Z^4 은 N(질소) 또는 CR^5 이고;

[0164] 각 R^5 은 독립적으로 H(수소), (C_1-C_6) 알킬, $-NR_iR_j$, $-C(O)NR_iR_j$, 또는 아틸 (C_1-C_6) 알킬이고;

[0165] X 는 $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C(R^4)_2-$, 또는 $-S(O)_z-$ 이고;

[0166] 각 n 은 0, 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

[0167] 각 z 는 0, 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

[0168] Y 는 R^4 , $-N(R^4)_2$, $-OR^4$, $-SR^4$, 또는 $-C(R^4)_3$ 이고, 이들 각각은 하나 이상의 R_d 로 임의 치환되고;

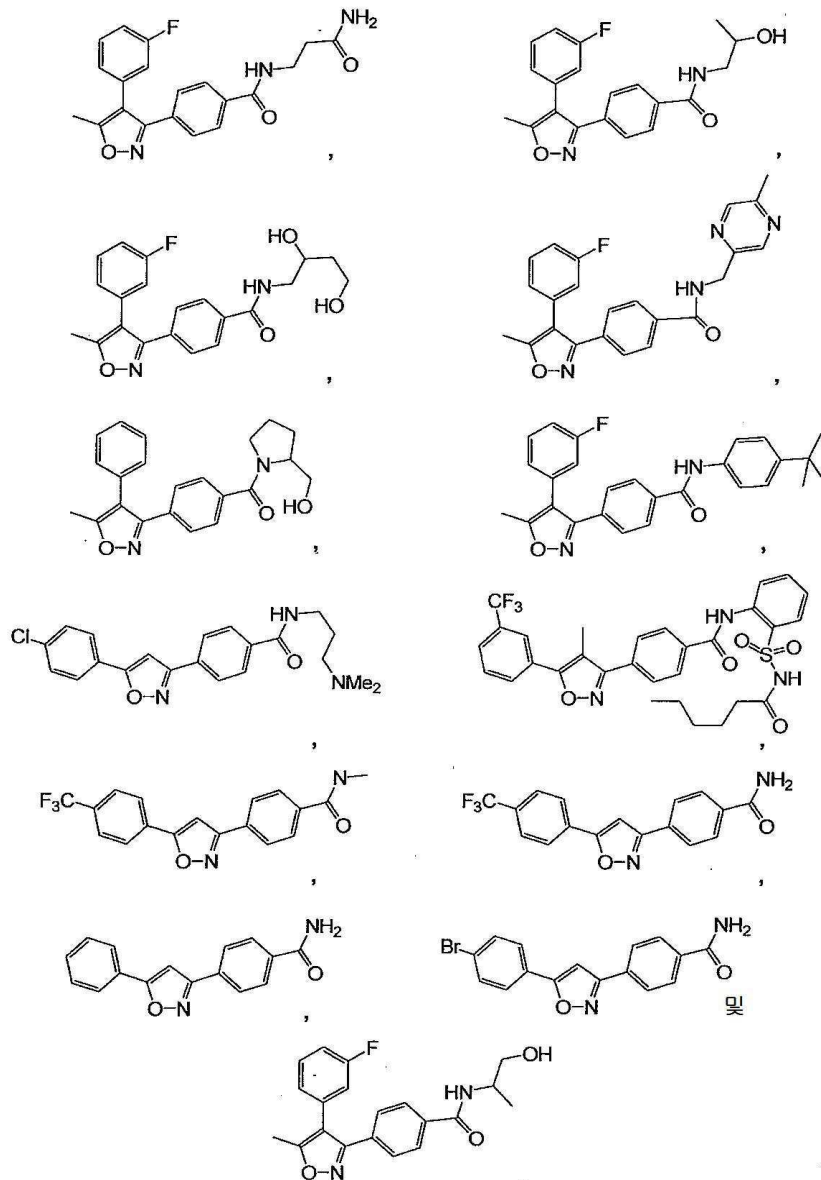
[0169] 각 R^4 는 수소, $-OH$, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_1-C_6) 알카노일, (C_1-C_6) 알콕시카보닐, (C_3-C_8) 시클로알킬, $-(CH_2)_n(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 헤테로아틸, 아틸, 아틸 (C_1-C_6) 알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클 (C_1-C_6) 알킬, 헤테로사이클 (C_1-C_6) 알카노일 및 NR_aR_b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; Y 가 $-N(R^4)_2$ 이면, 2개의 R^4 기는 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고 이들 각각은 O(산소), S(O) $_z$, 및 NR_c 로부터 선택된 하나 이상의 추가적 헤테로원자 그룹을 임의로 포함하고, 여기서 각 고리 시스템은 하나 이상의 R_d 로 임의 치환되고;

[0170] 각 R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이거나, R_a 및 R_b 는 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고, 이들 각각은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬 기로 임의 치환되고;

- [0171] 각 R_c 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴, 헤테로아릴, (C_1-C_6) 알킬설폰닐, 아릴설폰닐, (C_1-C_6) 알킬C(O)-, 아릴C(O)-, 히드록시 (C_1-C_6) 알킬, 알콕시 (C_1-C_6) 알킬, 헤테로사이클, (C_1-C_6) 알킬OC(O)-, (C_1-C_6) 알킬아미노카보닐, 및 아릴아미노카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0172] 각 R_d 는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, $R_fR_gN(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_nNR_fR_g$, $-C(O)NR_fR_g$, $-NR_cC(O)R_g$, 아릴C(O)NR_fR_g, $-C(O)OH$, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 시클로알킬, $-(CH_2)_nOH$, (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬C(O)-, (C_1-C_6) 알킬OC(O)-, (C_1-C_6) 알킬C(O)O-, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로사이클 (C_1-C_6) 알킬, 아릴 (C_1-C_6) 알킬, $-NR_eS(O)_z(C_1-C_6)$ 알킬, $-NR_eS(O)_z$ 아릴, $-NR_eC(O)NR_fR_g$, $-NR_eC(O)OR_f$, 또는 $-OC(O)NR_fR_g$ 이고;
- [0173] 각 R_e 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0174] 각 R_f 및 R_g 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, R_f 및 R_g 는 부착된 질소와 임의로 함께 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템을 형성하고 이들 각각은 O(산소), S(O)_z, 및 NR_e로부터 선택된 하나 이상의 추가적 헤테로원자 기를 임의로 포함하고, 여기서, 각 고리 시스템은 하나 이상의 R_q로 임의 치환되고;
- [0175] 각 R_q 는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, $R_iR_jN(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_nNR_iR_j$, $-C(O)NR_iR_j$, $-NR_kC(O)R_j$, 아릴C(O)NR_iR_j, $-C(O)OH$, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 시클로알킬, $-(CH_2)_nOH$, (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬C(O)-, (C_1-C_6) 알킬OC(O)-, (C_1-C_6) 알킬C(O)O-, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로사이클 (C_1-C_6) 알킬, 아릴 (C_1-C_6) 알킬, $-NR_eS(O)_z(C_1-C_6)$ 알킬, $-NR_kS(O)_z$ 아릴, $-NR_kC(O)NR_iR_j$, $-NR_kC(O)OR_i$, 또는 $-OC(O)NR_iR_j$ 이고;
- [0176] 각 R_k 가 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0177] 각 R_i 및 R_j 가 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0178] 접선은 A¹, A² 및 A³을 포함하는 고리가 헤테로방향족이고 Z¹, Z², Z³ 및 Z⁴를 포함하는 고리가 방향족 또는 헤테로방향족인 임의의 이중 결합을 나타내고;

[0179]

단, 화학식 Ie의 화합물이 아래 기로 이루어진 군으로부터 선택된 것이 아니다:



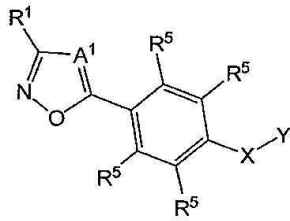
[0180]

[0181]

다른 양태는 Z^1 , Z^2 , Z^3 및 Z^4 각각이 CR^5 일 수 있는 화학식 Ie의 화합물을 포함한다. 다른 양태는 Y가 $-N(R^4)_2$ 일 수 있는 화학식 Ie의 화합물을 포함한다. 다른 양태는 Z^1 , Z^2 , Z^3 및 Z^4 가 각각 CR^5 일 수 있고, Y가 $-N(R^4)_2$ 일 수 있는 화학식 Ie의 화합물을 포함한다. 다른 양태는 각 R_h 가 할로, 시아노, 니트로, $-OH$ 또는 (C_1-C_6) 알킬일 수 있는 화학식 Ie의 화합물을 포함한다. 특정 양태에서, R_h 가 플루오로일 수 있다.

[0182]

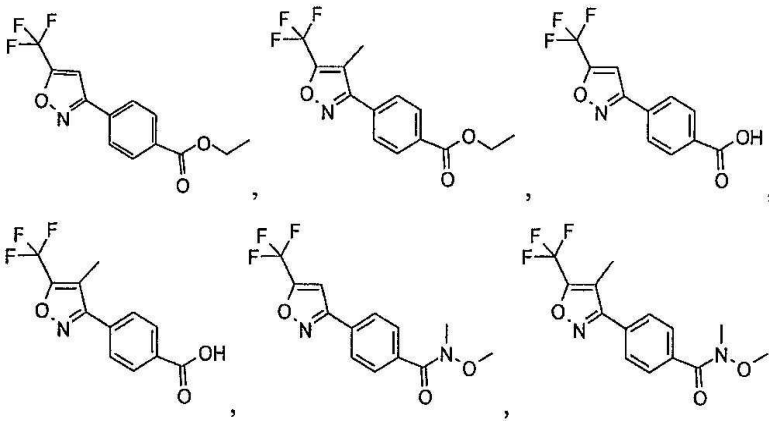
다른 양태는 아래 화학식의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 포함한다:



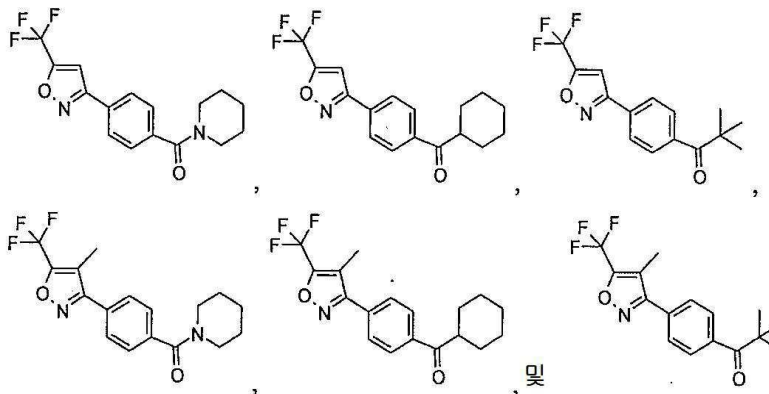
[0183]

[0184] 상기 식에서 변수는 화학식 Ie의 화합물에서의 정의에 따른다.

[0185] 다른 양태는 아래 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 Ie의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 포함한다:

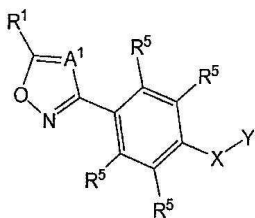


[0186]



[0187]

[0188] 다른 양태는 아래 화학식의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 포함한다:



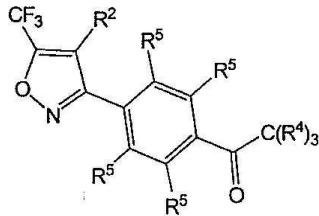
[0189]

[0190] 상기 식에서 변수는 화학식 Ie의 화합물에서의 정의에 따른다. 특정 양태에서, Y는 $-N(R^4)_2$ 일 수 있고 X는 $-C(=O)-$ 일 수 있다. 특정 양태에서, R¹은 CF₃일 수 있고 A¹은 CR²일 수 있다.

[0191] 다른 양태는 Z¹, Z², Z³ 및 Z⁴가 각각 CR⁵일 수 있고, Y가 $-N(R^4)_2$ 일 수 있고, X는 $-C(=O)-$ 일 수 있는 화학식 Ie

의 화합물을 포함한다. 다른 양태는 Y가 $-C(R^1)_3$ 일 수 있고, X는 $-C(=O)-$ 일 수 있는 화학식 Ie의 화합물을 포함한다. 다른 양태는 Y가 $-C(R^4)_3$ 일 수 있고, X는 $-C(=O)-$ 일 수 있고, Z^1, Z^2, Z^3 및 Z^4 가 각각 CR^5 일 수 있는 화학식 Ie의 화합물을 포함한다.

[0192] 다른 양태는 아래 화학식의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르를 포함한다:



[0193] 상기 식에서, 변수는 화학식 Ie의 화합물에서의 정의에 따른다.

[0194] 본 발명의 한 양태는,

- [0196] a) 본원에 기술된 상기 양태들 및 실시예들 중 임의의 화합물; 및
- [0197] b) 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0198] 본 양태는 본원에 기술된 임의의 양태들 및 실시예들의 임의의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법을 제공하며, 상기 방법은,

- [0199] a) 하나 이상의 보호기를 포함하는 상응하는 화합물을 탈보호시켜 상기 화합물을 제공하는 단계; 및
- [0200] b) 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 포함한다.

[0201] 본 발명은 본원에 기술된 임의의 양태 및 실시예에 따른 화합물의 유효량을 동물에 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 하나 이상의 모노아민 옥시다아제(MAO) 효소를 억제하는 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 상기 동물은 건강한 동물이다. 특정 양태에서, 상기 동물은 노년기 동물이다.

[0202] 본 발명은 본원에 기술된 임의의 양태 및 실시예에 따른 화합물의 유효량을 동물에 투여하는 것을 포함하는, 치료가 필요한 동물에 있어 인지 기능을 개선시키는 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 상기 동물은 건강한 동물이다. 특정 양태에서, 상기 동물은 노년기 동물이다.

[0203] 본 양태들은 본원에 기술된 임의의 양태 및 실시예에 따른 화합물의 유효량을 동물에 투여하는 것을 포함하는, 치료가 필요한 동물에 있어 CREB 경로를 활성화시키는 방법을 제공한다.

[0204] 본 양태들은 본원에 기술된 임의의 양태 및 실시예에 따른 화합물의 유효량을 동물에 투여하는 것을 포함하는, 치료가 필요한 동물에 있어 노화 관련 기억력 손상, 경증(mild) 인지 손상, 알츠하이머 질환 또는 파킨슨 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 상기 동물은 정신 장애를 가질 수 있다. 특정 양태에서, 상기 정신 장애는 정신병 장애, 신경(neurological) 장애 또는 신경증적(neurotic) 장애일 수 있다. 특정 양태에서, 상기 정신병 장애는 정신분열증일 수 있다. 특정 양태에서, 상기 동물은 중추신경계 장애를 가질 수 있다. 특정 양태에서, 상기 동물은 두상 트라우마, 뇌 트라우마 또는 뇌혈관 질환을 가질 수 있다. 특정 양태에서, 뇌혈관 질환은 혈관성 치매일 수 있다. 특정 양태에서, 상기 동물은 주의력 결핍 장애를 가질 수 있다. 특정 양태에서, 상기 동물은 정서 장애를 가지며, 상기 뇌혈관 질환은 혈관성 치매이고 상기 경증 인지 손상은 우울증과 관련이 있다.

[0205] 본 양태는 치료할 필요가 있는 동물에게 본원에 기술된 임의의 양태 및 실시예에 따른 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 동물에 있어 정신 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 상기 정신 장애는 중추신경계 장애일 수 있다. 특정 양태에서, 상기 중추신경계 장애는 노화-관련 기억력 손상, 경증 인지기력 손상, 알츠하이머 질환 또는 파킨슨 질환일 수 있다. 특정 양태에서, 상기 정신 장애는 두상 트라우마, 뇌 트라우마 또는 뇌혈관 질환과 관련이 있을 수 있다. 특정 양태에서, 상기 정신 장애는 주의력 결핍 장애일 수 있다. 특정 양태에서, 상기 정신 장애는 정서 장애일 수 있다. 특정 양태에서, 상기 뇌혈관 질환은 혈관성 치매일 수 있다. 특정 양태에서, 상기 정신 장애는 우울증일 수 있다.

- [0206] 본 양태는 동물의 인지 기능 개선에 유용한 의약품 제조에 있어서 본원에 기술된 임의의 양태 및 실시예에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르의 용도를 제공한다.
- [0207] 본 양태는 동물의 MAO 수용체의 억제에 유용한 의약품 제조에 있어서 본원에 기술된 임의의 양태 및 실시예에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르의 용도를 제공한다.
- [0208] 본 양태는 동물의 CREB 경로를 활성화시키는 데 유용한 의약품 제조에 있어서 본원에 기술된 임의의 양태 및 실시예에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르의 용도를 제공한다.
- [0209] 본 양태는 동물의 정신 장애를 치료하는 데 유용한 의약품 제조에 있어서 본원에 기술된 임의의 양태 및 실시예에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 에스테르의 용도를 제공한다.

[0210] 발명의 상세한 설명

[0211] 정의

[0212] 본원에 사용된 바와 같은 통상의 유기 약어들은 아래와 같이 정의된다:

[0213]	Ac	아세틸
[0214]	aq.	수성
[0215]	Bu	n-부틸
[0216]	cat.	촉매
[0217]	CDI	1,1'-카보닐디이미다졸
[0218]	° C	섭씨 온도
[0219]	Dowtherm®	디페닐 에테르 및 바이페닐의 공용혼합물
[0220]	DBN	1,5-디아자바이시클로[4.3.0]논-5-엔
[0221]	DBU	1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데카-7-엔
[0222]	DIEA	디이소프로필에틸아민
[0223]	DMA	디메틸아세트아미드
[0224]	DMF	N,N'-디메틸포름아미드
[0225]	DMSO	디메틸설폭사이드
[0226]	Et	에틸
[0227]	g	그램
[0228]	h	시
[0229]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0230]	iPr 또는 isopr	이소프로판올
[0231]	LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분석
[0232]	Me	메틸
[0233]	MeOH	메탄올
[0234]	mL	밀리리터
[0235]	Pd/C	활성 탄소 상의 팔라듐
[0236]	ppt	침전물
[0237]	rt	실온

[0238]	TEA	트리에틸아민
[0239]	Tert, t	3급
[0240]	μL	마이크로리터

[0241] 본원에 사용된 용어 "할로"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 나타낸다.

[0242] 본원에 사용된 바와 같이, '알킬'이란 용어는 지방족 탄화수소기를 나타낸다. 알킬 잔기는 어떤 알켄이나 알킨 잔기도 포함하지 않음을 의미하는 "포화된 알킬"기이거나 아닐 수 있다. "알켄" 잔기는 2개 이상의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합으로 이루어진 기를 나타내고, "알킨" 잔기는 2개 이상의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합으로 이루어진 기를 나타낸다. 알킬 잔기는 분지되거나 직쇄, 또는 고리형일 수 있다. 분지된 알킬기의 예는, 이소프로필, sec-부틸, t-부틸 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 직쇄 알킬의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0243] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 --O-- 결합을 통해 모분자에 공유 결합된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 나타낸다. 알콕시 기의 예는, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, n-부톡시, sec-부톡시, t-부톡시 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0244] 본원에 사용된 용어 "알콕시카보닐"은 카보닐 결합을 통해 모분자에 공유 결합된 알콕시 라디칼을 나타낸다. 알콕시카보닐 기의 예는 메틸OC(O)-, 에틸OC(O)-, 프로필OC(O)-, 이소프로필OC(O)-, 부틸OC(O)-, n-부틸OC(O)-, sec-부틸OC(O)-, t-부틸OC(O)- 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0245] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 탄소 이중 결합을 함유하는 탄소수 2 내지 20의 1개의 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 나타내며, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0246] 본원에 사용된 용어 "알키닐"은 탄소 삼중 결합을 함유하는 탄소수 2 내지 20의 1개의 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 나타내며, 1-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐 등을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0247] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 하나의 고리 또는 다중 접합 고리 모두의 호모시클릭(homocyclic) 방향족 라디칼을 의미한다. 더욱이, 용어 "아릴"은 접합 고리계를 포함하며, 여기서, 적어도 2개의 아릴환들, 또는 적어도 하나의 고리가 방향족인 약 9개 내지 10개의 고리 원자를 갖는 오르토-접합 바이시클릭 카보시클릭 라디칼 및 적어도 하나의 아릴은 적어도 하나의 화학 결합을 공유한다. "아릴" 고리의 예는 임의 치환된, 페닐, 바이페닐, 나프탈레닐, 펜안트레닐, 안트라세닐, 테트라리닐, 플루오레닐, 인데닐, 및 인다닐을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0248] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클 기"는 고리계 백본에 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는, 임의 치환된 모노시클릭, 바이시클릭, 또는 트리시클릭 고리계를 의미한다. 헤테로원자는 독립적으로 산소, 황, 및 질소로부터 선택된다. 용어 "헤테로사이클"은 다중 접합 고리계를 포함한다. 더욱이, 용어 "헤테로사이클"은 어느 정도의 포화도를 가질 수 있는 접합 고리계를 포함하는데, 단, 고리계 중의 적어도 하나의 고리가 방향족이 아니다. 모노시클릭, 바이시클릭, 또는 트리시클릭 고리계는 치환 또는 비치환될 수 있고, 임의의 이용가능한 원자가, 바람직하게는 임의의 이용가능한 탄소 또는 질소를 통해 다른 기에 부착될 수 있다. 바람직한 모노시클릭 고리계는 3 내지 8원이다. 6원의 모노시클릭 고리는 3개 이하의 헤테로원자를 함유하고, 여기서, 각 헤테로원자는 개별적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택되고, 고리는 5원인 경우, 바람직하게는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 가지며, 여기서, 각 헤테로원자는 개별적으로 산소, 황, 및 질소로부터 선택된다. 바람직한 바이시클릭 고리형 환계는 7 내지 12원이고 스피로사이클을 포함한다. 임의 치환기의 예는 옥소(=O)를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0249] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로아릴"은, 하나의 고리이든지 다중 접합 고리이든지 간에 방향족 헤테로시클릭 기를 의미한다. 접합 고리계에서, 하나 이상의 헤테로원자는 고리들 중 단 하나에만 존재하거나 2개 이상의 고리에 존재할 수 있다. 헤테로아릴 기의 예는 벤조티아질, 벤족사질, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 피리딜, 피롤릴, 옥사졸릴, 인돌릴, 티에닐 등을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 용어

"헤테로사이클"은 비-방향족 고리계에 접합된 헤테로아릴을 포함한다.

- [0250] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로원자"는 예를 들어, 산소(O), 황(S) 및 질소(N)를 의미한다.
- [0251] 본원에 사용된 용어 "헤테로원자 기"는 치환기로 임의 치환된 "헤테로원자"를 포함하는 라디칼을 나타낸다. 이러한 "헤테로원자 기"는 "헤테로원자"를 통해 모분자에 공유 결합된다. "헤테로원자 기"의 예는 O(산소), S(황), S(O), S(O)₂, NH 및 N(질소)를 포함하며, 당해 기들은 이에 제한되는 것은 아니지만, (C₁-C₆)알킬, 아릴, 헤테로아릴, (C₁-C₆)알킬설폰, 아릴설폰, (C₁-C₆)알킬C(O)-, 아릴C(O)-, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 알콕시(C₁-C₆)알킬, 헤테로사이클, (C₁-C₆)알킬OC(O)-, (C₁-C₆)알킬아미노카보닐 및 아릴아미노카보닐로 이루어진 군으로 치환될 수 있다. "헤테로원자 기"가 3-8원 단일환 또는 7-12원 이중환 고리 시스템의 일부로 포함되는 경우, "헤테로원자 기" 내 각 "헤테로원자"는 고리 시스템의 일부로서 2회 공유 결합된다. 예를 들어, O(산소)가 고리 시스템에 포함된 경우, 산소는 2회 공유 결합하여 에테르 유형의 결합을 제공할 수 있으며, 이러한 유형의 고리 시스템으로는, 모폴리닐 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 다른 예에서, (C₁-C₆)알킬로 치환된 N(질소)가 고리 시스템에 포함되는 경우, 당해 질소는 2회 공유 결합되어 아민 유형의 결합을 제공하며, 이러한 유형의 고리 시스템으로는, N-메틸피페라지닐, N-에틸피페라지닐, N-프로필피페라지닐, N-2-프로필피페라지닐, N-부틸피페라지닐, N-2-부틸피페라지닐, N-펜틸피페라지닐, N-헥실피페라지닐 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 양태에서, "헤테로원자 기"는 "헤테로원자"일 수 있다. 다른 양태에서, "헤테로원자 기"는 치환기를 가진 "헤테로원자"일 수 있으며, 예를 들어 치환기는 다른 헤테로원자 또는 본원에 기술된 바와 같은 기일 수 있다.
- [0252] 본 명세서에 사용된 용어 "아미노"는 수소, 알킬, 아릴, 또는 이의 조합으로 치환된 질소 라디칼을 의미한다. 아미노 기의 예는 -NH메틸, -NH₂, -N메틸₂, -N페닐메틸, -NH페닐, -N에틸메틸 등을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. "알킬아미노"는 적어도 하나의 알킬 기로 치환된 질소 라디칼을 나타낸다. 알킬아미노기의 예로는 -NH메틸, -N메틸₂, -N프로필메틸, -NH부틸, -N에틸메틸, -N페닐메틸 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. "아릴아미노"는 적어도 하나의 아릴기로 치환된 질소 라디칼을 나타낸다. 아릴아미노기의 예는, -N페닐메틸, -NH페닐 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0253] 본 명세서에 사용된 용어 "알킬아미노카보닐"은 "카보닐"기의 탄소를 통해 모분자에 공유적으로 결합된 알킬아미노 라디칼을 나타낸다. 알킬아미노카보닐기의 예는, -C(O)NH메틸, -C(O)N메틸₂, -C(O)N프로필메틸, -C(O)NH부틸, -C(O)N에틸메틸, -C(O)N페닐메틸 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0254] 본 명세서에 사용된 용어 "아릴아미노카보닐"은 "카보닐"기의 탄소를 통해 모분자에 공유적으로 결합된 아릴아미노 라디칼을 나타낸다. 아릴아미노카보닐기의 예는, -C(O)N페닐메틸, -C(O)NH페닐 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0255] 본원에 사용된 용어 "아릴알킬"은 알킬 라디칼에 부착된 하나 이상의 아릴기를 나타낸다. 아릴알킬기의 예는 벤질, 펜에틸, 펜프로필, 펜부틸 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0256] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴알킬"은 알킬 라디칼에 부착된 하나 이상의 헤테로아릴기를 나타낸다. 헤테로아릴알킬의 예는 피리디메틸, 푸라닐메틸, 티오펜에틸에틸 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0257] 본 명세서에 사용된 용어 "아릴옥시"는 --O-- 연결을 통해 모분자에 공유결합된 아릴 라디칼을 의미한다.
- [0258] 본 명세서에 사용된 용어 "알킬티오"는 --S-- 연결을 통해 모분자에 공유결합된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 의미한다. 알킬티오기의 예는 메틸설파닐, 에틸설파닐, 프로필설파닐, 이소프로필설파닐, 시클로프로필설파닐, 부틸설파닐, n-부틸설파닐, sec-부틸설파닐, t-부틸설파닐, 시클로부틸설파닐 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0259] 본원에 사용된 용어 "알킬설폰"은 황이 2개의 산소 원자로 치환된 --S-- 연결을 통해 모분자에 공유결합된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 의미한다. 알킬설폰기의 예는 메틸설폰, 에틸설폰, 프로필설폰, 이소프로필설폰, 시클로프로필설폰, 부틸설폰, n-부틸설폰, sec-부틸설폰, t-부틸설폰, 시클로부틸설폰 등을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0260] 본원에 사용된 용어 "아릴설폰"은 황이 2개의 산소 원자로 치환된 --S--연결을 통해 모분자에 공유결합된 임의 치환된 아릴 라디칼을 나타낸다. 임의 치환된 아릴설폰기의 예는, 페닐설폰, 트리플루오로메틸페닐설폰

닐, 메톡시페닐설포닐, 메틸페닐설포닐, 시아노페닐설포닐, 플루오로페닐설포닐, 클로로페닐설포닐, 브로모페닐설포닐, 바이페닐설포닐, 나프탈레닐설포닐, 페난트레닐설포닐, 안트라세닐설포닐, 테트라리닐설포닐, 플루오레닐설포닐, 인데닐설포닐, 및 인다닐설포닐프로필, 이소프로필설포닐, 시클로프로필설포닐, 부틸 설포닐, n-부틸 설포닐, sec-부틸설포닐, t-부틸설포닐, 시클로부틸설포닐 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0261] 본 명세서에 사용된 용어 "카보닐"은 C=O (즉, 산소에 이중결합된 탄소)를 의미한다.
- [0262] 본 명세서에 사용된 용어 "옥소"는 =O (즉, 산소에 이중결합)을 의미한다. 예를 들어, "옥소"로 치환된 시클로헥산은 시클로헥사논이다.
- [0263] 본 명세서에 사용된 용어 "알카노일"은 "알킬" 기로 치환된 "카보닐"을 의미하고, 이 "알카노일" 기는 "카보닐" 기의 탄소를 통해 모분자에 공유결합된다. 알카노일 기의 예는 메타노일, 에타노일, 프로파노일 등을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 메타노일은 통상 아세틸로서 알려져 있다.
- [0264] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클알카노일"은 "알카노일"기의 카보닐을 통해 모분자에 공유 결합된 "헤테로사이클"기로 치환된 "알카노일"을 나타낸다. 헤테로사이클알카노일기의 예는 2-(피페리딘-1-일)아세틸, 2-(모폴린-4-일)아세틸, 2-(피페라진-1-일)아세틸, 2-(4-메틸피페라진-1-일)아세틸, 3-(피페리딘-1-일)프로판오일, 3-(모폴린-4-일)프로판오일, 3-(피페라진-1-일)프로판오일, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판오일, 3-(2,6-디메틸피페리딘-1-일)프로판오일, 3-(3,5-디메틸모폴린-4-일)프로판오일, 3-(피롤리딘-1-일)프로판오일, 2-(피롤리딘-1-일)아세틸, 2-(아제티딘-1-일)아세틸, 3-(아제티딘-1-일)프로판오일, 에탄오일, 프로판오일 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0265] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 라디칼은 라디칼을 함유하는 종(species)이 다른 종에 공유결합될 수 있도록 단일의 홀전자(unpaired electron)를 갖는 종을 나타낸다. 이런 이유로, 이 문맥에서, 라디칼이 반드시 자유라디칼인 것은 아니다. 오히려, 라디칼은 큰 분자의 특정 부분을 나타낸다. 본 명세서에 사용된 용어 "라디칼"은 용어 "기"와 교환하여 사용될 수 있다.
- [0266] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 치환된 기는 비-치환된 모구조로부터 유도되며, 여기서 다른 원자 또는 기에 대해 하나 이상의 수소 원자의 교환이 있다.
- [0267] 비대칭 탄소원자는 상기 기재된 화합물에 존재할 수 있다. 부분입체이성질체 및 에난티오머(enantiomer)뿐만 아니라 그의 혼합물을 포함하는 모든 그와 같은 이성질체는 인용된 화합물의 범위 내에 포함시키고자 한다. 어떤 경우에, 화합물은 토토머 형태로 존재할 수 있다. 모든 토토머 형태를 상기 범위에 포함시키고자 한다. 마찬가지로, 화합물이 알케닐 또는 알케닐렌 기를 함유할 때, 화합물의 시스- 및 트랜스- 이성질체 형태가 존재할 수 있다. 시스- 및 트랜스-이성질체 모두 뿐만 아니라, 시스- 및 트랜스-이성질체의 혼합물이 고려된다. 따라서, 본 명세서에서 화합물에 대한 언급은, 문맥에서 명확하게 달리 제시하고 있지 않으면, 모든 상기의 이성질체 형태를 포함한다.
- [0268] 다형체(polymorph), 용매화물, 수화물, 형태이성질체(conformer), 염, 및 프로드럭 유도체를 포함하는 다양한 형태가 상기 양태들에 포함된다. 다형체는 화학식은 동일하나 상이한 구조를 가지는 조성물이다. 용매화물은 용매화(용매 분자의 용질의 분자 또는 이온과의 결합)에 의해 형성된 조성물이다. 수화물은 물의 혼입에 의해 형성된 화합물이다. 형태이성질체는 형태적인 이성질체인 구조물이다. 형태적 이성질현상은, 구조식은 동일하지만 회전 결합에 대해 형태가 상이한 원자(형태이성질체)의 현상이다. 화합물의 염은 당업자에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물의 염은 적당한 염기 또는 산을 화학양론적 당량의 화합물과 반응시켜서 제조될 수 있다.
- [0269] 용어 "프로드럭 에스테르"는 생리적 조건에서 가수분해되는 임의의 특정 에스테르-형성기를 첨가함으로써 형성되는 본원에 기술된 화합물의 유도체를 나타낸다. 프로드럭 에스테르의 예는 지방산 에스테르, 피보일옥시메틸, 아세톡시메틸, 프탈리딜, 인다닐 및 메톡시메틸 뿐 아니라, (5-R-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸기를 포함하여 당업자에게 공지된 기타 당해 그룹을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 프로드럭 에스테르기의 다른 예는 예를 들어, 참조문헌[T. Higuchi 및 V. Stella, in "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975); 및 "Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application", edited by E. B. Roche, Pergamon Press: New York, 14-21 (1987)(카보닐기를 함유하는 화합물에 대한 프로드럭으로서 유용한 에스테르의 예를 제공함)]에서 찾아볼 수 있다. 상기 언급된 문헌 각각은 참조에 의해 전체가 본원에 혼입된다.
- [0270] 점선(----)이 화학식에서 표시된 경우, 당해 점선은 인접한 단일 결합과 함께 단일 및 이중 결합 중 어느 하나

를 나타내는 임의적으로 존재하는(원자가 규칙에 따라) 결합을 나타낸다. 고리 내부를 둘러싸는 점선은 당해 고리가 임의적으로 방향족 또는 헤테로방향족임을 나타낸다.

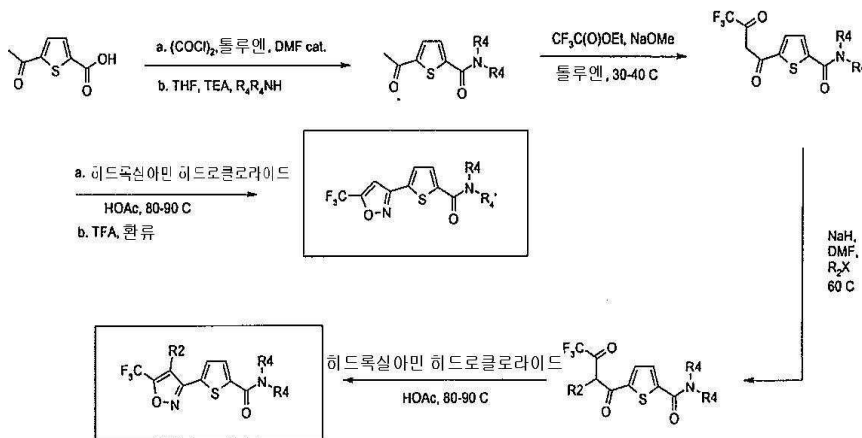
- [0271] 본 명세서에 사용된 용어 "동물"은 조류, 파충류, 및 포유류(예를 들어, 사육 동물 및 인간)를 포함한다.
- [0272] 용어 "개체," "호스트(host)," "대상체," 및 "환자"는 본 명세서에서 호환적으로 사용되고, 쥐과동물, 원숭이류, 인간, 농가 포유동물, 운동경기 동물, 및 애완 포유동물을 포함하지만 이들로 한정되지 않는 포유류를 의미한다.
- [0273] 본원에 사용된 용어 "선택적으로 억제하는"은 화합물이 MAO-A(in vitro 또는 in vivo) 활성을 억제하는 정도보다 더 큰 정도로 MAO-B의 활성을 억제하는 것을 의미한다. 본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 MAO-A 활성 억제보다 2배 이상으로 MAO-B 활성을 억제한다. 본 발명의 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물은 MAO-A 활성 억제보다 5배 이상으로 MAO-B 활성을 억제한다. 본 발명의 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물은 MAO-A 활성 억제보다 10배 이상으로 MAO-B 활성을 억제한다. 본 발명의 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물은 MAO-A 활성 억제보다 100배 이상으로 MAO-B 활성을 억제한다.
- [0274] 본원에 사용된 용어 "정신 장애"는 정신병 장애, 신경계 장애 및 신경증적 장애를 포함한다. 상기 용어는, 정신분열증, 노화-관련 기억력 손상(AAMI); 경증 인지력 손상(MCI), 섬망(급성 혼수 상태); 우울, 치매(때로는 알츠하이머 또는 비-알츠하이머 유형의 치매로 추가 분류됨); 알츠하이머 질환; 파킨슨 질환; 헌팅턴 질환(무도병); 정신 지체; (예: 루빈스타인-테이비 및 다운 증후군); 뇌혈관 질환(예: 혈관성 치매, 심장 수술 후); 정서 장애; 정신병적 장애; 자폐증(칸너 증후군); 신경증적 장애; 주의력 결핍 장애(ADD); 경막하혈종; 정상압 수두증; 뇌종양; 두부 외상(뇌진탕후 장애) 또는 뇌 외상을 포함한다.
- [0275] 키랄 센터를 갖는 본 발명의 화합물이 광학적 활성형 및 라세미체 형태로 존재하고 분리될 수 있음을 당업자는 이해할 것이다. 특정 화합물은 다형태로 존재할 수 있다. 당업자에게 광학적으로 활성인 형태를 제조하는 방법(예: 재결정 기술에 의해 라세미체 형태를 분리, 광학적으로 활성인 출발 물질로부터 합성, 키랄 합성 또는 키랄 고정상을 사용한 크로마토그래피 분리) 및 본원에 기술된 표준 테스트 또는 당업자에게 공지된 기타 유사한 테스트를 사용하여 MAO-B 억제 활성을 측정하는 방법은 당업자에게 익히 공지되어 있기 때문에, 본 발명은 본원에 기술된 유용한 특성을 갖는, 본 발명의 화합물의 임의의 라세미체, 광학적으로 활성형, 다형, 입체 이성질체형, 위치이성질체형 또는 이의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0276] 라디칼, 치환기 및 범위에 대해 아래 기술된 특정한 및 바람직한 값은 단지 예시를 위해 제공된 것으로 상기 값이 당해 라디칼 및 치환기에 대해 다른 한정된 값 또는 한정된 범위 내에 다른 값을 배제하는 것은 아니다.
- [0277] 예를 들어, (C₁-C₆)알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소-부틸, sec-부틸, 펜틸, 3-펜틸, 헥실 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니며; (C₂-C₆)알케닐은 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐 등을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니며; (C₂-C₆)알키닐은 에틸닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 4-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 4-헥시닐, 5-헥시닐 등을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니며; (C₃-C₈)시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 동일 수 있고; (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₆)알킬은 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸, 2-시클로프로필에틸, 2-시클로부틸에틸, 2-시클로펜틸에틸, 2-시클로헥실에틸 등을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니며; (C₁-C₆)알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, 펜톡시, 3-펜톡시, 또는 헥실옥시를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니고; 하나 이상의 시아노로 임의 치환된 (C₁-C₆)알킬은 2-시아노에틸, 3-시아노프로필, 2-시아노프로필, 4-시아노부틸 등을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니고; (C₁-C₆)알킬C(O)-는 아세틸, 프로판오일, 부탄오일 등을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니고; 하나 이상의 할로로 임의 치환된 (C₁-C₆)알킬은 요오드메틸, 브로모메틸, 클로로메틸, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-클로로에틸, 2-플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸 등을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니고; 하나 이상의 히드록시로 임의 치환된 (C₁-C₆)알킬은 히드록시메틸, 2-히드록시에틸, 2-히드록시프로필, 2,4-히드록시부틸 등을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니고; (C₁-C₆)알킬OC(O)-는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 프로폭시카보닐, 이소프로폭시카보닐, 부톡시카보닐, 펜톡시카보닐, 또는 헥실옥시카보닐을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니고; (C₁-C₆)알킬C(O)O-는 아세트시, 프로판오일옥시, 부탄오일옥시, 이소부탄오일

옥시, 펜탄오일옥시, 또는 헥산오일옥시를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니고; (C₁-C₆)알콕시(C₂-C₆)알킬은 2-메톡시에틸, 2-에톡시에틸, 2,2-디메톡시에틸, 3-에톡시프로필, 4,4-디메톡시부틸을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니고; (C₁-C₆)알킬OC(O)(C₁-C₆)알킬은 메톡시카보닐메틸, 에톡시카보닐메틸, 메톡시카보닐에틸, 또는 에톡시카보닐에틸을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니고; 아릴은 페닐, 인데닐 또는 나프틸을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니고; 헤테로아릴은 푸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 트리아지닐, 옥사조일, 이속사조일, 티아졸릴, 이소티아조일, 피라졸릴, 피롤릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 피리디닐(또는 이의 N-옥시드), 티에닐, 피리미디닐(또는 이의 N-옥시드), 인돌릴, 이소퀴놀릴(또는 이의 N-옥시드) 또는 퀴놀릴(또는 이의 N-옥시드)를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0278] 화학식 I의 화합물의 제조 과정이 본 발명의 추가 양태로서 제공되며, 아래 공정에서 예시된다. 아래 공정에서 일반 라디칼의 의미는 다른 언급이 없다면 상기 정의한 바와 같다.

[0279] 화학식 I의 화합물은 아래 도시된 일반 합성법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0280] [반응식 1]



[0281]

[0282] 티에닐 카복실산은 중간체인 산 클로라이드로 전환된 후 적절한 아민과 커플링하여 목적하는 생성물을 제공할 수 있다. 티에닐 카복실산을 용매와 함께 또는 용매없이 적절한 염소화제로 처리하여 중간체인 산 클로라이드를 생성하고 이 산 클로라이드는 분리 또는 처리되어 직접적으로 목적하는 생성물을 제공할 수 있다. 티에닐 카복실산은 용매의 존재 또는 비존재하(neat)에서 염소화제를 사용하여 산 클로라이드로 전환될 수 있다. 예를 들어, 염소화제는 옥살릴클로라이드, 염화티오닐, 삼염화인, 옥시염화인, 포스겐 및 포스겐 등가물 등으로부터 선택될 수 있다. 용매는 염화메틸렌, 클로로포름, 벤젠, 톨루엔 등으로부터 선택될 수 있다. 대표 실시예에서, 촉매 DMF 존재 중 옥살릴클로라이드는 티에닐 카복실산을 용매로서 톨루엔 하에서 산 클로라이드로 전환시킬 수 있다.

[0283] 이후, 중간체인 산 클로라이드는 임의로 염기의 존재하에서 적합한 용매 중 아민과 반응하여 목적하는 생성물을 제공할 수 있다. 용매는 염화메틸렌, 클로로포름, 벤젠, 톨루엔, THF, 디에틸에테르, 디옥산 등으로부터 선택될 수 있다. 염기는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, DBU, DBN, DMAP, 피리딘 등 및 이의 조합으로부터 선택될 수 있다. 대표적 실시예에서, 산 클로라이드는 THF 및 염기로서 트리에틸아민의 존재 하에서 적합한 아민과 반응하여 목적하는 생성물을 제공할 수 있다.

[0284] 아마이드는 용매 및 염기의 존재 하에서 에틸 트리플루오로아세테이트와 축합되어 β-디케톤을 제공할 수 있다. 용매는 염화메틸렌, DMF, NMP, 톨루엔 등 및 이의 조합으로부터 선택될 수 있다. 염기는 에톡시드나트륨, 메톡시드나트륨, t-부톡시드나트륨, 에톡시드 칼륨, 메톡시드 칼륨, t-부톡시드칼륨, 수소화나트륨, 수소화칼륨 등으로부터 선택될 수 있다. 대표적 실시예에서, 아마이드는 톨루엔 및 에톡시드나트륨의 존재 하에서 에틸 트리플루오로아세테이트와 반응하여 목적하는 β-디케톤을 제공할 수 있다.

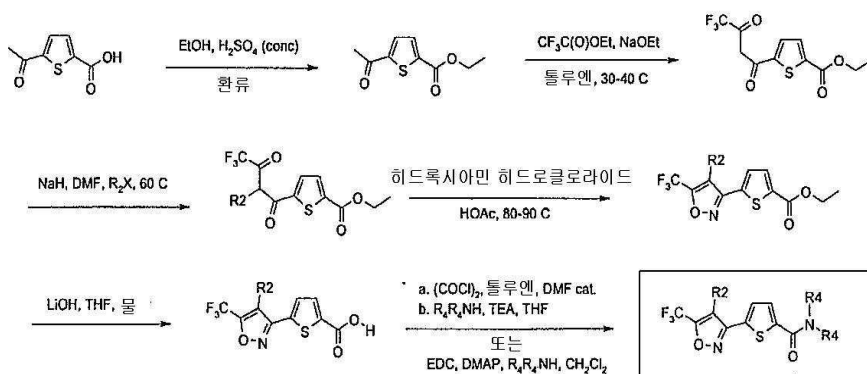
[0285] β-디케톤은 적합한 용매 중 히드록실아민 히드로클로라이드와 반응하여 이속사졸로 전환될 수 있으며, 임의로, 이러한 전환을 완성시키는 데 트리플루오로아세트산과 함께 환류시키는 추가적 단계가 이룰 수 있다. 대표적 실시예에서, β-디케톤을 아세트산 존재 하에서 히드록실아민 히드로클로라이드와 반응시킨 후 환류 중 트리플

루오로아세트산 존재 중 반응시켜 목적하는 이속사졸을 제공할 수 있다. 특정 양태에서, 위치이성질체 이속사졸의 혼합물이 형성될 수 있다.

[0286] 또는, β-디케톤은 알킬화에 의해 α-위치가 치환된 후 이속사졸로 전환될 수 있다. β-디케톤은 적합한 용매 및 염기에서 알킬화제와 반응하여 α-치환된 β-디케톤을 제공할 수 있다. 알킬화제는 임의 치환된 알킬할라이드, 임의 치환된 알킬설포네이트 등으로부터 선택될 수 있다. 용매는 DMF, NMP, THF, 디옥산 등 및 이의 조합으로부터 선택될 수 있다. 염기는 에톡시드나트륨, 메톡시드나트륨, t-부톡시드나트륨, 에톡시드칼륨, 메톡시드칼륨, t-부톡시드칼륨, 수소화나트륨, 수소화칼륨 등으로부터 선택될 수 있다. 대표적 실시예에서, β-디케톤은 염기로서 수소화나트륨과 함께 DMF 중 알킬할라이드와 반응할 수 있다.

[0287] α-치환된 β-디케톤은 적합한 용매 중 히드록실 아민 히드로클로라이드와 반응하여 이속사졸로 전환될 수 있다. 대표적 실시예에서, α-치환된 β-디케톤은 아세트산의 존재하에 히드록실아민 히드로클로라이드와 반응할 수 있다. 특정 양태에서, 위치이성질체 이속사졸의 혼합물이 형성될 수 있다.

[0288] [반응식 2]



[0289]

[0290] 티에닐 카복실산은 에스테르화에 의해 티에닐 카복실릭 에스테르로 전환될 수 있다. 예를 들어, 티에닐 카복실산을 알코올성 용매의 존재 하에 산으로 처리하고 가열함으로써 티에닐 카복실릭 에스테르로 전환시킬 수 있다. 상기 산은 염산, 황산 등일 수 있다. 상기 용매는 메틸알코올, 에틸알코올 등일 수 있다. 대표적 실시예에서, 티에닐 카복실산을 황산의 존재 하에 환류중 에틸알코올과 반응시켜 티에닐 카복실릭 에스테르를 수득할 수 있다. 이 티에닐 카복실릭 에스테르를 용매 및 염기의 존재하에서 에틸 트리플루오로아세테이트로 축합하여 β-디케톤을 수득할 수 있다. 상기 용매는 염화메틸렌, DMF, NMP, 톨루엔 등 및 이의 조합으로부터 선택될 수 있다. 상기 염기는 에톡시드나트륨, 메톡시드나트륨, t-부톡시드나트륨, 에톡시드칼륨, 메톡시드칼륨, t-부톡시드칼륨, 수소화나트륨, 수소화칼륨 등으로부터 선택될 수 있다. 대표적 실시예에서, 상기 에스테르를 톨루엔 및 에톡시드나트륨 존재 하에 에틸 트리플루오로아세테이트와 반응시켜 목적하는 β-디케톤 에스테르를 수득할 수 있다.

[0291] 상기 β-디케톤 에스테르는 알킬화에 의해 α-위치가 치환된 후 이속사졸로 전환된다. β-디케톤 에스테르를 적합한 용매 및 염기 중 알킬화제와 반응시켜 α-치환된 β-디케톤을 수득할 수 있다. 상기 알킬화제는 임의 치환된 알킬할라이드, 임의 치환된 알킬설포네이트 등으로부터 선택될 수 있다. 상기 용매는 DMF, NMP, THF, 디옥산 등 및 이의 조합으로부터 선택될 수 있다. 상기 염기는 에톡시드나트륨, 메톡시드나트륨, t-부톡시드나트륨, 에톡시드칼륨, 메톡시드칼륨, t-부톡시드칼륨, 수소화나트륨, 수소화칼륨 등으로부터 선택될 수 있다. 대표적 실시예에서, β-디케톤 에스테르는 약 60°C에서 염기로서 수소화나트륨과 함께 DMF 중 알킬할라이드와 반응할 수 있다.

[0292] 상기 α-치환된 β-디케톤 에스테르는 적합한 용매 중 히드록실아민 히드로클로라이드와 반응하여 이속사졸로 전환될 수 있다. 대표적 실시예에서, 상기 α-치환된 β-디케톤 에스테르는 아세트산의 존재하에 히드록실아민

히드로클로라이드와 반응하여 α -치환된 이속사졸 에스테르를 제공할 수 있다. 상기 α -치환된 이속사졸 에스테르는 산 또는 염기 촉매의 가수분해에 의해 α -치환된 이속사졸 카복실산으로 전환될 수 있다. 상기 염기 촉매의 가수분해는 α -치환된 이속사졸 에스테르를 물의 존재에서 적합한 용매 중 염기로 처리함으로써 실시할 수 있다. 상기 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 등으로부터 선택될 수 있다. 상기 용매는 에틸알코올, 메틸알코올, THF, 디옥산, DMF, NMP 등 및 이의 조합으로부터 선택될 수 있다. 대표적 실시예에서, THF 중 상기 에스테르를 물의 존재에서 수산화리튬과 반응시켜 가수분해하여 α -치환된 이속사졸 카복실산을 수득할 수 있다.

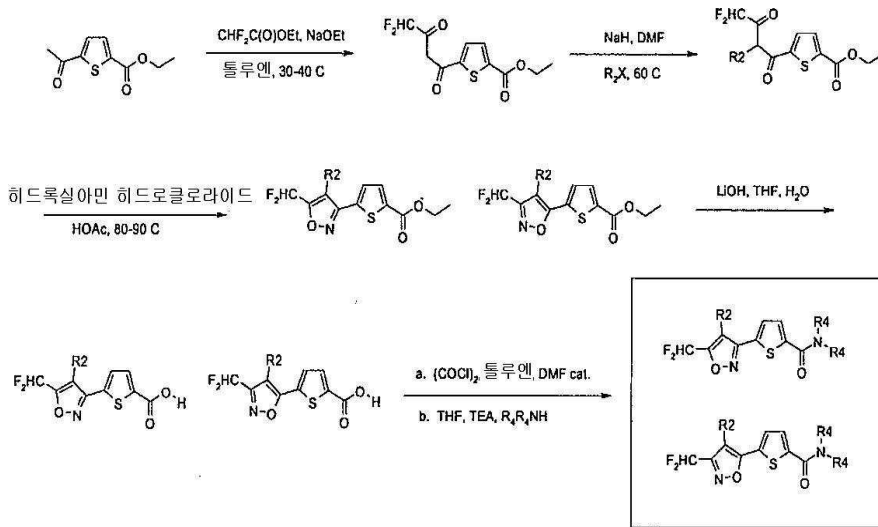
[0293]

이 α -치환된 이속사졸 카복실산은 중간체 산 클로라이드로 전환되어 적합한 아민과 커플링하여 목적하는 생성물을 수득할 수 있다. 이 α -치환된 이속사졸 카복실산을 용매와 함께 또는 용매없이 적합한 염소화제로 처리하여 중간체 산 클로라이드를 수득하고, 이를 분리시키거나 처리하여 목적하는 생성물을 직접 수득할 수 있다. 이 α -치환된 이속사졸 카복실산은 용매의 존재하 또는 비존재하에 염소화제를 사용하여 산 클로라이드로 전환될 수 있다. 예를 들어, 염소화제는 염화옥살산, 염화티오닐, 삼염화인, 옥시염화인, 포스겐 및 포스겐 균등물 등으로부터 선택될 수 있다. 용매는 염화메틸렌, 클로로포름, 벤젠, 톨루엔 등으로부터 선택될 수 있다. 대표적 양태에서, 촉매 DMF의 존재하에서 염화옥살산은 α -치환된 이속사졸 카복실산을 용매로서 톨루엔을 사용하여 산 클로라이드로 전환시킬 수 있다. 이 중간체 산 클로라이드는 이후 적합한 용매 중 임의로 염기의 존재 하에서 아민과 반응하여 목적하는 생성물을 제공할 수 있다. 용매는 염화메틸렌, 클로로포름, 벤젠, 톨루엔, THF, 디에틸에테르, 디옥산 등으로부터 선택될 수 있다. 염기는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸 아민, DBU, DBN, DMAP, 피리딘 등 및 이의 조합으로부터 선택될 수 있다. 대표적 실시예에서, 산 클로라이드를 염기로서 THF 및 트리에틸아민의 존재하 적합한 아민과 반응시켜 목적하는 생성물을 제공할 수 있다.

[0294]

또는, α -치환된 이속사졸 카복실산은 커플링 반응을 이용하여 목적하는 생성물로 전환될 수 있다. α -치환된 이속사졸 카복실산을 용매의 존재 중 촉매 및 적합한 아민의 존재 하에 커플링제와 반응시켜 목적하는 생성물을 수득할 수 있다. 이 반응은 염기의 존재 하에서 임의적으로 진행될 수 있다. 커플링제는 디시클로헥실카보디이미드(DCC), 디이소프로필카보디이미드(DIC), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 히드로클로라이드(EDC), 0-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트(HBTU), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU), 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP), 브로모-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBrOP) 등으로부터 선택될 수 있다. 촉매는 DMAP, 1-히드록시-벤조트리아졸(HOBT), 1-히드록시-7-아자-벤조트리아졸(HOAt) 등으로부터 선택될 수 있다. 용매는 염화메틸렌, 클로로포름, DMF, NMP, THF, EtOAc, 피리딘 등으로부터 선택될 수 있다. 염기는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등으로부터 선택될 수 있다. 대표적 실시예에서, α -치환된 이속사졸 카복실산을 커플링제로서 EDC 및 촉매로서 DMAP를 사용하여 염화메틸렌의 존재하에 적합한 아민과 반응시킬 수 있다.

[0295] [반응식 3]



[0296]

[0297]

티에닐 카복실릭 에스테르를 용매 및 염기의 존재하에 에틸 디플루오로아세테이트와 축합시켜 β-디케톤을 제공할 수 있다. 용매는 염화메틸렌, DMF, NMP, 톨루엔 등 및 이의 조합으로부터 선택될 수 있다. 염기는 나트륨 에톡사이드, 나트륨 메톡사이드, 나트륨 3급-부톡사이드, 칼륨 에톡사이드, 칼륨 메톡사이드, 칼륨 3급-부톡사이드, 수소화나트륨, 수소화칼륨 등으로부터 선택될 수 있다. 대표적 실시예에서, 에스테르는 톨루엔과 나트륨 에톡사이드의 존재 중 에틸 디플루오로아세테이트와 반응하여 목적하는 β-디케톤 에스테르를 제공할 수 있다.

[0298]

β-디케톤 에스테르는 알킬화로 α-위치가 치환되고 이후 이속사졸로 전환될 수 있다. β-디케톤 에스테르를 적합한 용매 및 염기의 존재하에 알킬화제와 반응시켜 α-치환된 β-디케톤을 제공할 수 있다. 알킬화제는 임의 치환된 알킬할라이드, 임의 치환된 알킬설포네이트 등으로부터 선택될 수 있다. 용매는 DMF, NMP, THF, 디옥산 등 및 이의 조합으로부터 선택될 수 있다. 염기는 나트륨 에톡사이드, 나트륨 메톡사이드, 나트륨 3급-부톡사이드, 칼륨 에톡사이드, 칼륨 메톡사이드, 칼륨 3급-부톡사이드, 수소화나트륨, 수소화칼륨 등으로부터 선택될 수 있다. 대표적 실시예에서, β-디케톤 에스테르는 염기로서 수소화나트륨과 함께 약 60°C에서 DMF 중 알킬할라이드와 반응할 수 있다.

[0299]

α-치환된 β-디케톤 에스테르를 적합한 용매 중 히드록실아민 히드록로라이드와 반응시킴으로써 이속사졸로 전환시킬 수 있다. 대표적 실시예에서, α-치환된 β-디케톤 에스테르는 아세트산의 존재하에서 히드록실아민 히드록로라이드와 반응하여 α-치환된 이속사졸 에스테르를 제공할 수 있다. 특정 양태에서, 위치이성질체 이속사졸의 혼합물이 형성될 수 있다. 이 위치이성질체 이속사졸을 분리시키고 남은 단계를 통해 개별적으로 수득하거나 남은 단계를 통해 혼합물로 수득할 수 있다.

[0300]

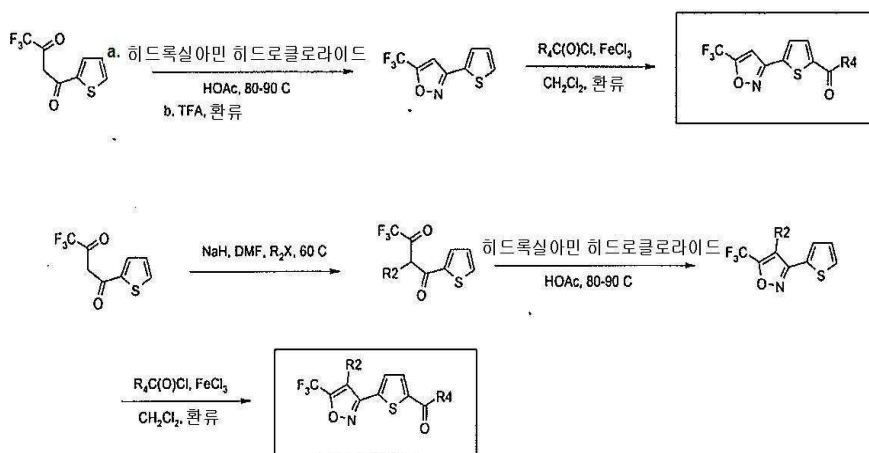
α-치환된 이속사졸 에스테르는 산 또는 염기 촉매된 가수분해에 의해 α-치환된 이속사졸 카복실산으로 전환될 수 있다. α-치환된 이속사졸 에스테르를 물의 존재하에서 적합한 용매 중 염기로 처리하여 염기 촉매된 가수분해를 실시할 수 있다. 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 등으로부터 선택될 수 있다. 용매는 에틸알코올, 메틸알코올, THF, 디옥산, DMF, NMP 등 및 이의 조합으로부터 선택될 수 있다. 대표적 실시예에서, THF 중 에스테르가 물의 존재하에서 수산화리튬과 반응함으로써 가수분해되어 α-치환된 이속사졸 카복실산이 수득될 수 있다.

[0301]

α-치환된 이속사졸 카복실산은 중간체 산 클로라이드로 전환되고, 이후 적합한 아민과 커플링하여 목적하는 생성물을 제공할 수 있다. α-치환된 이속사졸 카복실산은 용매와 함께 또는 용매없이 적합한 염소화제로 처리하여 중간체 산 클로라이드를 제공하고, 이를 분리하거나 처리하여 목적하는 생성물을 직접 수득할 수 있다. α-치환된 이속사졸 카복실산은 용매의 존재하에 또는 비존재하에 염소화제를 사용하여 산 클로라이드로 전환될 수 있다. 예를 들어, 염소화제는 염화옥살산, 염화티오닐, 삼염화인, 옥시염화인, 포스겐 및 포스겐 균등물 등

로부터 선택될 수 있다. 용매는 염화메틸렌, 클로로포름, 벤젠, 톨루엔 등으로부터 선택될 수 있다. 대표적인 실시예에서, 촉매 DMF의 존재하에서 염화옥살산은 α -치환된 이속사졸 카복실산을 용매로서 톨루엔을 사용하여 산 클로라이드로 전환시킬 수 있다. 이 중간체 산 클로라이드는 이후 적합한 용매 중 임의로 염기의 존재 하에서 아민과 반응하여 목적하는 생성물을 제공할 수 있다. 용매는 염화메틸렌, 클로로포름, 벤젠, 톨루엔, THF, 디에틸에테르, 디옥산 등으로부터 선택될 수 있다. 염기는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸 아민, DBU, DBN, DMAP, 피리딘 등 및 이의 조합으로부터 선택될 수 있다. 대표적인 실시예에서, 산 클로라이드를 THF 및 염기로서 트리에틸아민의 존재하 적합한 아민과 반응시켜 목적하는 생성물을 제공할 수 있다.

[0302] [반응식 4]



[0303]

[0304] 티에닐 β -디케톤은 적합한 용매 중 히드록실아민 히드로클로라이드과의 반응에 의해 티에닐 이속사졸로 전환될 수 있으며 트리플루오로아세트산과 환류시키는 추가적 단계는 이 전환을 완결짓는 데 유리하게 작용할 수 있다. 대표적인 실시예에서, β -디케톤은 아세트산의 존재하에서 히드록실아민 히드로클로라이드와 반응한 후 트리플루오로아세트산의 존재 중 환류 반응하여 목적하는 티에닐 이속사졸을 제공할 수 있다.

[0305] 티에닐 이속사졸은 적합한 용매 중에서 산 클로라이드 및 루이스 산과 프리델-크래프트 아실화 반응을 겪을 수 있다. 루이스 산은 $AlCl_3$, $TiCl_4$, $FeCl_3$ 등으로부터 선택될 수 있다. 용매는 염화메틸렌, 니트로벤젠 카본 디설피드 등으로부터 선택될 수 있다. 대표적인 실시예에서, 티에닐 이속사졸을 환류하에서 $FeCl_3$ 의 존재 중 산 클로라이드와 염화메틸렌 중 반응시켜 목적하는 생성물을 제공할 수 있다.

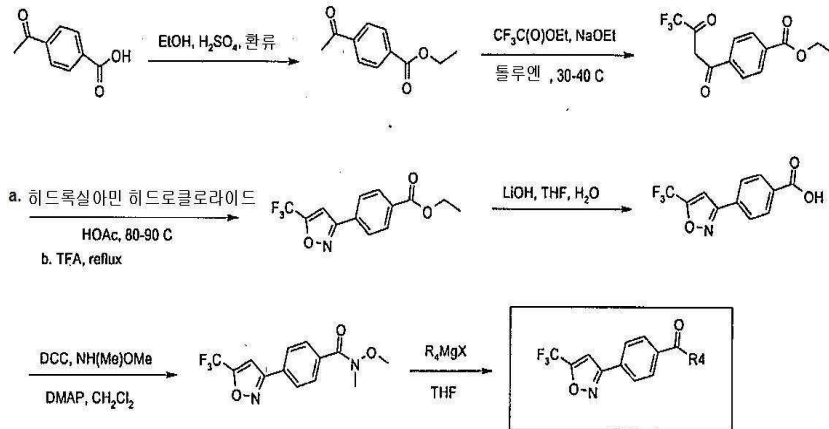
[0306] 티에닐 β -디케톤은 알킬화로 α -위치가 치환되고 이후 이속사졸로 전환될 수 있다. 티에닐 β -디케톤을 적합한 용매 및 염기의 존재하에 알킬화제와 반응시켜 α -치환된 티에닐 β -디케톤을 제공할 수 있다. 알킬화제는 임의 치환된 알킬할라이드, 임의 치환된 알킬설포네이트 등으로부터 선택될 수 있다. 용매는 DMF, NMP, THF, 디옥산 등 및 이의 조합으로부터 선택될 수 있다. 염기는 나트륨 에톡사이드, 나트륨 메톡사이드, 나트륨 3급-부톡사이드, 칼륨 에톡사이드, 칼륨 메톡사이드, 칼륨 3급-부톡사이드, 수소화나트륨, 수소화칼륨 등으로부터 선택될 수 있다. 대표적인 실시예에서, 티에닐 β -디케톤 에스테르는 염기로서 수소화나트륨과 함께 약 60°C에서 DMF 중 알킬할라이드와 반응할 수 있다.

[0307] α -치환된 티에닐 β -디케톤은 적합한 용매 중 히드록실아민 히드로클로라이드와 반응하여 이속사졸로 전환될 수 있다. 대표적인 실시예에서, α -치환된 티에닐 β -디케톤은 아세트산의 존재하에서 히드록실아민 히드로클로라이드와 반응하여 α -치환된 티에닐 이속사졸을 제공할 수 있다.

[0308] α -치환된 티에닐 이속사졸은 적합한 용매 중에서 산 클로라이드 및 루이스 산과 프리델-크래프트 아실화 반응을 겪을 수 있다. 루이스 산은 $AlCl_3$, $TiCl_4$, $FeCl_3$ 등으로부터 선택될 수 있다. 용매는 염화메틸렌, 니트로벤젠 카본 디설피드 등으로부터 선택될 수 있다. 대표적인 실시예에서, α -치환된 티에닐 이속사졸을 환류하에서 $FeCl_3$ 의 존재 중 산 클로라이드와 염화메틸렌 중 반응시켜 목적하는 α -치환된 티에닐 이속사졸 케톤 생성물을

제공할 수 있다.

[반응식 5]



4-아세틸벤조산은 에스테르화에 의해 4-아세틸벤조익 에스테르로 전환될 수 있다. 예를 들어, 4-아세틸벤조산은 알코올성 용매의 존재 중 산으로 처리하고 가열함으로써 4-아세틸벤조익 에스테르로 전환될 수 있다. 산은 염산, 황산 등일 수 있다. 용매는 메틸알코올, 에틸알코올 등일 수 있다. 대표적 실시예에서, 4-아세틸벤조산을 황산의 존재하에 환류로 에틸알코올과 반응시켜 에틸 4-아세틸벤조에이트를 제공할 수 있다.

에틸 4-아세틸벤조에이트를 용매 및 염기의 존재하에서 β-케토에스테르와 축합하여 β-디케톤을 제공할 수 있다. 용매는 염화메틸렌, DMF, NMP, 톨루엔 등 및 이의 조합으로부터 선택될 수 있다. 염기는 나트륨 에톡사이드, 나트륨 메톡사이드, 나트륨 3급-부톡사이드, 칼륨 에톡사이드, 칼륨 메톡사이드, 칼륨 3급-부톡사이드, 수소화나트륨, 수소화칼륨 등으로부터 선택될 수 있다. 대표적 실시예에서, 아미드는 톨루엔과 나트륨 에톡사이드의 존재하에서 에틸 트리플루오로아세테이트와 반응하여 목적하는 β-디케톤 에스테르를 제공할 수 있다.

β-디케톤 에스테르는 알킬화로 α-위치가 치환되고 이후 이속사졸로 전환될 수 있다. β-디케톤 에스테르는 적합한 용매 및 염기의 존재하에 알킬화제와 반응시켜 α-치환된 티에닐 β-디케톤을 제공할 수 있다. 알킬화제는 임의 치환된 알킬할라이드, 임의 치환된 알킬설포네이트 등으로부터 선택될 수 있다. 용매는 DMF, NMP, THF, 디옥산 등 및 이의 조합으로부터 선택될 수 있다. 염기는 나트륨 에톡사이드, 나트륨 메톡사이드, 나트륨 3급-부톡사이드, 칼륨 에톡사이드, 칼륨 메톡사이드, 칼륨 3급-부톡사이드, 수소화나트륨, 수소화칼륨 등으로부터 선택될 수 있다.

α-위치에서 어떠한 치환도 요구되지 않는다면, β-디케톤은 적합한 용매 중 히드록실아민 히드로클로라이드와의 반응에 의해 이속사졸로 직접 전환될 수 있다. 임의로, 트리플루오로아세트산과 환류시키는 추가적 단계가 위 전환을 증진시키는 데 유리할 수 있다. 대표적 실시예에서, β-디케톤은 아세트산의 존재하에서 히드록실아민 히드로클로라이드와 반응한 후 환류중의 트리플루오로아세트산 존재 중 반응에 의해 목적하는 이속사졸 벤조익 에스테르를 제공할 수 있다. 특정 양태에서, 위치이성질체 이속사졸 벤조익 에스테르의 혼합물이 형성될 수 있다.

이속사졸 벤조익 에스테르는 산 또는 염기 촉매된 가수분해에 의해 이속사졸 벤조산으로 전환될 수 있다. 이속사졸 벤조익 에스테르를 물의 존재하에서 적합한 용매 중 염기로 처리하여 염기 촉매된 가수분해를 실시할 수 있다. 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 등으로부터 선택될 수 있다. 용매는 에틸알코올, 메틸알코올, THF, 디옥산, DMF, NMP 등 및 이의 조합으로부터 선택될 수 있다. 대표적 실시예에서, THF 중 이속사졸 벤조익 에스테르가 물의 존재하에서 수산화리튬과 반응함으로써 가수분해되어 이속사졸 벤조산이 수득될 수 있다.

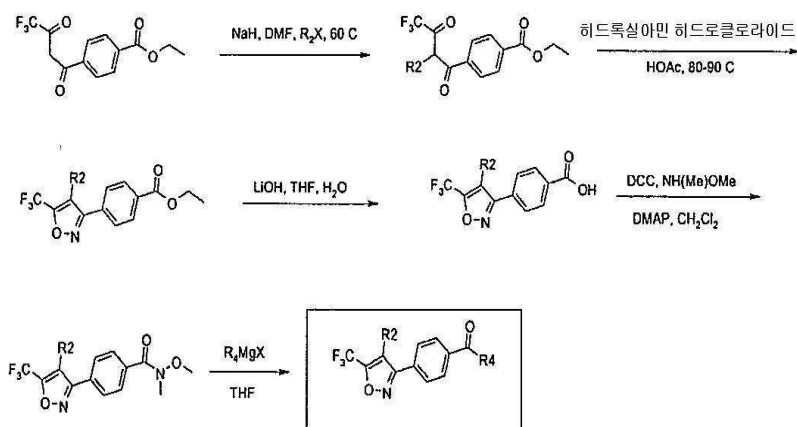
이속사졸 벤조산은 중간체 이속사졸 벤조익 N,O-디메틸아미드(즉, 와인랩 아미드)로 전환되고, 이후 유기금속 반응에 의해 이속사졸 케톤을 제공할 수 있다.

이속사졸 벤조산은 커플링 반응을 이용하여 이속사졸 벤조익 N,O-디메틸아미드로 전환될 수 있다. 이속사졸 벤조산은 용매의 존재하 촉매 및 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드의 존재 중 커플링제와 반응하여 목적

하는 생성물을 제공할 수 있다. 반응은 염기의 존재하에 임의로 진행될 수 있다. 커플링제는 디시클로헥실카보디이미드 (DCC), 디이소프로필카보디이미드 (DIC), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카보디이미드 히드록로라이드 (EDC), 0-벤조트리아졸- N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트 (HBTU), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP), 브로모-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBrOP) 등으로부터 선택될 수 있다. 촉매는 DMAP, 1-히드록시-벤조트리아졸 (HOBt), 1-히드록시-7-아자-벤조트리아졸 (HOAt) 등으로부터 선택될 수 있다. 용매는 염화메틸렌, 클로로포름, DMF, NMP, THF, EtOAc, 피리딘 등으로부터 선택될 수 있다. 염기는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등으로부터 선택될 수 있다. 대표적 실시예에서, 이속사졸 벤조산은 커플링제로서 DCC 및 촉매로서 DMAP를 사용하여 염화메틸렌 존재하에 N,O-디메틸히드록실아민 히드록로라이드와 반응하여 이속사졸 벤조의 N,O-디메틸아미드를 제공할 수 있다.

[0318] 이 이속사졸 벤조의 N,O-디메틸아미드를 적합한 용매 중 유기금속성 시약과 반응시켜 이속사졸 페닐케톤을 제공할 수 있다. 이 유기금속성 시약은 그리냐드(Grignard) 시약, 알킬 아연 등일 수 있다. 용매는 THF, 디옥산, 디에틸 에테르 등일 수 있다. 대표적 실시예에서, 이 이속사졸 벤조의 N,O-디메틸아미드는 THF 중 그리냐드 시약과 반응하여 이속사졸 페닐케톤을 제공할 수 있다.

[0319] [반응식 6]



[0320]

[0321] β-디케톤 벤조의 에스테르는 알킬화로 α-위치가 치환되고 이후 이속사졸로 전환될 수 있다. β-디케톤 벤조의 에스테르를 적합한 용매 및 염기의 존재하에 알킬화제와 반응시켜 α-치환된 β-디케톤 벤조의 에스테르를 제공할 수 있다. 알킬화제는 임의 치환된 알킬할라이드, 임의 치환된 알킬설포네이트 등으로부터 선택될 수 있다. 용매는 DMF, NMP, THF, 디옥산 등 및 이의 조합으로부터 선택될 수 있다. 염기는 나트륨 에톡사이드, 나트륨 메톡사이드, 나트륨 3급-부톡사이드, 칼륨 에톡사이드, 칼륨 메톡사이드, 칼륨 3급-부톡사이드, 수소화나트륨, 수소화칼륨 등으로부터 선택될 수 있다.

[0322] α-치환된 β-디케톤 벤조의 에스테르는 적합한 용매 중 히드록실아민 히드록로라이드와 반응하여 α-치환된 이속사졸 벤조의 에스테르로 전환될 수 있다. 대표적 실시예에서, α-치환된 β-디케톤 벤조의 에스테르는 아세트산의 존재하에서 히드록실아민 히드록로라이드와 반응하여 치환된 이속사졸 벤조의 에스테르를 제공할 수 있다. 특정 양태에서, 위치이성질체 이속사졸의 혼합물이 형성될 수 있다.

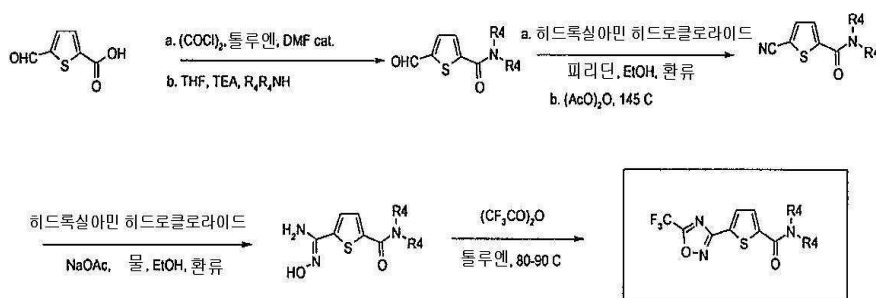
[0323] 상기 치환된 이속사졸 벤조의 에스테르는 산 또는 염기 촉매된 가수분해에 의해 상기 치환된 이속사졸 벤조산으로 전환될 수 있다. 상기 치환된 이속사졸 벤조의 에스테르를 물의 존재하에서 적합한 용매 중 염기로 처리하여 염기 촉매된 가수분해를 실시할 수 있다. 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 등으로부터 선택될 수 있다. 용매는 에틸알코올, 메틸알코올, THF, 디옥산, DMF, NMP 등 및 이의 조합으로부터 선택될 수 있다. 대표적 실시예에서, THF 중 에스테르가 물의 존재하에서 수산화리튬과 반응함으로써 가수분해되어 치환된 이속사졸 벤조산이 수득될 수 있다.

[0324] 상기 치환된 이속사졸 벤조산은 중간체인 치환된 이속사졸 벤조의 N,O-디메틸아미드(즉, 와인랩 아미드)로 전환된 후, 유기금속성 반응으로 치환된 이속사졸 케톤을 제공할 수 있다.

[0325] 상기 치환된 이속사졸 벤조산은 커플링 반응을 이용하여 치환된 이속사졸 벤조의 N,O-디메틸아미드로 전환될 수 있다. 상기 치환된 이속사졸 벤조산을 용매 중 촉매 및 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드의 존재하에 커플링제와 반응시켜 목적하는 생성물을 제공할 수 있다. 이 반응은 염기의 존재하에 임의로 진행시킬 수 있다. 커플링제는 디스클로헥실카보디이미드 (DCC), 디이소프로필카보디이미드 (DIC), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카보디이미드 히드로클로라이드 (EDC), O-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트 (HBTU), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU), O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU), (벤조트리아졸-1-일옥시) 트리플루리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP), 브로모-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBrOP) 등으로부터 선택될 수 있다. 촉매는 DMAP, 1-히드록시-벤조트리아졸 (HOBT), 1-히드록시-7-아자-벤조트리아졸 (HOAt) 등으로부터 선택될 수 있다. 용매는 염화메틸렌, 클로로포름, DMF, NMP, THF, EtOAc, 피리딘 등으로부터 선택될 수 있다. 염기는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등으로부터 선택될 수 있다. 대표적 실시예에서, 이속사졸 벤조산은 커플링제로서 DCC 및 촉매로서 DMAP를 사용하여 염화메틸렌 존재하에 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드와 반응하여 치환된 이속사졸 벤조의 N,O-디메틸아미드를 제공할 수 있다.

[0326] 상기 치환된 이속사졸 벤조의 N,O-디메틸아미드를 적합한 용매 중 유기금속성 시약과 반응시켜 이속사졸 페닐케톤을 제공할 수 있다. 이 유기금속성 시약은 그리냐드 시약, 디알킬 아연 등일 수 있다. 용매는 THF, 디옥산, 디에틸 에테르 등일 수 있다. 대표적 실시예에서, 상기 치환된 이속사졸 벤조의 N,O-디메틸아미드는 THF 중 그리냐드 시약과 반응하여 치환된 이속사졸 페닐케톤을 제공할 수 있다.

[0327] [반응식 7]



[0328]

[0329] 티에닐 카복실산 알데히드는 중간체인 티에닐 산 클로라이드 알데히드로 전환된 후 적합한 아민과 커플링하여 목적하는 생성물 아미드를 제공할 수 있다. 이 티에닐 카복실산을 용매와 함께 또는 용매없이 적합한 염소화제로 처리하여 중간체인 산 클로라이드를 생성하고 이 산 클로라이드는 분리 또는 처리되어 직접적으로 목적하는 생성물을 제공할 수 있다. 티에닐 카복실산 알데히드는 용매의 존재 또는 비존재하에서 염소화제를 사용하여 산 클로라이드로 전환될 수 있다. 예를 들어, 염소화제는 옥살릴클로라이드, 염화티오닐, 삼염화인, 옥시염화인, 포스젠 및 포스젠 등가물 등으로부터 선택될 수 있다. 용매는 염화메틸렌, 클로로포름, 벤젠, 톨루엔 등으로부터 선택될 수 있다. 대표적 실시예에서, 촉매 DMF 존재 중 옥살릴클로라이드는 티에닐 카복실산 알데히드를 용매로서 톨루엔 하에서 티에닐 카복실산 클로라이드 알데히드로 전환시킬 수 있다.

[0330] 이후, 중간체인 티에닐 카복실산 클로라이드 알데히드는 임의로 염기의 존재하에서 적합한 용매 중 아민과 반응하여 목적하는 생성물 아미드를 제공할 수 있다. 용매는 염화메틸렌, 클로로포름, 벤젠, 톨루엔, THF, 디에틸 에테르, 디옥산 등으로부터 선택될 수 있다. 염기는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, DBU, DBN, DMAP, 피리딘 등 및 이의 조합으로부터 선택될 수 있다. 대표적 실시예에서, 산 클로라이드는 THF 및 염기로서 트리에틸아민의 존재 하에서 적합한 아민과 반응하여 목적하는 생성물 티에닐 알데히드 아미드를 제공할 수 있다.

[0331] 상기 티에닐 알데히드 아미드는 2 단계 공정을 거쳐 티에닐 니트릴 아미드로 전환될 수 있다. 상기 티에닐 알데히드 아미드는 염기 존재하에 적합한 용매 중 히드록실아민 히드로클로라이드와 반응 후 탈수소화되어 티에닐 니트릴 아미드를 제공할 수 있다. 대표적 실시예에서, 상기 티에닐 알데히드 아미드는 환류 하에 피리딘 및 에틸알코올의 존재하에 히드록실아민 히드로클로라이드와 반응하여 중간체 티에닐 히드록시이민 아미드를 제공할 수 있다. 이 중간체 티에닐 히드록시이민 아미드는 탈수소화되어 티에닐 니트릴 아미드를 제공할 수 있다. 탈수소화제는 무수 아세트산 등일 수 있다. 대표적 실시예에서, 상기 티에닐 히드록시이민 아미드는 승온된 온도

에서 무수 아세트산과 반응하여 티에닐 니트릴 아마이드를 제공할 수 있다. 반응 온도는 약 80 내지 약 90℃의 범위일 수 있다.

[0332] 이 티에닐 니트릴 아마이드를 적합한 조건하에 히드록실아민 히드로클로라이드와 반응시킴으로써 티에닐 히드록시 아마이드로 전환시킬 수 있다. 이 티에닐 니트릴 아마이드는 히드록실아민 히드로클로라이드, 염기, 물 및 용매와 반응하여 티에닐 히드록시아민 아마이드를 제공할 수 있다. 염기는 아세트산 나트륨, 아세트산 칼륨 등일 수 있다. 용매는 메틸 알코올, 에틸 알코올 등일 수 있다. 대표적 실시예에서, 티에닐 니트릴 아마이드는 환류하에 아세트산 나트륨, 물 및 에틸 알코올의 존재하에 히드록실아민 히드로클로라이드와 반응하여 티에닐 히드록시아민 아마이드를 제공할 수 있다.

[0333] 이 티에닐 히드록시아민 아마이드를 적합한 용매 중 트리플루오로아세트산 무수물과 반응시킴으로써 아자이속사 줄 아마이드로 전환시킬 수 있다. 대표적 실시예에서, 티에닐 히드록시아민 아마이드는 상승된 온도에서 톨루엔의 존재하에 무수 트리플루오로아세트산과 반응할 수 있다. 반응 온도는 약 80 내지 약 90℃의 범위일 수 있다.

[0334] 화합물이 충분히 염기성이거나 산성이어서 안정한 비독성 산염 또는 염기염을 형성하는 경우, 염으로서의 당해 화합물의 투여가 적합할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염의 예는, 생리적으로 허용되는 음이온을 형성하는 산과 형성된 유기산 부가염, 예를 들어, 토실레이트, 메탄설포네이트, 아세테이트, 시트레이트, 말로네이트, 타르타레이트, 석시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, α -케토글루타레이트 및 α -글리세로포스페이트이다. 적합한 무기염이 또한 형성될 수 있으며, 예를 들어, 염산, 황산, 질산, 중탄산 및 탄산염을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0335] 약제학적으로 허용되는 염은 당업자에게 익히 공지된 표준 공정을 사용하여, 예를 들어 아민과 같이 충분히 염기성인 화합물을, 생리적으로 허용되는 음이온을 형성하는 적합한 산과 반응시켜 수득될 수 있다. 카복실산의 알칼리금속(예: 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼리토금속(예: 칼슘)염이 또한 제조될 수 있다.

[0336] 특정 측면에서, 본 제제 또는 화합물의 프로드럭 형태가 이를 필요로 하는 개체에 투여될 수 있다. "프로드럭"은 체내에서 모 약물(parent drug)로 전환되는 제제를 나타낸다. 프로드럭은 특정 경우에서 모 약물에 비해 더 용이하게 투여될 수 있어 종종 유용하다. 예를 들어, 모 약물은 경구 투여가 부적합하지만, 프로드럭은 경구 투여로 생체이용이 가능할 수 있다. 또한, 프로드럭은 모 약물에 비해 약제학적 조성물 중 개선된 용해도를 나타낼 수 있다. 이에 제한되는 것은 아니지만, 프로드럭의 예는, 에스테르("프로드럭")로 투여되어, 수용성이 이동에 불리한 세포막을 용이하게 통과하지만, 이후 수용성이 이로운 세포 내에서는 활성 형태인 카복실산으로 대사적으로 가수분해되는 화합물이다. 적합한 프로드럭 유도체의 선택 및 제조를 위한 통상적인 공정이 예를 들어, 문헌 [Design of Prodrugs(ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985)]에 기술되어 있으며, 이 문헌은 참조에 의해 본원에 혼입된다.

[0337] 화학식 I의 화합물은 약제학적 조성물로 제형화되어 선택된 투여 경로(즉, 경구 또는 비경구로 정맥내, 근육내, 국소 또는 피하 경로)에 맞추어진 다양한 형태로 포유류 숙주(예: 인간 환자)에 투여될 수 있다.

[0338] 따라서, 본 화합물은 불활성 회색제 또는 동화할 수 있는 식용 담체와 같은 약제학적으로 허용되는 비히클과 배합하여 예를 들어 경구로 전신 투여될 수 있다. 본 화합물은 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐 내 봉입되어 정제로 압축되거나, 환자의 식이 음식에 직접 혼입될 수 있다. 경구 치료 투여를 위해, 본 활성 화합물은 하나 이상의 부형제와 배합되어, 소화가능한 정제, 구강 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 활성 화합물을 적어도 0.1% 포함해야 한다. 조성물 및 제제의 백분율은 물론 달라질 수 있으며 편리하게는 제시된 단위 용량 형태의 약 2 내지 약 60중량%일 수 있다. 이러한 치료적으로 유용한 조성물 내 활성 화합물의 양은 유효 용량 수준이 획득될 정도이다.

[0339] 정제, 트로키, 환제, 캡슐 등은 또한 결합제(예: 트래거컨트 검, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴); 부형제(예: 디칼슘 인산염); 붕괴제(예: 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등); 윤활제(예: 마그네슘 스테아레이트); 및 감미제(예: 수크로스, 프럭토스, 락토스 또는 아스파탐 또는 향료(예: 페퍼민트 또는 노르발폴 오일)를 또한 포함할 수 있으며, 체리 향이 첨가될 수 있다. 단위 용량 형태가 캡슐인 경우, 상기 유형의 물질 외에 액상 담체(예: 식물성 오일 또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유할 수 있다. 다양한 다른 물질이 코팅제로서 존재하거나 고체 단위 용량 형태의 물리적 형태를 변경시키기 위해 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제, 환 또는 캡슐은 젤라틴, 왁스, 셀락 또는 슈거 등으로 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시럽 또는 엘릭시르는 활성 화합물, 감미제로서 수크로스 또는 프럭토스, 방부제로 메틸 및 프로필파라벤, 체리 또는 오렌지 향과 같은 염료 및 향료를 함유

할 수 있다. 물론, 임의의 단위 용량 형태를 제조하는 데 사용된 모든 물질은 사용된 양에서 약제학적으로 허용되고 실질적으로 비독성이어야 한다. 추가로, 활성 화합물은 서방형 제제 및 장치로 혼입될 수 있다.

[0340] 활성 화합물은 또한 주입 또는 주사에 의해 정맥내 또는 복강내 투여될 수 있다. 활성 화합물 또는 이의 염의 용액은 수증 제조되고, 임의로 비독성 계면활성제와 혼합될 수 있다. 분산제가 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 트리아세틴 또는 이의 혼합물 중, 또는 오일 중 제조될 수 있다. 저장 및 사용의 통상 조건하에서, 이들 제제는 미생물의 증식을 방지하기 위해 방부제를 포함한다.

[0341] 주사 또는 주입에 적합한 약제학적 투여 형태는 활성 성분을 포함하는 무균 수성 용액 또는 분산제, 또는 무균 분말을 포함할 수 있으며, 이것들은 임의로 리포솜 내 캡슐화되어 무균의 주입가능한 용액 또는 분산액을 즉석 제조하도록 조정된다. 모든 경우, 궁극적 투여 형태는 제조 및 저장 환경에서 무균의 액상이며 안정해야 한다. 액상 담체 또는 비히클은 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액상 폴리에틸렌 글리콜 등), 식물성 오일, 비독성 글리세릴 에스테르, 및 이의 적합한 혼합물을 포함한, 용매 또는 액상 분산 매질일 수 있다. 적합한 유동성은 예를 들어 리포솜 형성에 의해, 또는 분산제인 경우 요구되는 입자 크기 유지에 의해, 또는 계면활성제 사용에 의해 유지될 수 있다. 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티머소살 등에 의해 미생물의 작용을 방지할 수 있다. 많은 경우, 등장화제, 예를 들어, 슈거, 완충액 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직한 것이다. 주사가 가능한 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제의 조성, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 조성을 사용함으로써 달성될 수 있다.

[0342] 무균의 주사가 가능한 용액은 적합한 용매 중 요구되는 양의 활성 화합물을, 필요한 경우 상기 언급된 다양한 다른 성분들과 혼합하고 이후 여과 멸균함으로써 제조된다. 무균 주사가 가능한 용액의 제조를 위한 무균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 동결건조 기술이며, 이로써 활성 성분의 분말 외에 미리 무균-여과된 용액 내 존재하는 임의의 추가적 바람직한 성분을 얻는다.

[0343] 국소 투여에 있어서, 본 화합물은 순수 형태, 즉, 액상일 때 적용될 수 있다. 그러나, 일반적으로는 고체 또는 액체일 수 있는 피부에 허용되는 담체와 함께 조성물 또는 제형으로서 피부에 투여하는 것이 바람직하다.

[0344] 유용한 고체 담체는 탈크, 점토, 미결정질 셀룰로스, 실리카, 알루미늄과 같이 미세하게 분할된 고체를 포함한다. 유용한 액상 담체는, 물, 알코올 또는 글리콜 또는 물-알코올/글리콜 혼합물을 포함하며, 여기서 본 화합물은 임의로 비독성 계면활성제의 도움으로 유효 농도로 이 중 용해되거나 분산될 수 있다. 향수 및 추가적 향미생물제와 같은 보조제가 제시된 용도를 위한 특성을 최적화하기 위해 첨가될 수 있다. 생성된 액상 조성물은 흡수 패드로부터 적용되거나, 붕대 및 기타 드레싱에 스며들게 하여 사용되거나, 펌프-타입 또는 에어로졸 스프레이어를 사용하여 환부에 분사될 수 있다.

[0345] 또한, 합성 중합체, 지방산, 지방산염 및 에스테르, 지방 알코올, 개질된 셀룰로스 또는 개질된 미네랄 물질과 같은 증점제가 액상 담체와 함께 사용되어 사용자의 피부에 직접 적용되는 확산가능한 페이스트, 젤, 연고, 비누 등을 형성할 수 있다.

[0346] 화학식 I의 화합물의 유용한 용량은 시험관 내 활성 및 동물 모델에서의 생체 내 활성을 비교함으로써 결정될 수 있다. 마우스 및 다른 동물에서의 유효 용량을 인간에 외삽시키는 방법은 당업계에 공지되어 있다[참조: 미국 특허 제4,938,949호].

[0347] 치료 용도에 필요한 본 화합물 또는 활성 염 또는 이의 유도체의 양은 선택된 특정 염에 따라 달라질 뿐 아니라 투여 경로, 치료될 질병의 특성 및 환자의 연령 및 상태에 따라 달라질 것이며, 궁극적으로는 담당 의사 또는 임상사의 의해 결정될 것이다.

[0348] 그러나, 일반적으로 적합한 용량은 빈번하게 1일 약 0.15 내지 약 100 mg/kg, 예를 들어 약 1 내지 75 mg/kg(구체적 예로 1일 대상체의 체중(kg) 당 약 0.75 내지 약 50mg), 바람직하게는 1 내지 90mg/kg/일, 가장 바람직하게는 1 내지 60mg/kg/일일 것이다.

[0349] 본 화합물은 단위 용량 형태로 편리하게 투여된다: 예를 들어 단위 용량 형태 당 활성 성분을 1 내지 1000mg 함유, 적합하게는 10 내지 750mg 함유, 가장 적합하게는 5 내지 500mg 함유한다.

[0350] 이상적으로, 활성 성분은 활성 화합물의 최대 혈장 농도가 약 0.5 내지 약 75 μM , 바람직하게, 약 1 내지 50 μM , 가장 바람직하게, 약 2 내지 약 30 μM 에 도달하도록 투여되어야 한다. 이러한 혈장 농도는 예를 들어 임의로 염수 중 활성 성분을 0.05 내지 5% 용액으로 정맥 내 주사하거나, 활성 성분 약 1-100 mg을 함유하는 덩어

리(bolus)로 경구 투여하여 획득될 수 있다. 바람직한 혈중 농도는 약 0.01-5.0 mg/kg/hr을 제공하는 지속적 주입 또는 활성 성분을 약 0.4-15mg/kg 함유하는 간헐적 주입에 의해 유지될 수 있다.

[0351] 목적하는 용량은 단일 용량으로 편리하게 제공되거나, 적합한 간격, 예를 들어, 1일 2회, 3회, 4회 이상의 하위 용량의 분할된 용량으로 투여될 수 있다. 하위 용량 자체는 예를 들어, 별개의 대략적으로 간격화된 다수의 투여로 추가 분할될 수 있다.

[0352] 본 발명의 화합물은 노화-관련 기억력 손상, 경증(mild)의 인지력 손상, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환 및 관련 질환의 치료를 위해 동물에 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 동물의 인지 기능 개선을 위해 건강한 동물 또는 고령 동물에 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 정신분열증, 노화-관련 기억력 손상(AAMI); 경증 인지력 손상(MCI), 섬망(급성 혼수 상태); 우울, 치매(때때로 알츠하이머형 또는 비-알츠하이머형 치매로 추가로 분류됨); 알츠하이머 질환; 파킨슨 질환; 헌팅턴 질환(무도병); 정신 지체; (예: 루빈스타인-타이비 및 다운 증후군); 뇌혈관 질환(예: 혈관성 치매, 심장 수술 후); 감정 장애; 정신 장애; 자폐증(예: 칸너 증후군); 신경증적 장애; 주의력 결핍 장애(ADD); 경막하혈종; 정상압 수두증; 뇌 종양; 두부 외상(뇌진탕 후 장애), 뇌 외상(참조: DSM-IV, APA 1994) 등으로부터 선택된 질병을 갖는 동물에 투여될 수 있다.

[0353] 본 발명의 화합물은 또한 인지력을 개선시키는 데 유효한 하나 이상의 기타 치료제, 및/또는 정신분열증, 노화-관련 기억력 손상(AAMI); 경증 인지력 손상(MCI), 섬망(급성 혼수 상태); 우울, 치매(때때로 알츠하이머형 또는 비-알츠하이머형 치매로 추가로 분류됨); 알츠하이머 질환; 파킨슨 질환; 헌팅턴 질환(무도병); 정신 지체; (예: 루빈스타인-타이비 및 다운 증후군); 뇌혈관 질환(예: 혈관성 치매, 심장 수술 후); 감정 장애; 정신 장애; 자폐증(예: 칸너 증후군); 신경성 장애; 주의력 결핍 장애(ADD); 경막하혈종; 정상압 수두증; 뇌 종양; 두부 외상(뇌진탕 후 장애), 뇌 외상(참조: DSM-IV, APA 1994)의 치료에 유효한 하나 이상의 치료제와 배합하여 임의로 투여될 수 있다.

[0354] MAO-B의 억제제로서 작용하는 본 발명의 화합물의 능력은 당업계에 잘 알려진 약리학적 모델을 사용하거나 아래 검사를 사용하여 측정될 수 있다.

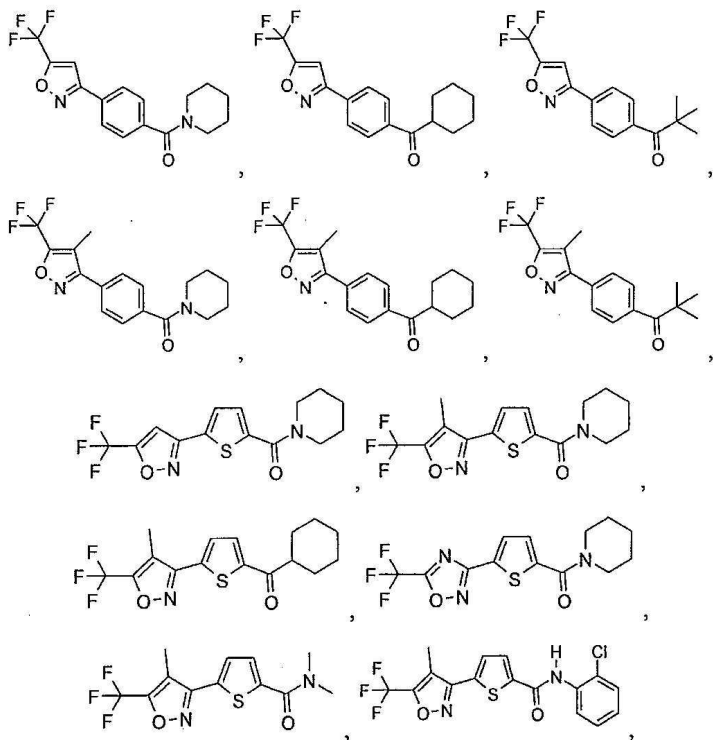
[0355] MAO-B 억제 검사

[0356] MAO 효소 검사는 마쓰모토 및 동료들에 의해 기술된 형광측정법을 아래와 같이 변형하여 실시하였다[참조: Matsumoto, et. al., Clin. Biochem., 1985 18, 126-129]. 곤충 세포에서 발현된 인간 재조합 MAO-A 및 MAO-B를 사용하였다. 2가지 검사를 위해, 시험 화합물 및/또는 비히클을 37°C에서 15분간 pH 7.4의 인산염 완충액에서 정제된 효소와 함께 전배양하였다. 50 μM 키누라민을 첨가함으로써 반응을 개시하였다. 60분 배양 기간이 끝난 후, 6N NaOH를 첨가하여 반응을 종결시켰다. 형성된 4-히드록시퀴놀린 양을 325 nm/465 nm에서 스펙트로 형광측정법으로 측정하였다. 결과를 억제율로 변환시키고, IC₅₀을 IDBS로부터 XLfit 프로그램을 사용하여 측정하였다[참조: ID Business solutions Ltd., 2 Occam Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey, GU2 7QB UK]. 본 발명의 대표적 화합물을 이 검사에서 평가하였다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 10 μM의 농도에서 MAO-B 억제 특성을 나타내었다. 바람직한 화합물은 또한 MAO-A에 비해 MAO-B에 대해 선택적인 것으로 입증되었다.

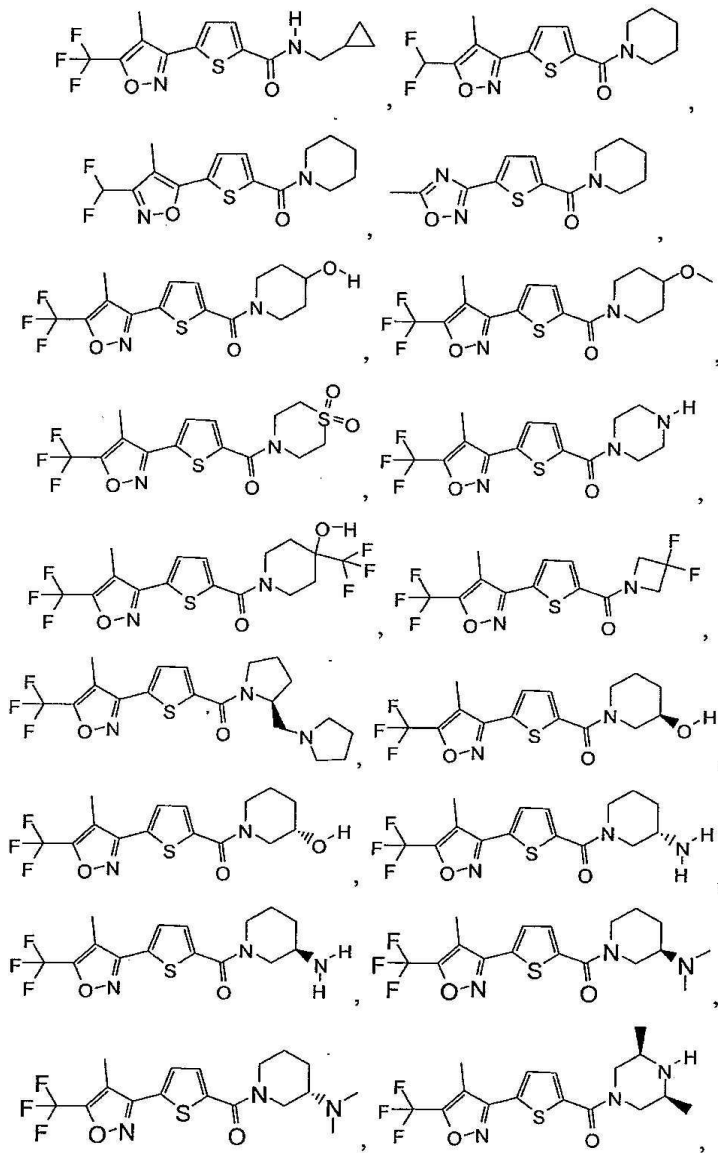
[0357] 다수의 양태에서, 본 화합물은 약 50 μM 미만의 농도에서 MAO-B 억제 특성을 나타내며, 예를 들어 본 화합물은 약 40 μM 미만, 약 25 μM 미만, 약 10 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 100 nM, 약 80 nM 미만, 약 60 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 25 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 1 nM 미만의 농도에서 MAO-B 억제 특성을 나타낸다.

[0358]

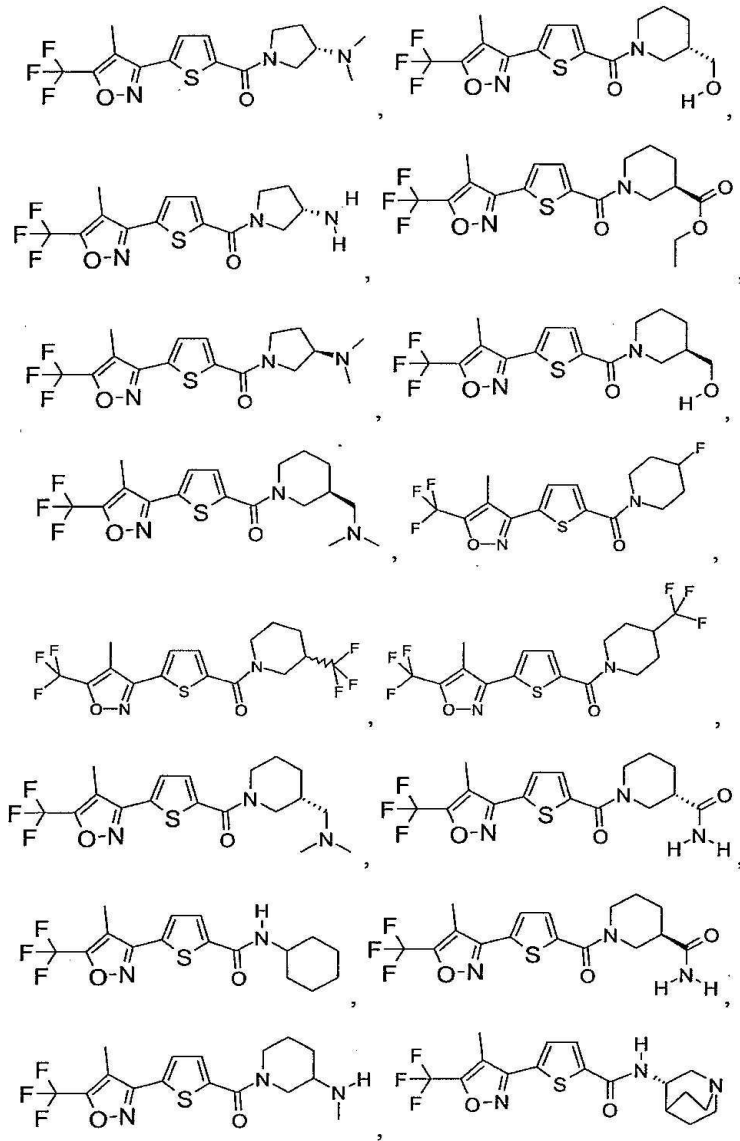
대다수의 아래 화합물들은 10 μ M 이하의 농도에서 MAO-B 억제 특성을 나타내었다:



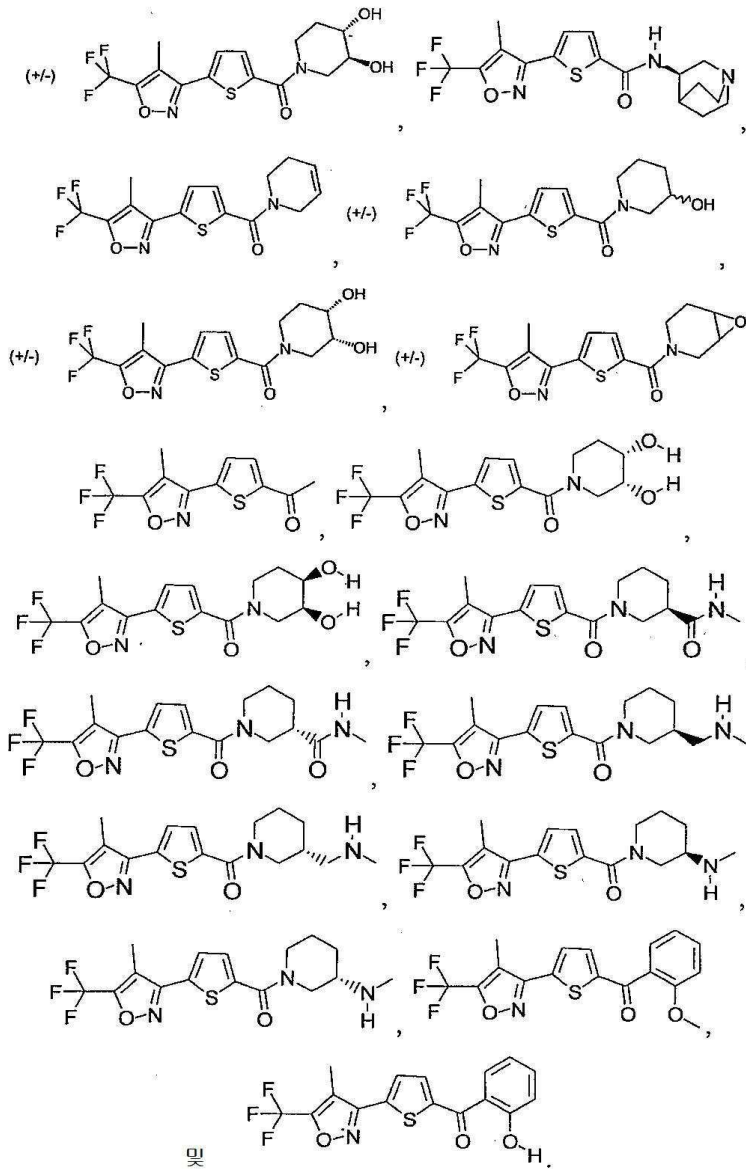
[0359]



[0360]



[0363]



[0364]

[0365]

인지 행동을 조절하는 화합물의 능력은 맥락적 공포 조건화 후에 기억력을 측정하는 아래 검사를 이용하여 평가 될 수 있다.

[0366]

맥락적 기억력 검사: 공포 조건화

[0367]

맥락적 기억력은 파블로프 공포 조건화의 한 형태로, 실험을 당한 적이 없는(naive) 마우스를 구별된 시야, 후각 및 촉각적 신호를 포함하는 새로운 챔버(맥락) 내 위치시킨다. 2분의 순응 후, 마우스의 발에 짧은, 중간 정도의 전기적 충격을 가한다. 이 부정적 실험으로부터, 마우스는 이 챔버가 위험한 곳임을 수개월 동안 기억 할 것이다. 훈련한 몇 시간 후에 동일한 맥락 내로 재위치되면, 위험에 대한 마우스의 자연적인 반응은 수초 동안 돌처럼 앉아 있는 "얼어 붙은" 상태이다. 이는 인간이 공포를 경험했을 때 인간에게 나타나는 현상과 유사하다. 관찰 기간 동안 마우스가 얼어붙은 상태로 보내는 시간의 백분율이 이 맥락에서 마우스의 기억력의 정량적 척도(기억력 점수)가 된다.

[0368]

맥락적 조건화는 공포에 의해 동기화된 학습을 매개하는 신경 기질을 조사하는 데 널리 사용되어 왔다[참조: Phillips, R. G., LeDoux, J. E., Behav Neurosci, 1992, 106, 274-285; Kim, J. J., et. al, Behav Neurosci, 1993, 107, 1093-1098; Bourtchouladze, R., et. al., Learn Mem, 1998, 5, 365-374; 및 Bourtchouladze, R et. al., Cell, 1994, 79, 59-68]. 맥락적 조건화는 또한 해마-의존성 메모리 상에서 다양

한 변이의 영향을 연구하는 데 사용되어 왔다[참조: Bourtchouladze, R., et al., Learn Mem, 1998, 5, 365-374; Bourtchouladze, R., et al., Cell, 1994, 79, 59-68.; Silva, A. J., et al., Curr Biol, 1996, 6, 1509-1518; Kogan J. L. et al, Curr Biol, 1997, 7, 1-11; Abel, T., et al, Cell, 1997, 88, 615-626; 및 Giese K.P., et al, Science, 1998, 279, 870-873); 및 strain and genetic background differences in mice (Logue, S. F., et al, Behav Neurosci, 1997, 111, 104-113; 및 Nguyen, P. V., et al, Learn Mem, 2000, 7, 170-179]. 강한 기억력은 수분의 훈련 기간으로 촉발될 수 있기 때문에, 맥락적 조건화는 특히 단기 및 장기 기억력의 일시적 구별된 과정의 생리를 연구하는 데 유용하다[참조: Kim, J.J. , et al, Behav Neurosci, 1993, 107, 1093- 1098; Bourtchouladze, R., et al, Learn Mem, 1998, 5, 365-374; Bourtchouladze, R., et al, Cell, 1994, 79, 59-68; 및 Abel, T., et al, Cell, 1997, 88, 615-626]. 이와 같이, 맥락적 조건화는 해마-의존성 메모리에서 다양한 신규 약물 화합물의 역할을 평가하는 데 우수한 모델이다.

[0369] 영-어덜트(Young-adult)(10-12 주령)의 C57BL/6 수컷 마우스 및 250-300 g의 Sprague Dawley 수컷 랫트 (Taconic, NY)를 사용하였다. 마우스는 표준 실험 케이지 내에 그룹(5마리 마우스)으로 수용된 반면, 랫트는 쌍으로 수용되고 12:12의 낮-밤 사이클로 유지되었다. 당해 실험은 항상 이 사이클의 낮기 동안 실시되었다. 시험 시간을 제외하고는 마우스는 사료와 물에 접근이 무제한적으로 자유로웠다. 이 실험은 동물복지법 #A3280-01에 따라 실시하였고, 동물은 동물복지법 및 미국 보건성(Department of Health and Human Services) 지침에 따라 관리되었다.

[0370] 맥락적 기억력에 접근하기 위해 본래는 CREB 녹-아웃 마우스의 기억력을 평가하기 위해 개발된 수정된 맥락적 공포 조건화 임무를 사용하였다[참조: Bourtchouladze, R., et al., Cell, 1994, 79, 59-68]. 훈련 일예, 마우스를 비조건화된 자극(US)인, 2초의 0.5mA 발 충격 전 2분 동안 조건화 챔버(Med Associates, Inc., VA)에 위치시켰다. 이 비조건화된 자극을 각 충격 사이에 1분의 내부 시험 간격을 두어 2회 반복하였다. 훈련은 자동화된 소프트웨어 패키지(Med Associates, Inc.,VA)로 실시하였다. 마지막 훈련 실시 후에, 추가 30초 동안 마우스를 조건화 챔버에 남겨 두고 이후 홈 케이지에 재위치시켰다. 훈련 후 24시간에, 마우스는 동일한 훈련 챔버 내 위치되었고, 맥락화 기억력을 얼어붙음 행동("얼어붙음"은 기억력 점수로 제공된다)을 점수로 매겨 측정하였다. 얼어붙음은 5초간의 간격동안 이동의 완전한 부족으로 정의된다[참조: Kim, J. J., et al, Behav Neurosci, 1993, 107, 1093-1098; Phillips, R. G., LeDoux, J. E., Behav Neurosci, 1992, 106, 274-285; Bourtchouladze, R., et al, Learn Mem, 1998, 5, 365-374; Bourtchouladze, R., et al, Cell, 1994, 79, 59-68; 및 Abel, T., et al, Cell, 1997, 88, 615-626]. 총 시험 시간은 3분 지속되었다. 각 실험 대상체 후, 실험 기구를 75% 에탄올, 물로 철저히 세정하고 건조하고 수분 동안 환기시켰다.

[0371] 모든 실험은 균형화된 방식으로 계획되고 실시되었으며, 이는 (i) 각 실험 조건(예: 특정 용량 효과)에 대해 동일한 마리수의 실험 및 대조 마우스가 사용되었고, (ii) 각 실험 조건을 2-3의 독립된 회수로 반복하고 반복 일수를 추가하여 최종 대상체 개수를 산출하였다. 각 실험 진행을 촬영하였다. 각 실험에서, 실험자는 훈련 및 시험 동안 대상체의 처리에 대해 무지하였다(맹검). 데이터를 소프트웨어 패키지를 사용한 Student's unpaired t test로 분석하였다(Statview 5.0.1; SAS Institute, Inc). 텍스트 및 도면에서 모든 값들은 평균 ± SEM으로 표현되었다.

[0372] 화합물을 1% DMSO/PBS에 용해시키고 훈련 전 20분에 8mL/kg의 용량으로 복강 내 투여하였다. 대조 동물은 비히클 단독을 투여받았다(1% DMSO/PBS). 경구 투여를 위해 화합물들을 30% DMSO/70% CMC에 용해시켰다. 후속으로, 대조 동물에 30% DMSO/70% CMC를 투여하였다. 각 훈련 및 약물-주사 과정에, 실험에서 실험받은 적이 없는 동물 그룹을 사용하였다.

[0373] 인지적 행동을 조절하는 화합물의 능력이 또한 아래 물체 인지 검사를 이용하여 평가될 수 있다.

[0374] 물체 인지 검사

[0375] 물체 인지는 설치류의 행동과 관련있는 임무로, 이는 부정적 강화(발 충격)로부터 발생하는 것은 아니다. 이 임무는 환경 내에서 친숙한 물체보다는 새로운 물체를 탐색하는 자연스러운 설치류의 호기심에 의존한다. 명백하게, "친숙한" 물체에 대해서는 당해 동물이 전에 주의를 기울이고 이 경험을 기억했어야 한다. 따라서, 더 나은 기억력을 가진 동물은 친숙한 물체 보다는 새로운 물체에 주의를 기울이고 탐색할 것이다. 시험 동안, 동물에게 훈련 물체, 두번째로는 새로운 물체를 제공한다. 훈련 물체에 대한 기억은 동물에게 친숙함을 부여하므로, 이후 친숙한 물건 보다는 새로운 물체를 탐색하는 데 보다 많은 시간을 보낸다[참조: Bourtchouladze, R.,

et. al, Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100, 10518-10522]. 최근, 인간을 대상으로 한 신경영상 연구는 물체 인식에 대한 기억력이 전두엽 피질(PFC)에 의존한다는 사실이 입증되었다(참고: Deibert, et. al., Neurology, 1999, 52, 1413-1417). 이러한 발견과 일치하게 PFC 손상을 가진 랫트는 친숙한 물체와 새로운 물체를 구별해야 할 때 불충분한 작업 기억력을 나타낸다 (Mitchell, J. B., Laiacona, J., Behav Brain Res, 1998, 97, 107- 113). 원숭이 및 설치류에 대한 다른 연구는 해마가 새로운 물체 인식에 중요함을 시사한다(Teng, E., et. al, J. Neurosci, 2000, 20, 3853-3863; 및 Mumby, D. G., Brain Res, 2001, 127, 159-181). 따라서, 물체 인식은 해마 및 피질의 기능과 관련된 인지 임무에 대한 약물-화합물 효과를 평가하기 위한 우수한 행동 모델을 제공한다.

[0376] 훈련 개시 전에, 동물들을 5일 동안 3-5분 동안 다루었다. 훈련 및 시험은 훈련 기구 치수(마우스: Plexiglas 박스, L=48 cm; W=38 cm 및 H=20 cm; 랫트: Plexiglas 박스, L=70 cm; W=60 cm 및 H=35 cm)를 제외하고는 마우스와 랫트에서 동일하게 실시하였다. 훈련 전날에, 개별 동물을 회미하게 불켜진 방 내 위치한 훈련 기구 내로 위치시키고, 15분간 이 환경에 익숙해지도록 하였다[참조: Pittenger, C, et. al, Neuron, 2002, 34, 447-462; 및 Bourtchouladze, R., et. al, Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100, 10518-10522]. 훈련은 환경에 익숙해진 후 24시에 개시하였다. 동물을 2개의 동일한 물체(예: 작은 원추형 물체)가 있는 훈련 박스 내 재위치시키고 이들 물체를 탐지하게 하였다. 이 물체들을 박스의 중앙 부위에 놓고 물체들의 공간적 위치(좌-우 축)를 대상체 사이에서 상대적 균형이 잡히게 하였다. 동물들을 15분 동안 훈련시켰다. 기억력 보유를 시험하기 위해, 동물들을 훈련한 24시간 후 10분 동안 관찰하였다. 설치류에 2개의 물체를 주었고, 이 중 하나는 훈련 동안 사용된 것이어서 '친숙한' 것이고, 다른 하나는 새로운 것이다(예: 작은 피라미드형 물체). 표적을 구별하는 것이 냄새에서 차이가 나는 것이 아님을 보장하기 위해, 각 실험 대상 후, 기구 및 물체를 90% 에탄올로 완전히 세정하고, 건조하고 수분동안 환기시켰다.

[0377] 실험을 오버헤드 비디오 카메라 시스템을 통해 비디오촬영하였다. 이후, 맹검된 관찰자에게 테이프를 보여주고, 아래 행동 요소를 측정하게 하였다: 각 물체에 대한 탐지 시간; 물체들을 탐지한 총 시간; 물체에 접근한 회수; 물체에 처음 접근한 시간(잠복함). 구별 인덱스-기억력 점수는 전술한 바와 같이 측정하였다(Ennaceur, A., Aggleton, J. P., Behav Brain Res, 1997, 88, 181-193; 및 Bourtchouladze, R., et. al., Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100, 10518-10522). 이 데이터는 소프트웨어 패키지를 사용하여 Student's unpaired t test에 의해 분석되었다(Statview 5.0.1; SAS Institute, Inc).

[0378] MAO 억제 검사에서 평가된 화합물들을 물체 인지 검사로 시험하여 대상 동물에서 인지 기능 향상이 나타난다.

[0379] 아래 실시예는 본 발명의 화합물의 제조에 일반적으로 유용한 방법들을 예시한다.

[0380] LC Protocol: 254 nm 관찰됨. 용매계, 아세트니트릴 (0.1 % 포름산) 및 물 (0.1 % 포름산). 컬럼, XTerra MS C-18 3.5 μM (2.1 x 50 mm), 30°C 오븐 온도. 운행 시간, 10 분. 유속 0.3 mL/분. 기질은 아세트니트릴에 용해되고 주입을 위해 동일 용적의 물로 희석된다.

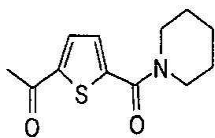
[0381] 주입 방법:

시간(분)	%아세트니트릴 (0.1 % 포름산)	%물 (0.1 % 포름산)
0	10	90
5	90	10
7	90	10
7.5	10	90
10	10	90

[0382]

[0383] 제조 실시예

[0384] 제조 실시예 1

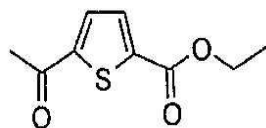


[0385]

[0386] 1-[5-(피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-에탄온

[0387] 톨루엔 (800 mL) 중 5-아세틸티오펜-2-카복실산 (34.0 g, 200 mmol) 용액을 DMF (500 μ L)로 처리하고 염화옥살산(22.3 mL, 260 mmol)으로 처리한 후 3시간 교반하였다. 이후, 반응물을 진공 내 증발시켜 중간체 산 클로라이드를 수득하였다. 상기 중간체 산 클로라이드를 이후 THF (500 mL)에 용해시키고 트리에틸아민 (30.7 mL, 220 mmol) 및 피페리딘 (20.7 mL, 210 mmol)의 THF 용액 (100 mL)으로 처리하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하고, 이후 대략 1/4 용적으로 증발시키고, EtOAc (150 mL) 및 1N HCl 용액 (100 mL) 사이에 분배시켰다. 이후, 유기 부분을 NaHCO_3 (100 mL)의 포화 수용액으로 추가 세정하고, 염수 용액 (100 mL)로 세정한 후, MgSO_4 로 건조, 여과 및 진공 내 증발시켜 황색 고체인 생성물을 수득하였으며, 이 고체 생성물을 적정하고 헥산의 보조하에 여과하여 고체인 생성물을 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3) 1.63-1.71 (m, 6 H), 2.57 (s, 3 H), 3.62 (br s, 4 H), 7.24 (d, J = 4.0, 1H), 7.60 (d, J = 4.0, 1H). ^{13}C NMR 24.7, 26.3 (br), 27.1, 44.5 (br), 48.0 (br), 128.8, 131.6, 144.7, 145.5, 162.7, 190.8. LC/MS 4.92 min, $[\text{M}+1]^+$ 238.

[0388] 제조 실시예 2

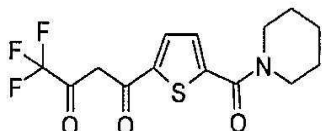


[0389]

[0390] 5-아세틸-티오펜-2-카복실산 에틸 에스테르

[0391] 에탄올 (500 mL) 중 5-아세틸티오펜-2-카복실산 (17.0 g, 100 mmol)의 용액을 농축된 H_2SO_4 용액 (10 mL)으로 처리하고, 환류 하 3일 동안 가열하였다. 이 후, 반응물을 대략 1/4 용적으로 증발시키고, EtOAc (300 mL) 및 물 (100 mL) 사이에 분배시켰다. 이후, 유기 부분을 NaHCO_3 (2 x 100 mL)의 포화 수용액으로 추가 세정하고, 염수 용액 (100 mL)로 세정한 후, MgSO_4 로 건조, 여과 및 진공 내 증발시켜 연갈색 고체인 생성물을 수득하였다. (25.0 g, 84%). ^1H NMR (CDCl_3) 1.39 (t, J = 7.0, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 4.38 (q, J = 7.3, 2 H), 7.64 (d, J = 4.0, 1H), 7.76 (d, J = 4.0, 1H). ^{13}C NMR 14.3, 27.1, 61.9, 131.8, 133.3, 140.3, 148., 161.7, 190.9. LC/MS 5.47 min, $[\text{M}+1]^+$ 199.

[0392] 제조 실시예 3



[0393]

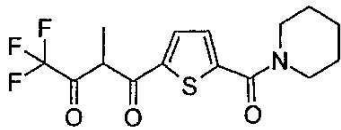
[0394] 4,4,4-트리플루오로-1-[5-(피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-부탄-1,3-디온

[0395] 톨루엔 (300 mL) 중 나트륨 메톡사이드 (8.78, 162.5 mmol)의 현탁액을 에틸 트리플루오로아세테이트로 처리하고, 30분 동안 30 $^\circ\text{C}$ 에서 교반한 후, 고체 1-[5-(피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-에탄온(제조 실시예 1, 11.87 g, 50 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 40 $^\circ\text{C}$ 에서 가열하고 실온에서 추가 16시간 동안 교반하였

다. 이 후, 반응물을 0 내지 5°C로 냉각시키고 냉 톨루엔의 보조하에 여과하였다. 여과된 고체를 이후 EtOAc (300 mL) 및 5% H₂SO₄ 수용액 (100 mL) 중 분배시키고, 유기 층을 염수 용액 (2 x 50 mL)으로 추가 세정하고, MgSO₄로 건조, 여과 및 진공 내 증발시켜 연갈색 고체인 생성물을 수득하였다(15.26 g, 91%). 생성물의 NMR 스펙트럼에서 대략 2:1의 이성질체 혼합물이 관찰되었다. ¹H NMR (CDCl₃) 1.65-1.71 (m, 6 H), 3.63 (br s, 4 H), 7.06 (s, 1H), 5.38 (br s, 소수 예놀, 1H), 6.45 (s, 주요 이성질체, 1H), 7.25 (d, 소수 이성질체, J = 3.8, 1H), 7.28 (d, 주요 이성질체, J = 4.1, 1H), 7.71 (d, 소수 이성질체, J = 4.1, 1H), 7.74 (d, 주요 이성질체, J = 3.8, 1H). ¹⁹F NMR -87.3 (소수 이성질체), -76.2 (주요 이성질체). LC/MS 5.05 min, [M+H₂O]⁺ 352.

[0396]

제조 실시예 4



[0397]

[0398]

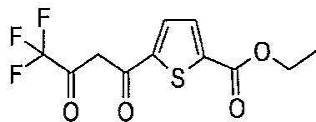
4,4,4-트리플루오로-2-메틸-1-[5-(피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-부탄-1,3-디온

[0399]

0 내지 5°C의 DMF(15 mL) 중 60% 수소화나트륨(440 mg, 11 mmol) 현탁액을 4,4,4-트리플루오로-1-[5-(피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-부탄-1,3-디온(제조 실시예 3, 3.34 g, 10 mmol)로 소량씩 처리하고 모든 수소 발생이 그칠 때까지 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 요오드메탄 (1.25 mL, 20 mmol)으로 처리하고, 16시간 동안 60°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 이후 냉각시키고 EtOAc (25 mL) 및 5% H₂SO₄ 수용액 (50 mL) 중 분배시키고, 유기 층을 염수 용액 (2 x 25 mL)으로 추가로 세정하고 MgSO₄로 건조, 여과 및 진공 내 증발시켜 연갈색 오일의 생성물을 수득하였다. 이 잔류물을 용리액으로서 EtOAc/헥산(50%)을 사용한 실리카겔에서 크로마토그래피하여 오일의 생성물을 수득하였다(2.70 g, 78%). 대략 1:1의 이성질체 혼합물이 생성물의 NMR 스펙트럼에서 관찰되었다. ¹H NMR (CDCl₃) 1.40 (d, 이성질체, J = 7.0, 3 H), 1.58 (d, 이성질체, J = 7.0, 3 H), 1.65-1.71 (m, 6 H), 3.63 (br s, 4 H), 3.83 (q, 이성질체, J = 7.0, 1H), 4.78 (q, 이성질체, J = 6.7, 1H), 5.06 (s, 이성질체, 1H), 5.67 (s, 이성질체, 1H), 7.27 (d, 이성질체, J = 4.0, 1H), 7.29 (d, 이성질체, J = 4.0, 1H), 7.71 (d, 이성질체, J = 4.0, 1H), 7.74 (d, 이성질체, J = 4.0, 1H). ¹⁹F NMR -83.7 (이성질체), -77.6 (이성질체). LC/MS 5.05 min, [M+H₂O]⁺ 366.

[0400]

제조 실시예 5



[0401]

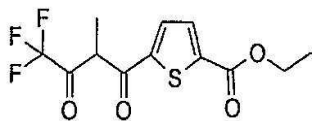
[0402]

5-(4,4,4-트리플루오로-3-옥소-부틸)-티오펜-2-카복실산 에틸 에스테르

[0403]

제조 실시예 3에 기술된 바와 같이 5-아세틸-티오펜-2-카복실산 에틸 에스테르로부터 제조되었다. 나트륨 메톡시드는 나트륨 에톡시드로 대체되었다. 생성물을 크로마토그래피하지 않았으나 황색 고체로서 수득되었다(11.5 g, 78%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.41 (t, J = 7.0, 3 H), 4.41 (q, J = 7.0, 2 H), 6.48 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.0, 1H), 7.81 (d, J = 4.0, 1H). ¹³C NMR 14.4, 62.3, 93.8, 117.5 (q, J = 281), 132.0, 133.7, 141.5, 143.7, 161.4, 174.0 (q, J = 37), 181.4. ¹⁹F NMR -76.4. LC/MS 5.44 min, [M+1]⁺ 295, [M+H₂O]⁺ 313.

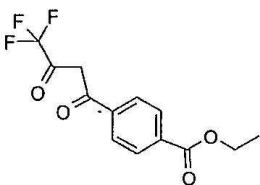
[0404] 제조 실시예 6



[0405]

[0406] 제조 실시예 4에 기술된 바와 같이 5-(4,4,4-트리플루오로-3-옥소-부티릴)-티오펜-2-카복실산 에틸 에스테르로부터 제조되었다. 생성물을 크로마토그래피하지 않았으나 갈색 오일로서 수득되었으며(12.2 g, 113%), 전술한 바와 같이 사용되었다. LC/MS 5.81 min, $[M+1+H_2O]^+$ 327.

[0407] 제조 실시예 7

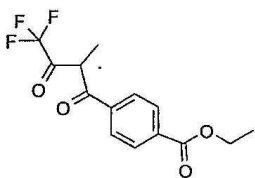


[0408]

[0409] 4-(4,4,4-트리플루오로-3-옥소-부티릴)-벤조산 에틸 에스테르

[0410] 제조 실시예 3에 기재된 바와 같이 4-아세틸-벤조산 에틸 에스테르로부터 제조되었다. 나트륨 메톡시드는 나트륨 에톡시드로 대체되었다. 생성물을 크로마토그래피하지 않았으나 오프-화이트(off-white) 고체가 수득되었다(10.4 g, 90%). 1H NMR ($CDCl_3$) 1.43 (t, J = 7.0, 3 H), 4.43 (q, J = 7.3, 2 H), 6.61 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.8, 2 H), 8.40 (d, J = 8.4, 2 H). ^{19}F NMR -77.1. LC/MS 5.51 min, $[M+1]^+$ 289, $[M+1 + H_2O]^+$ 307.

[0411] 제조 실시예 8



[0412]

[0413] 4-(4,4,4-트리플루오로-2-메틸-3-옥소-부티릴)-벤조산 에틸 에스테르

[0414] 제조 실시예 4에 기재된 바와 같이 4-(4,4,4-트리플루오로-3-옥소-부티릴)-벤조산 에틸 에스테르로부터 제조되었다. 나트륨 메톡시드는 나트륨 에톡시드로 대체되었다. 생성물을 EtOAc/헥산 (15%)을 사용한 실리카겔로 크로마토그래피하여 구리색 오일을 수득하였다(1.14 g, 38%). LC/MS 5.94 min, $[M+1]^+$ 303, $[M+1+H_2O]^+$ 321.

[0415] 제조 실시예 9

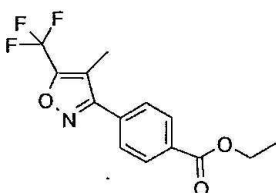


[0416]

[0417] 4-(5-트리플루오로메틸-이소자졸-3-일)-벤조산 에틸 에스테르

[0418] 빙초산 (2.5 mL) 중 4-(4,4,4-트리플루오로-3-옥소-부티릴)-벤조산 에틸 에스테르 (제조 실시예 7, 2.88 g, 10 mmol)의 용액을 히드록실아민 히드로클로라이드(833 mg, 12 mmol)로 처리하고 16시간 동안 80-90°C에서 가열하였다. 이후 반응물을 냉각시키고 생성된 고체를 물과 함께 여과하여 5-히드록시-4,5-디히드로-이속사졸 중간체 (2.25 g, 74%)를 수득하였다. 이후 당해 중간체(2.2 g, 7.25 mmol)를 트리플루오로아세트산(10 mL)에 용해시키고 3일 동안 환류하에 가열하였다. 이후, 반응물을 증발시키고, 잔류물을 용리액으로 EtOAc/헥산 (20%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(1.30 g, 63%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.41 (t, J = 7.5, 3 H), 4.41 (q, J = 7.0, 2 H), 7.06 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8, 2 H), 8.15 (d, J = 8.8, 2 H). ¹³C NMR 14.5, 61.7, 103.8, 118.0 (q, J = 270), 127.1, 130.6, 131.5, 132.8, -150 쿼텟(quartet)은 베이스라인 노이즈(baseline noise)로부터 분석되지 않음, 162.0, 166.0. ¹⁹F NMR -63.6. LC/MS 7.15 min, [M+1]⁺ 286.

[0419] 제조 실시예 10

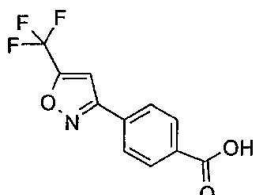


[0420]

[0421] 4-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-벤조산 에틸 에스테르

[0422] 빙초산 (10 mL) 중 4-(4,4,4-트리플루오로-2-메틸-3-옥소-부티릴)-벤조산 에틸 에스테르 (927 mg, 3.07 mmol)의 용액을 히드록실아민 클로라이드(256 mg, 3.68 mmol)로 처리하고 48시간 동안 80-90°C에서 가열하였다. 이후, 반응물을 진공에서 증발시켰다. 용리액으로서 EtOAc/헥산 (5%)을 사용하여 실리카겔에서 조 물질을 크로마토그래피하여 무색 오일인 생성물을 수득하였다(840 mg, 91 %). ¹H NMR (CDCl₃) 1.43 (t, J = 7.0, 3 H), 2.29 (q, J = 3 H), 4.43 (q, J = 7.0, 2 H), 7.72 (d, J = 8.8, 2 H), 8.19 (d, J = 8.3, 2 H). ¹³C NMR 7.7, 14.5, 61.6, 115.0, 118.9 (q, J = 271), 128.5, 130.3, 132.1, 132.3, -150 쿼텟은 베이스라인 노이즈로부터 분석되지 않음, 163.0, 166.0. ¹⁹F NMR -63.2. LC/MS 7.28 min, [M+1]⁺ 300.

[0423] 제조 실시예 11

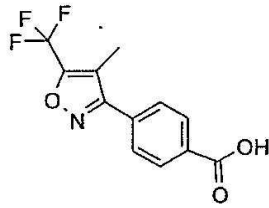


[0424]

[0425] 4-(5- 트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-벤조산

[0426] THF (20 mL) 중 4-(5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-벤조산 에틸 에스테르 (제조 실시예 9, 2.25 g, 7.86 mmol) 용액을 수산화리튬 일수화물(660 mg, 15.72 mmol)의 5ml 수용액으로 처리하고 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 이후 증발시켜 작은 용적이 되게 하고, 1N 염산 수용액 (25 mL)으로 처리하고, 생성된 고체를 여과, 물로 세정 및 공기 중 건조하여 무색 고체의 생성물을 수득하였다(1.48 g, 73%). ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.06 (s, 4 H), 8.13 (s, 1H). ¹³C NMR 106.5, 118.0 (q, J = 270), 127.9, 130.8, 131.2, 132.4, ~150 쿼텟은 베이스라인 노이즈로부터 분석되지 않음, 133.8, 162.8, 167.3. ¹⁹F NMR -63.6. LC/MS 6.04 min, [M+1]⁺ 258.

[0427] 제조 실시예 12



[0428]

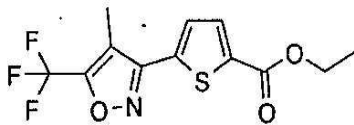
[0429] 4-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-벤조산

[0430]

제조 실시예 11에 기재된 바와 같이, 4-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-벤조산 에틸 에스테르로부터 무색 고체의 생성물이 수득되었다(3.7 g, 98%). ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.25 (s, 3 H), 7.81(d, J = 7.9, 2 H), 8.10 (d, J = 8.2, 2 H), 13.26 (s, 1H). ¹³C NMR 7.8, 116.9, 119.3 (q, J = 270), 129.3, 130.6, 131.6, 133.2, 153.6 (q, J = 39), 163.6, 167.4. ¹⁹F NMR -62.3. LC/MS 6.14 min, [M+1]⁺ 272.

[0431]

제조 실시예 13



[0432]

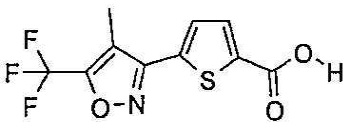
[0433] 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 에틸 에스테르

[0434]

제조 실시예 10에 기재된 바와 같이 조 5-(4,4,4-트리플루오로-2-메틸-3-옥소-부티릴)-티오펜-2-카복실산 에틸 에스테르로부터 제조되었다. 용리액으로서 EtOAc/헥산 (25%)을 사용하여 실리카겔에서 조 물질을 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(7.4 g, 66%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.41 (t, J = 7.0, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 4.43 (q, J = 7.5, 2 H), 7.51 (d, J = 4.0, 1H), 7.83 (d, J = 4.0, 1H). ¹³C NMR 7.9, 14.5, 61.9, 114.8, 118.7 (q, J = 271), 128.4, 133.6, 134.7, 136.6, 155.4 (q, J = 41), 157.9, 161.8. ¹⁹F NMR -63.2. LC/MS 7.26 min, [M+1]⁺ 306.

[0435]

제조 실시예 14



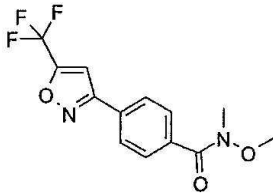
[0436]

[0437] 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산

[0438]

제조 실시예 11에 기재된 바와 같이 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 에틸 에스테르로부터 제조되어 무색 고체인 생성물이 수득되었다(6.15 g, 94%). ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.33 (s, 3 H), 7.64-7.66 (m, 2 H). ¹³C NMR 8.0, 116.6, 119.1 (q, J = 271), 129.3, 130.7, 131.8, 132.4, 142.7, 153.8 (q, J = 40), 158.8, 163.6. ¹⁹F NMR -62.3. LC/MS 6.02 min, [M+1]⁺ 278.

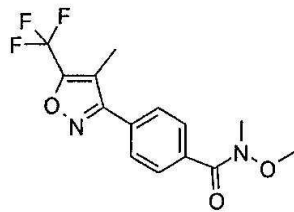
[0439] 제조 실시예 15



[0440]
 [0441] N-메톡시-N-메틸-4-(5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-벤즈아미드

[0442] 0-5°C에서 디클로로메탄(14 mL) 중 4-(5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-벤조산 (제조 실시예 11, 1.024 g, 4.0 mmol)의 용액을 DMF (2 mL)로 처리하고 후에 DMAP (50 mg), 히드록실아민 히드로클로라이드 (468 mg, 4.8 mmol), 트리에틸아민 (458 μL, 4.8 mmol), 및 DCC (990 mg, 4.8 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 16시간 동안 교반한 후 진공 내 증발시켰다. 조 물질을 용리액으로 EtOAc/헥산 (40%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(890 mg, 74%). ¹H NMR (CDCl₃) 3.40 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 7.06 (s, 3 H), 7.82 (d, J = 8.3, 2 H), 7.88 (d, J = 8.8, 2 H). ¹³C NMR 33.7, 61.4, 103.7, 118.0 (q, J = 460), 127.1, 129.3, 129.4, 136.6, 159.7 (q, J = 42), 162.2, 169.0. ¹⁹F NMR -64.6. LC/MS 6.01 min, [M+1]⁺ 301.

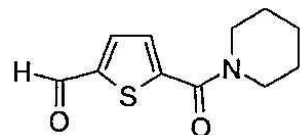
[0443] 제조 실시예 16



[0444]
 [0445] N-메톡시-N-메틸-4-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-벤즈아미드

[0446] 제조 실시예 15에 기술된 바와 같이 4-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-벤조산으로부터 제조되었다. 조 물질을 용리액으로 EtOAc/헥산 (30% 이후 40%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(1.41 g, 75%). ¹H NMR (CDCl₃) 2.26 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 7.65 (d, J = 7.9, 2 H), 7.80 (d, J = 7.9, 2 H). ¹³C NMR 7.7, 33.7, 61.4, 117.1, 117.9 (q, J = 428), 128.2, 129.0, 130.0, 136.1, 155 (obs q), 163.1, 169.1. ¹⁹F NMR -63.2. LC/MS 6.27 min, [M+1]⁺ 315.

[0447] 제조 실시예 17

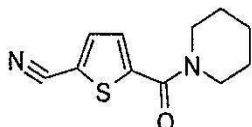


[0448]
 [0449] 5-(피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-카발데히드

[0450] 톨루엔 (100 mL) 중 5-포틸티오펜카복실산 (9.0 g, 57.6 mmol) 용액을 DMF (100 μL)로 처리하고, 이후 염화옥살산(9.9 mL, 115 mmol)으로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 진공 내 증발시켰다. 조 산 클로라이드를 이후 THF (100 mL)에 용해시키고, 빙수조에서 냉각시키고, 트리에틸아민 (10 mL, 72 mmol) 및 피페리딘 (6.3 mL, 63.4 mmol)을 함유하는 THF 용액 (50 mL)으로 처리하였다. 반응물을 16시간 동안 5°C 냉장고에서 보관하고

이후 1N HCl 용액 (200 mL) 및 EtOAc (200 mL)로 처리하였다. 유기 부분을 NaHCO₃ (100 mL)의 포화 수용액으로 추가로 세정하고, 이후 염수 용액(100 mL)으로 세정한 후, MgSO₄로 건조, 여과 및 진공 내 증발시켜 오일로서 생성물을 수득하였다(12.87 g, 100%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.64-1.71 (m, 6 H), 3.62 (br s, 4 H), 7.31 (d, J = 4.0, 1H), 7.71 (d, J = 3.5, 1H), 9.94 (s, 1H). ¹³C NMR 24.6, 26.3 (br), 44.2 (br), 49.0 (br), 128.8, 135.4, 144.8, 146.1, 162.5, 183.3. LC/MS 4.78 min, [M+1]⁺ 224.

[0451] 제조 실시예 18

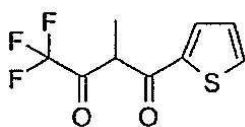


[0452]

[0453] 5-(피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-카보니트릴

[0454] EtOH (50 mL) 중 5-(피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-카발데히드 (제조 실시예 17, 2.23 g, 10 mmol)의 용액을 피리딘 (971 μL, 12 mmol, 1.2 eq)으로 처리하고,히드록실아민 히드로클로라이드 (833 mg, 12 mmol, 1.2 eq)로 처리한 후, 2시간 동안 환류 가열하고 진공 내 증발시켰다. 조 중간체 옥심을 이후 무수 아세트산에 용해시키고, 16시간 동안 145°C에서 가열한 후, 작은 용량으로 진공 내 증발시키고, 이를 EtOAc (50 mL) 및 물 (200 mL)에 분배시켰다. 유기 층을 염수 용액(50 mL)으로 추가 세정하고 MgSO₄로 건조, 여과, 진공 내 증발시키고, 잔사를 용리액으로서 EtOAc/헥산 (30 이후 50%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 황색 착색 (yellow-tinted)된 오일의 생성물을 수득하였다(1.43 g, 65%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.65-1.76 (m, 6 H), 3.64 (br s, 4 H), 7.23 (d, J = 4.0, 1H), 7.56 (d, J = 4.0, 1H). ¹³C NMR 24.5, 26.2, 44.3 (br), 48.5 (br), 111.9, 113.7, 128.0, 137.0, 144.7, 161.3. LC/MS 5.09 min, [M+1]⁺ 221.

[0455] 제조 실시예 19

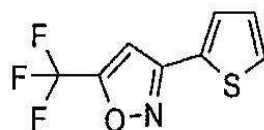


[0456]

[0457] 4,4,4-트리플루오로-2-메틸-1-티오펜-2-일-부탄-1,3-디온

[0458] 제조 실시예 4에 기술된 바와 같이 2-테노일트리플루오로아세톤으로부터 제조되었다. 생성물을 크로마토그래피하지 않았으나, 갈색 오일로 수득되었고 (13.6 g, 115%), 이를 상기한 바와 같이 사용하였다. LC/MS 4.99 min, [M+1+ H₂O]⁺ 255.

[0459] 제조 실시예 20



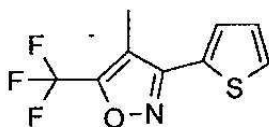
[0460]

[0461] 3-티오펜-2-일-5-트리플루오로메틸-이소자졸

[0462] 제조 실시예 9에 기재된 바와 같이 2-테오닐트리플루오로아세톤으로부터 제조되었다. 생성물을 용리액으로서

EtOAc/헥산 (5%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(2.57 g, 59%).
 중간체: LC/MS 5.23 min, $[M+1+H_2O]^+$ 255. 생성물: 1H NMR ($CDCl_3$) 6.93 (s, 1H), 7.14 (dd, $J = 3.5$ 및 4.8, 1H), 7.47-7.52 (m, 2 H). ^{13}C NMR 103.7, 118.0 (q, $J = 271$), 128.2, 128.9, 129.1, 158.0, 159.3 (q, $J = 43$). ^{19}F NMR -64.7. LC/MS 6.62 min, $[M+1]^+$ 220.

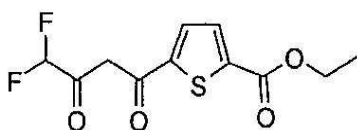
[0463] 제조 실시예 21



[0464] 4-메틸-3-티오펜-2-일-5-트리플루오로메틸-이속사졸

[0465] 제조 실시예 10에 기재된 바와 같이 조 4,4,4-트리플루오로-2-메틸-1-티오펜-2-일-부탄-1,3-디온으로부터 제조되었다. 생성물을 크로마토그래피하지 않았으나, 물의 보조 하에 여과하여, 무색 고체로서 수득되었다(3.05 g, 65%). 1H NMR ($CDCl_3$) 2.35 (s, 3 H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 2 H). ^{13}C NMR 7.9, 114.6, 118.9 (q, $J = 271$), 128.1, 128.6, 128.7, 154.9 (q, $J = 40$), 158.5. ^{19}F NMR -63.2. LC/MS 6.79 min, $[M+1]^+$ 234.

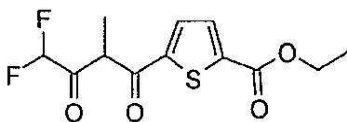
[0467] 제조 실시예 22



[0468] 5-(4,4-디플루오로-3-옥소-부틸)-티오펜-2-카복실산 에틸 에스테르

[0470] 제조 실시예 3에 기술된 방법으로 5-아세틸-티오펜-2-카복실산 에틸 에스테르 및 에틸 디플루오로아세테이트로부터 제조되었다. 나트륨 메톡시드는 나트륨 에톡시드로 대체되었다. 생성물을 조 오일로서 수득하였다(5.4 g, 85 %). 대략 5:1의 이성질체 혼합물이 생성물의 NMR 스펙트럼에서 관찰되었다. 1H NMR ($CDCl_3$) 1.41 (t, $J = 7.0$, 3 H), 3.63 (q, $J = 7.0$, 2 H), 5.98 (t, 소수 이성질체, $J = 53.2$, 1H), 6.05 (t, 주요 이성질체, $J = 54.0$, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 4.0$, 1H), 7.80 (d, $J = 4.0$, 1H). ^{19}F NMR -127.8 (소수 이성질체, $J = 53.5$), -127.1 (주요 이성질체, $J = 55.5$). LC/MS 5.18 min, $[M+1]^+$ 277.

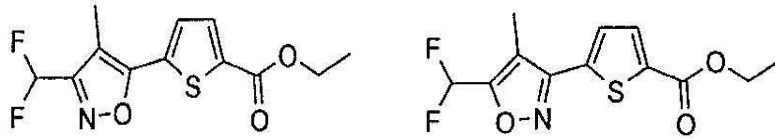
[0471] 제조 실시예 23



[0472] 5-(4,4-디플루오로-2-메틸-3-옥소-부틸)-티오펜-2-카복실산 에틸 에스테르

[0474] 제조 실시예 4에 기재된 방법으로 5-(4,4-디플루오로-3-옥소-부틸)-티오펜-2-카복실산 에틸 에스테르로부터 제조하여 조 오일로서의 생성물을 수득하였다(5.5 g, 108 %). LC/MS 5.37 min, $[M+1]^+$ 291.

[0475] 제조 실시예 24 및 25



[0476]

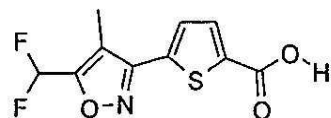
[0477] 5-(3-디플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-5-일)-티오펜-2-카복실산 에틸 에스테르 및 5-(5-디플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 에틸 에스테르

[0478] 제조 실시예 10에 기술된 방법에 의해 5-(4,4-디플루오로-2-메틸-3-옥소-부티릴)-티오펜-2-카복실산 에틸 에스테르로부터 제조되었다. 조 물질을 용리액으로서 EtOAc/헥산 (10%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하고 순수한 분획을 분리시켜 무색 고체인 생성물을 수득하였다. 높은 R_f 물질 (R_f = 0.40, 440 mg, 9 %), 낮은 R_f 물질 (R_f = 0.24, 1.1 g, 22 %), 대략 1:1의 이성질체 혼합물 (1.5 g, 30 %).

[0479] 높은 R_f 생성물: 5-(3-디플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-5-일)-티오펜-2-카복실산 에틸 에스테르: ¹H NMR (CDCl₃) 1.41 (t, J = 7.0, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 4.38 (q, J = 7.0, 2 H), 6.80 (t, J = 53.2, 1H), 7.51 (d, J = 4.4, 1H), 7.82 (d, J = 4.4, 1H). ¹³C NMR 7.7, 14.5, 61.9, 109.5, 110.3 (t, J = 236), 127.5, 133.7, 134.1, 136.3, 158.7 (t, J = 29), 161.9. ¹⁹F NMR -118.2 (J = 53.5). LC/MS 6.60 min, [M+1]⁺ 288.

[0480] 낮은 R_f 생성물: 5-(5-디플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 에틸 에스테르. ¹H NMR (CDCl₃) 1.41 (t, J = 7.0, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 4.39 (q, J = 7.0, 2 H), 6.81 (t, J = 52.7, 1H), 7.50 (d, J = 4.0, 1H), 7.82 (d, J = 4.0, 1H). ¹³C NMR 7.7, 14.5, 61.8, 108.1 (t, J = 238), 113.5, 128.4, 133.6, 135.4, 136.2, 157.7, 159.8 (t, J = 29), 161.9. ¹⁹F NMR -118.2 (J = 53.5). LC/MS 6.85 min, [M+1]⁺ 288.

[0481] 제조 실시예 26

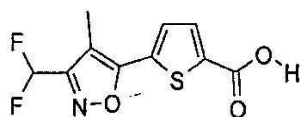


[0482]

[0483] 5-(5-디플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산

[0484] THF (20 mL) 중 5-(5-디플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 에틸 에스테르 (제조 실시예 25, 1.0 g, 3.48 mmol)의 용액을 수산화리튬 일수화물(292 mg, 6.96 mmol)의 수용액(5mL)으로 처리하고, 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 이후 작은 용적으로 증발시키고, 1N 염산 수용액으로 처리하여 pH를 ~2가 되게 하고, 생성 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 자연 건조시켜 무색 고체인 생성물을 수득하였다(900 mg, 99%). ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.29 (s, 3 H), 7.44 (t, J = 51.9, 1H), 7.66 (d, J = 2.6, 1H), 7.78 (d, J = 2.6, 1H). ¹³C NMR 7.7, 108.1 (t, J = 236), 115.0, 130.3, 134.3, 134.5, 137.4, 157.8, 159.6 (t, J = 26), 163.1. ¹⁹F NMR -118.8 (J = 51.5). LC/MS 5.41 min, [M+1]⁺ 260.

[0485] 제조 실시예 27

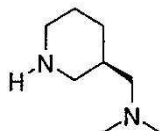


[0486]

[0487] 5-(3-디플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-5-일)-티오펜-2-카복실산

[0488] 제조 실시예 26에 기재된 방법에 의해 5-(3-디플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-5-일)-티오펜-2-카복실산 에틸 에스테르로부터 제조되어 무색 고체인 생성물이 수득되었다(355 mg, 99%). ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.27 (s, 3 H), 7.33 (t, J = 51.9, 1H), 7.67 (d, J = 4.0, 1H), 7.80 (d, J = 4.0, 1H). ¹⁹F NMR-118.8 (J = 51.5). LC/MS 5.90 min, [M+1]⁺ 260.

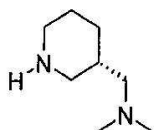
[0489] 제조 실시예 28



[0490] 디메틸-(R)-1-피페리딘-3-일메틸-아민, 디히드로클로라이드

[0492] 디클로로메탄(10 mL) 중 (S)-1-Boc-3-(아미노메틸)피페리딘 (429 mg, 2.0 mmol, CAS [140645-24-5], CHN Technologies, Woburn MA, USA)의 용액을 37% 포름알데히드 수용액 (551 μL, 20.0 mmol)로 처리하고 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (4.23 g, 20.0 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 이후, 디클로로메탄(10 mL) 및 NaHCO₃ (50 mL)의 포화 수용액으로 킁칭하였다. 유기 부분을 추가로 염수 용액 (10 mL)으로 세정하고, 이후 MgSO₄로 건조, 여과 및 진공 내 증발시켜, 오일의 생성물을 수득하였다. LC/MS 1.10 min, [M+1]⁺ 243. 메틸화된 중간체를 1,4-디옥산 (5 mL)에 용해시키고, 1,4-디옥산 (5 mL) 중 4N의 염화수소 용액으로 처리하고 2시간 동안 교반한 후 용액에서 생성물이 침전되도록 하였다. 반응 혼합물을 진공 내 증발시키고, 에틸에테르의 보조하에 여과하였다. 생성된 고체를 자연 건조하여 무색 고체로서의 생성물을 수득하였다(290 mg, 67% 전체). LC/MS 0.60 min, [M+1]⁺ 143.

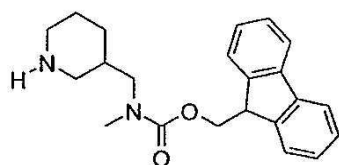
[0493] 제조 실시예 29



[0494] 디메틸-(S)-1-피페리딘-3-일메틸-아민, 디히드로클로라이드

[0495] 제조 실시예 28에 기술된 R 이성질체와 동일한 방식으로 (R)-1-Boc-3-(아미노메틸)피페리딘 (429 mg, 2.0 mmol, CAS [140645-23-4], CHN Technologies, Woburn MA, USA)으로부터 제조되었다. 무색 고체(306 mg, 71% 전체). LC/MS 0.60 min, [M+1]⁺ 143.

[0497] 제조 실시예 30

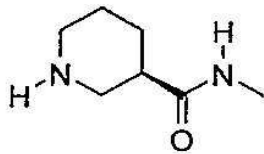


[0498] 메틸-피페리딘-일메틸-카바산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르, 히드로클로라이드

[0500] 0-5°C에서 THF (3 mL) 중 9-플루오레닐메톡시카보닐 클로라이드(259 mg, 1.0 mmol) 용액을 1-Boc-3-메틸아미노

피페리딘 (214 mg, 1.0 mmol, CAS [392331-89-4], CHN Technologies, Woburn MA, USA) 및 디이소프로필에틸아민 (174 μ L, 1.0 mmol)을 함유하는 THF 용액 (2 mL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후 16시간 동안 0-5°C의 냉장고에서 보관하였다. 이 후, 반응 혼합물을 진공 내 증발시키고, EtOAc (10 mL) 및 1N의 HCl 수용액 (10 mL) 중에 분배시키고, 유기 부분을 추가로 NaHCO₃의 포화 수용액(10 mL)으로 세정하고 염수 용액(10 mL)으로 세정하였다. 유기 부분을 이후 MgSO₄로 건조, 여과 및 진공 내 증발시켜 조 오일을 수득하였다. 이 오일을 EtOAc/헥산 (40%)으로 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 포움(foam)의 Fmoc/Boc-보호된 중간체를 수득하였다(409 mg, 94%). 중간체를 이후 1,4-디옥산 (5 mL)에 용해시키고, 1,4-디옥산 (5 mL) 중 4 N 수소 클로라이드 용액으로 처리하고, 2시간 동안 교반한 후, 진공 내 증발시켜 무색 고체인 생성물을 수득하였다. LC/MS 4.42 min, [M+1]⁺ 337.

[0501] 제조 실시예 31



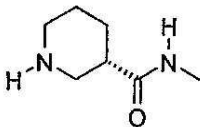
[0502]

[0503] (3R)-N-메틸피페리딘-3-카복사미드

[0504]

톨루엔 (25 mL) 중 D-Cbz-니페코틱산 ((R)-피페리딘-1,3-디카복실산 1-벤질 에스테르) (1.32 g, 5.0 mmol)의 용액을 DMF(20 μ L)로 처리하고, 염화옥살산 (646 μ L, 7.5 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 오일로 증발시켰다. 조 산 클로라이드를 이후 THF (20 mL)에 용해시키고, 0-5°C로 냉각시키고, 메틸아민의 2M THF 용액(7.5 mL, 15 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 실온으로 가운하고 진공 내 증발시켜 고체를 수득하고, 이를 물의 보조하에 여과하여 Cbz-보호된 중간체를 무색 고체(1.25 g, 91%)로 수득하였다. LC/MS 5.05 min, [M+1]⁺ 277. 이 Cbz-보호된 중간체 (1.0 g, 3.62 mmol)를EtOH (50 mL)에 용해시키고, 탄소(50% 물 함유) 촉매(750mg) 상의 10% 팔라듐으로 처리하고 5시간 동안 60-70 psi 수소로 수소화하였다. 조 반응 혼합물을 이후 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 내 증발시키고, EtOH (10 mL)에 재용해시켰다. 이를 나일론 시린지 필터를 통해 여과하여 잔류 촉매를 제거하였다. 용액의 증발로 형성한 고체인 조 생성물을 수득하였다(581 mg, 113%). LC/MS 0.68 min, [M+1]⁺ 143.

[0505] 제조 실시예 32



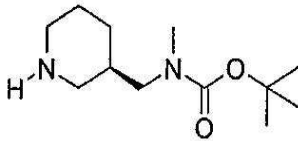
[0506]

[0507] (3S)-N-메틸피페리딘-3-카복사미드

[0508]

제조 실시예 31에 기술된 D/(R) 이성질체와 같은 동일한 방식으로 L-Cbz-니페코틱산으로부터 제조되었다. 무색 고체인 Cbz-보호된 중간체(1.22 g, 88%). LC/MS 4.96 min, [M+1]⁺ 277. 혼합물의 증발로 형성한 고체인 조 생성물을 수득하였다(571 mg, 111%). LC/MS 0.64 min, [M+1]⁺ 143.

[0509] 제조 실시예 33



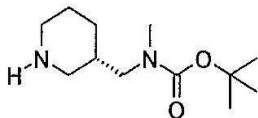
[0510]

[0511] tert-부틸 메틸 [(3R)-피페리딘-3-일메틸]카바메이트

[0512]

아세트니트릴 (3 mL) 중 (3R)-N-메틸피페리딘-3-카복사미드 (제조 실시예 31, 430 mg, 3.0 mmol)의 용액을 트리에틸아민 (836 μ L, 6.0 mmol)으로 처리하고 벤질브로마이드(449 μ L, 3.75 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 교반하고, 이후 EtOAc (20 mL) 및 NaHCO₃ (20mL)의 포화 수용액 중 분배시켰다. 유기 부분을 이후 추가분의 NaHCO₃ 용액으로 세정하고 염수 용액(10mL)으로 세정한 후, MgSO₄로 건조, 여과 및 진공 내 증발시켜 왁스 고체의 N-벤질화된 중간체를 수득하였다(459 mg, 66%). 이 중간체 (450 mg, 1.94 mmol)를 이후 THF (20 mL)에 용해시키고, 리튬 알루미늄 수화물의 1M THF 용액(2.9 mL, 2.91 mmol)으로 처리한 후 8시간 동안 60 °C에서 가열하였다. 이후, 반응 혼합물을 빙수조에서 냉각시키고 물 (0.5 mL), 1 M NaOH 용액 (1 mL), 및 고체 MgSO₄로 순차적으로 킨칭시켰다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, THF의 보조하에 여과하였다. 여액을 진공 내 증발시켜 N-벤질화된 아민 중간체를 투명한 액체로서 수득하였다 (403 mg, 95%). LC/MS 0.66 min, [M+1]⁺ 219. 이 아민 중간체 (400 mg, 1.83 mmol)를 이후 THF (10 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민 (510 μ L, 3.66 mmol)으로 처리하고 디-tert-부틸 디카보네이트 (600 mg, 1.83 mmol)로 처리하고 16시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL) 및 NaHCO₃ (20mL)의 포화 수용액 중 분배시켰다. 유기 부분을 이후 추가분의 NaHCO₃ 용액으로 세정하고 염수 용액(10mL)으로 세정한 후, MgSO₄로 건조, 여과 및 진공 내 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 용리액으로서 EtOAc/헥산 (30%), 이후 MeOH/EtOAc (10%)를 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피 하여 N-벤질화된-N-BOC-보호된 생성물을 무색 오일로 수득하였다(442 mg, 76%). LC/MS 4.42 min, [M+1]⁺ 319. 차별적으로 보호된 중간체 (440 mg, 1.38 mmol)를 EtOH (50 mL)에 용해시키고, 탄소(Pearlman's 촉매, 500mg) 상의 수소화팔라듐으로 처리하고 8시간 동안 60-70 psi 수소로 수소화하였다. 조 반응 혼합물을 이후 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 내 증발시키고, EtOH (10 mL)에 재용해시켰다. 이를 나일론 시린지 필터를 통해 여과하여 잔류 촉매를 제거하였다. 혼합물의 증발로 투명한 무색 오일의 조 생성물을 수득하였다(298 mg, 94%, 45% 전체). LC/MS 3.71 min, [M+1]⁺ 229.

[0513] 제조 실시예 34



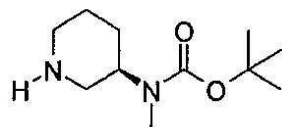
[0514]

[0515] tert-부틸 메틸 [(3S)-피페리딘-3-일메틸] 카바메이트

[0516]

제조 실시예 33에 기술된 (3R) 이성질체와 동일한 방식으로 (3S)-N-메틸피페리딘-3-카복사미드 (제조 실시예 32)로부터 제조되었다. 생성물이 무색 오일로서 수득되었다 (340 mg, 51% 전체). LC/MS 1.76 min, [M+1]⁺ 229

[0517] 제조 실시예 35

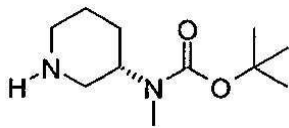


[0518]

[0519] (tert-부틸 메틸[(3R)-피페리딘-3-일] 카바메이트

[0520] 0-5°C에서 THF (25 mL) 중 (R)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피페리딘 (2.0 g, 10.0 mmol) 용액을 트리에틸아민 (1.67 mL, 12.0 mmol)으로 처리하고, 벤질클로로 포름에이트 (1.55 mL, 11.0 mmol)로 처리한 후 24시간 동안 상기 온도에서 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 진공 내 증발시켜 ~1/4의 용적이 되게 하고, EtOAc (20 mL) 및 1M HCl 용액 (20 mL) 사이에 분배시켰다. 이후 유기 부분을 순차적으로 추가분의 1M HCl (10 mL), NaHCO₃ 포화 수용액(10 mL) 및 염수 용액 (10 mL)으로 세정하였다. 유기 부분을 MgSO₄로 건조, 여과 및 진공 내 증발시켜 무색 고체의 N-Cbz 보호된 중간체를 수득하였다 (3.2 g, 96%). LC/MS 6.58 min, [M+1]⁺ 335. 이 차별적으로 보호된 중간체 (1.67g, 5.0 mmol)를 이후 0-5°C에서 DMF (20 mL)에 용해시키고, 60%의 나트륨 수화물 현탁액 (240 mg, 6.0 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 실온으로 가온시키고 재냉각하고 요오도메탄 (374 μL, 6.0 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 실온으로 가온하면서 추가량의 요오도메탄(40 μL, 1.0 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 진공 내 증발시켜 ~1/4의 용적이 되게 하고, EtOAc (50 mL) 및 물 (50 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 부분을 이후 염수 용액(50mL)로 세정하고, MgSO₄로 건조, 여과 및 진공 내 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 EtOAc/헥산 (20% 이후 30%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 오일의 N-메틸화된 중간체를 수득하였다(1.59 g, 93%). LC/MS 6.92 min, [M+1]⁺ 349. 이 N-메틸화된 중간체 (1.56 g, 4.48 mmol)를 EtOH (50 mL)에 용해시키고, 탄소(250mg) 상에서 10% 팔라듐으로 처리하고 6시간 동안 60-70 psi 수소로 수소화하였다. 조 반응 혼합물을 이후 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 내 증발시키고, EtOH (10 mL)에 재용해시켰다. 이를 나일론 시린지 필터를 통해 여과하여 잔류 촉매를 제거하였다. 혼합물의 증발로 투명한 무색 오일의 조 생성물을 수득하였다. 생성물 수율은 마지막 단계를 위해 정량적으로 처리되어 추가 반응의 시약으로 사용되었다(실시예 93). LC/MS 1.49 min, [M+1]⁺ 215.

[0521] 제조 실시예 36

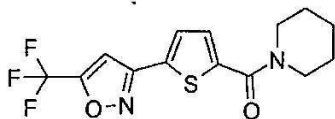


[0522] tert-부틸 메틸[(3S)-피페리딘-3-일] 카바메이트

[0524] 제조 실시예 35에 기술된 (3R) 이성질체와 동일한 규모 및 방식으로 (S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피페리딘으로부터 제조되었다. 수율은 첫번째 두 단계에서 96% 및 93%이었다. 생성물의 수율은 마지막 단계를 위해 정량적으로 처리되어 추가 반응에서 시약으로 사용되었다(실시예 94). LC/MS 1.30 min, [M+1]⁺ 215.

[0525] 화합물 제조

[0526] 실시예 1

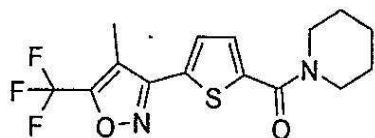


[0527] 피페리딘-1-일-[5-(5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0529] 빙초산 (2.5 mL) 중 4,4,4-트리플루오로-1-[5-(피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-부탄-1,3-디온 (제조 실시예 3, 333 mg, 1 mmol)의 용액을 히드록실아민 히드록로라이드 (73 mg, 1.05 mol)로 처리하고 24시간 동안 80-90°C에서 가열하고, 이후, 반응물을 증발시키고, 30% EtOAc/헥산의 보조하에 여과하여 5-히드록시-4,5,-디히드로-이속사졸 중간체 (225 mg)를 수득하였다. 이 중간체를 이후 트리플루오로아세트산 (2.5 mL)에 용해시키고 3 일 동안 환류 가열하였다. 이후 반응물을 증발시키고, 잔류물을 용리액으로 EtOAc/헥산 (30 이후 50%)을 사용

하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(105 mg, 32%). ^1H NMR (CDCl_3) 1.65-1.73 (m, 6 H), 3.66-3.69 (m, 4 H), 6.95 (s, 1H), 7.28 (d, J = 4.0, 1H), 7.44 (d, J = 4.0, 1H). ^{13}C NMR 24.7, 26.4, 47.0 (br), 103.7, 110.0, 114.3 (q, J = 267), 128.0, 129.0, 131.0, 140.9, 155.1 (q, J = 40), 157.5, 162.5. ^{19}F NMR -64.6. LC/MS 6.63 min, $[\text{M}+1]^+$ 331.

[0530] 실시예 2



[0531]

[0532] [5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이소자졸-3-일)-티오펜-2-일]-피페리딘-1-일-메탄온

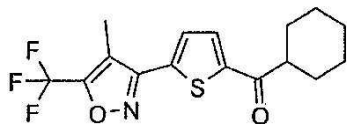
[0533] 방법 A

[0534] 실시예 1에 기재된 바와 같이 4,4,4-트리플루오로-2-메틸-1-[5-(피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-부탄-1,3-디온으로부터 제조되었다. 용리액으로서 EtOAc/헥산 (40%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(90 mg, 26%). ^1H NMR (CDCl_3) 1.62-1.68 (m, 6 H), 2.33 (d, J = 1.3, 3 H), 3.64-3.67 (m, 4 H), 7.28 (d, J = 4.0, 1H), 7.41 (d, J = 3.5, 1H). ^{13}C NMR 7.9, 24.7, 26.3, 46.0 (br), 114.7, 118.8 (q, J = 271), 128.0, 129.0, 131.0, 140.3, 155.1 (q, J = 40), 158.0, 162.3. ^{19}F NMR -63.2. LC/MS 7.92 min, $[\text{M}+1]^+$ 344.

[0535] 방법 B

[0536] 톨루엔 (5 mL) 중 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이소자졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 (제조 실시예 14, 139 mg, 0.5 mmol) 용액을 DMF (~ 5 μL)로 처리하고 염화옥살산 (85 μL , 1.0 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, 반응물을 진공 내 농축하여 조 산 클로라이드를 수득하고, 이를 THF (5 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민 (84 μL , 0.6 mmol) 및 피페리딘 (54 μL , 0.55 mmol)의 THF 용액 (2 mL)으로 처리하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하고, 대략 1/4의 용적으로 농축하고, EtOAc (10 mL) 및 1N 염산 수용액 (10 mL) 사이에 분배시켰다. 이후, 유기 부분을 제2의 1N 염산 용액으로 세정하고, 이후 NaHCO_3 의 포화 수용액 (10 mL) 및 염수(10 mL)로 세정하였다. 유기 용액을 이후 MgSO_4 로 건조, 여과, 진공 내 농축시켜 추가 정제가 필요없는 생성물을 수득하였다.

[0537] 실시예 3



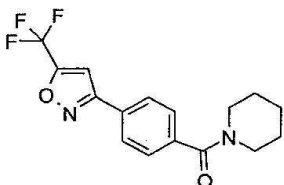
[0538]

[0539] 시클로헥실-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이소자졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0540] 디클로로메탄 (20 mL) 중 4-메틸-3-티오펜-2-일-5-트리플루오로메틸-이소자졸 (제조 실시예 21, 468 mg, 2.0 mmol)의 용액을 FeCl_3 (324 mg, 2.0 mmol)로 처리하고 시클로헥실카보닐 클로라이드(268 μL , 0.5 mmol)로 처리하였다. 반응물을 20시간 동안 환류 가열하고 증발시킨 후, EtOAc (25 mL) 및 1N 염산 수용액 (25 mL) 사이에 분배시켰다. 이후, 유기 부분을 제2의 1N 염산 용액 및 염수로 세정하고, MgSO_4 로 건조, 여과, 진공 내 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 이후 이 조 생성물을 용리액으로서 EtOAc/헥산 (3%)을 사용하여 실리카겔에서 크

로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다 (240 mg, 35%). ^1H NMR (CDCl_3) 1.24-1.76 (m, 6 H), 1.84-1.94 (m, 4 H), 2.37 (d, $J = 1.3$, 3 H), 3.05-3.15 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 4.0$, 1H), 7.74 (d, $J = 4.0$, 1H). ^{13}C NMR 7.9, 25.9, 26.0, 29.7, 47.8, 114.8, 118.7 (q, $J = 271$), 129.1, 131.6, 135.5, 146.0, 155.4 (q, $J = 41$), 158.0, 196.8. ^{19}F NMR -63.1. LC/MS 7.92 min, $[\text{M}+1]^+$ 344.

[0541] 실시예 4

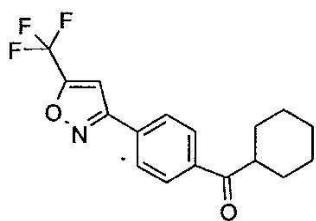


[0542]

[0543] 피페리딘-1-일-[4-(5-트리플루오로메틸-이소자졸-3-일)-페닐]-메탄온

[0544] 톨루엔 (10 mL) 중 4-(5-트리플루오로메틸-이소자졸-3-일)-벤조산 (제조 실시예 11, 256 mg, 1.0 mmol)의 용액을 DMF (~ 5 μL)로 처리하고 염화옥살산(112 μL , 1.3 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하고 이후 진공 농축하여 조 산 클로라이드를 수득하고, 이를 THF (5 mL)에 용해시키고 트리에틸아민 (174 μL , 1.25 mmol) 및 피페리딘 (109 μL , 1.1 mmol)의 THF 용액 (2 mL)으로 처리하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하고 진공 내 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 이를 물의 보조하에 여과하고 고체를 자연 건조시켜 무색 고체인 생성물을 수득하였다(295 mg, 91%). ^1H NMR (CDCl_3) 1.55-1.70 (m, 6 H), 3.35 (br s, 2 H), 3.73 (br s, 2 H), 7.04 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$, 2 H), 7.86 (d, $J = 7.9$, 2 H). ^{13}C NMR 24.7, 25.8, 26.8, 43.4, 49.0, 103.7, 118.0 (q, $J = 270$), 127.3, 127.9, 128.4, 139.2, 162.2, 169.4. ^{19}F NMR -64.6. LC/MS 6.49 min, $[\text{M}+1]^+$ 325.

[0545] 실시예 5

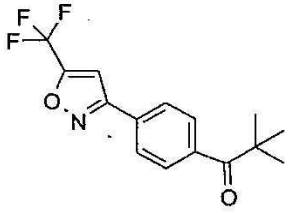


[0546]

[0547] 시클로헥실-[4-(5-트리플루오로메틸-이소자졸-3-일)-페닐]-메탄온

[0548] THF (10 mL) 중 N-메톡시-N-메틸-4-(5-트리플루오로메틸-이소자졸-3-일)-벤즈아미드 (제조 실시예 15, 300 mg, 1.0 mmol)의 용액을 시클로헥실마그네슘 브로마이드 (4 mL, 4 mmol)의 1N THF 용액으로 처리하고, 2시간 동안 교반하고 염화암모늄 포화 수용액 (2 mL)으로 퀀칭하고 EtOAc (10 mL)로 희석하였다. 유기 층을 염수(2 x 10 mL)로 세정하고, MgSO_4 로 건조, 여과, 진공 내 증발시키고 용리액으로서 EtOAc/헥산 (5 이후 10%)을 사용한 실리카겔에서의 크로마토그래피로 무색 고체인 생성물을 수득하였다(81 mg, 25%). ^1H NMR (CDCl_3) 1.26-1.58 (m, 5 H), 1.74-1.94 (m, 5 H), 3.23-3.32 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.3$, 2 H), 7.87 (d, $J = 8.3$, 2 H). ^{19}F NMR -64.6. LC/MS 7.79 min, $[\text{M}+1]^+$ 324.

[0549] 실시예 6



[0550]

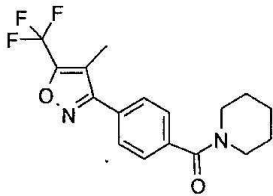
[0551] 2,2-디메틸-1-[4-(5-트리플루오로메틸-이소자졸-3-일)-페닐]-프로판-1-온

[0552]

실시예 5에 기술된 바와 같이 N-메톡시-N-메틸-4-(5-트리플루오로메틸-이소자졸-3-일)-벤즈아미드 및 tert-부틸 마그네슘 브로마이드의 1.7 N THF 용액으로부터 제조되었다. 용리액으로서 EtOAc/헥산(5 이후 10%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(21 mg, 7%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.37 (s, 9 H), 7.05 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4, 2 H), 7.87 (d, J = 7.9, 2 H). ¹⁹F NMR -64.6. LC/MS 7.28 min, [M+1]⁺ 298.

[0553]

실시예 7



[0554]

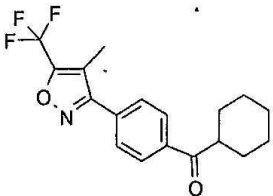
[0555] 4-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이소자졸-3-일)-페닐-피페리딘-1-일-메탄온

[0556]

실시예 4에 기술된 바와 같이 4-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이소자졸-3-일)-벤조산으로부터 제조되었다. 용리액으로서 EtOAc/헥산(20 이후 25%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(136 mg, 80%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.49-1.64 (m, 6 H), 2.21 (d, J = 1.8, 3 H), 3.31 (br s, 2 H), 3.67 (br s, 2 H), 7.47 (d, J = 7.9, 2 H), 7.60 (d, J = 7.9, 2 H). ¹³C NMR 7.6, 24.7, 25.8, 26.7, 43.3, 48.9, 115.0, 118.9 (q, J = 271), 127.6, 128.7, 128.8, 138.6, 154.8 (q, J = 40), 163.2, 169.4. ¹⁹F NMR -63.3. LC/MS 6.65 min, [M+1]⁺ 339.

[0557]

실시예 8



[0558]

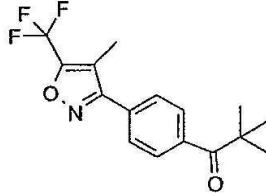
[0559] 시클로헥실-[4-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이소자졸-3-일)-페닐]-메탄온

[0560]

실시예 5에 기술된 바와 같이 N-메톡시-N-메틸-4-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이소자졸-3-일)-벤즈아미드로부터 제조되었다. 용리액으로서 EtOAc/헥산(5%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(130 mg, 19%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.23-1.56 (m, 5 H), 1.71-1.91 (m, 5 H), 2.27 (d, J = 0.9, 3 H),

3.22-3.30 (m, 1H), 7.71 (d, J = 7.9, 2 H), 8.04 (d, J = 8.3, 2 H). ¹⁹F NMR -63.3. LC/MS 7.88 min, [M+1]⁺ 338.

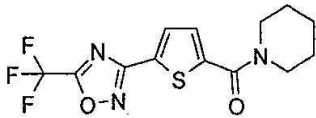
[0561] 실시예 9



[0562]
[0563] 2,2-디메틸-1-[4-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-페닐]-프로판-1-온

[0564] 실시예 5에 기재된 바와 같이 N-메톡시-N-메틸-4-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-벤즈아미드 및 tert-부틸마그네슘 브로마이드로부터 제조되었다. 용리액으로서 EtOAc/헥산 (5%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(53 mg, 9%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.37 (s, 9 H), 2.29 (d, J = 1.3, 3 H), 7.68 (d, J = 7.9, 2 H), 7.81 (d, J = 8.3, 2 H). ¹⁹F NMR -63.2. LC/MS 7.42 min, [M+1]⁺ 312.

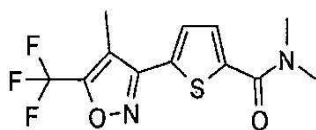
[0565] 실시예 10



[0566]
[0567] 피페리딘-1-일-[5-(5-트리플루오로메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0568] EtOH/물 (20 mL/4 mL) 중 5-(피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-카보닐트릴 (제조 실시예 18, 1.27 g, 5.77 mmol)의 용액을 아세트산나트륨(638 mg, 6.92 mmol)으로 처리하고 히드록실아민 히드로클로라이드 (481 mg, 6.92 mmol)로 처리한 후, 생성된 혼합물을 2시간 동안 환류 가열하고, 진공 내에서 증발시켰다. 생성된 고체를 물의 보조하에 여과하고 자연 건조하여 1.25 g (86%)의 중간체 아마이드옥심을 얻었다. 이 중간체 아마이드옥심 (1.15 g, 4.54 mmol)을 톨루엔 (30 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 무수물(1.89 mL, 13.62 mmol)로 처리하고, 3시간 동안 환류 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 16시간 동안 교반한 후, 진공 내 증발시키고, 잔류물을 용리액으로서 EtOAc/헥산 (20 이후 40%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(953 mg, 63%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.66-1.73 (m, 6 H), 3.66-3.70 (m, 4 H), 7.32 (d, J = 4.0, 1H), 7.80 (d, J = 4.0, 1H). ¹³C NMR 24.6, 26.3, 45.5 (br), 48.3 (br), 116.0 (q, J = 274), 128.2, 129.2, 130.7, 142.5, 162.4, 165.0, 166.1 (q, J = 45). ¹⁹F NMR -65.8. LC/MS 6.50 min, [M+1]⁺ 332.

[0569] 실시예 11

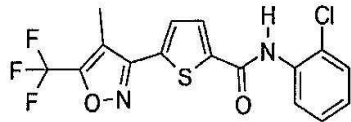


[0570]
[0571] 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 디메틸아미드

[0572] 추가적 동등량의 트리에틸아민을 사용하는 실시예 2의 방법 B에 기재된 방법에 의해 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 디메틸아민 히드로클로라이드로부터 제조되었다. 반응 혼합물을

증발시켜 고체로 하고, 이를 이후 적정하고 물의 보조하에 여과하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(110 mg, 72%). ¹H NMR (CDCl₃) 2.37 (s, 3 H), 3.22 (br s, 6 H), 7.41 (d, J = 4.0, 1H), 7.47 (d, J = 4.0, 1H). ¹³C NMR 7.9, 37.0 (br), 39.8 (br), 114.7, 118.8 (q, J = 271), 128.0, 129.7, 131.6, 140.9, 155.7 (q, J = 41), 158.0, 163.7. ¹⁹F NMR -63.2. LC/MS 6.03 min, [M+1]⁺ 305.

[0573] 실시예 12



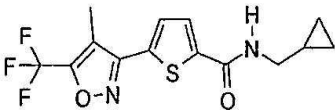
[0574]

[0575] 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이소자졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 (2-클로로-페닐)-아미드

[0576]

실시예 2의 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이소자졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 2-클로로아닐린으로부터 제조되었다. 이 반응 혼합물을 진공 내에서 증발시키고, 적정하고, 물의 보조하에 여과한 후, 1N 염산 수용액으로 세정하고, 이후 물로 세정하였다. 조 고체를 이후 용리액으로서 EtOAc/헥산 (10 이후 15%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(42 mg, 43%). ¹H NMR (CDCl₃) 2.39 (d, J = 1.3, 3 H), 7.10 (td, J = 7.9, 1.3, 1H), 7.33 (td, J = 7.9, 1.3, 1H), 7.42 (dd, J = 8.3, 1.8, 1H), 7.56 (d, J = 4.0, 1H), 7.69 (d, J = 4.0, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 1.3, 1H). ¹³C NMR 8.0, 114.8, 118.7 (q, J = 271), 123.2, 125.4, 128.2, 129.0, 129.3, 134.0, 134.3, 141.7, 155.5 (q, J = 40), 157.8, 159.0. ¹⁹F NMR -63.1. LC/MS 7.19 min, [M+1]⁺ 387.

[0577] 실시예 13



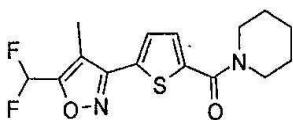
[0578]

[0579] 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이소자졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 시클로프로필메틸-아미드

[0580]

실시예 2의 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이소자졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 시클로프로필메틸아민으로부터 제조하였다. 이 반응 혼합물을 진공 내에서 증발시키고, 적정하고, 물의 보조하에 여과한 후, 1N 염산 수용액으로 세정하고, 이후 물로 세정하였다. 조 고체를 이후 용리액으로서 25% EtOAc/헥산 용액(3 x 1 mL)을 사용하여 적정하고 자연 건조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(110 mg, 67%). ¹H NMR (CDCl₃) 0.27-0.32 (m, 2 H), 0.55-0.61 (m, 2 H), 1.03-1.12 (m, 1H), 2.37 (d, J = 0.9, 3 H), 3.31 (d, J = 5.7, 1H), 3.33 (d, J = 5.7, 1H), 6.23 (br s, 1H), 7.50 (d, J = 4.0, 1H), 7.56 (d, J = 4.0, 1H). ¹⁹F NMR -63.1. LC/MS 6.5 min, [M+1]⁺ 331.

[0581] 실시예 14



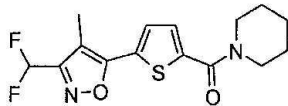
[0582]

[0583] [5-(5-디플루오로메틸-4-메틸-이소자졸-3-일)-티오펜-2-일]-피페리딘-1-일-메탄온

[0584] 실시예 2의 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(5-디플루오로메틸-4-메틸-이소자졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 (제조

실시예 26) 및 피페리딘으로부터 제조하였다. 이 반응 혼합물을 진공 내에서 증발시키고, 용리액으로서 EtOAc/헥산 (30 이후 40%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(54 mg, 66%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.65-1.72 (6, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 3.67-3.70 (m, 4 H), 6.80 (t, J = 53.2, 1H), 7.30 (d, J = 4.0, 1H), 7.43 (d, J = 3.5, 1H). ¹³C NMR 7.7, 24.7, 26.3, -46 (br), 39.8 (br), 108.1 (t, J = 238), 113.5, 127.6, 128.9, 131.6, 140.1, 157.8, 159.5 (q, J = 29), 162.7. ¹⁹F NMR -118.2 (J = 53.5). LC/MS 6.18 min, [M+1]⁺ 327.

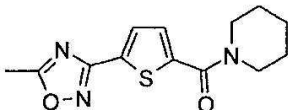
[0585] 실시예 15



[0586] [5-(3-디플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-5-일)-티오펜-2-일]-피페리딘-1-일-메탄온

[0588] 실시예 2의 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(3-디플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-5-일)-티오펜-2-카복실산 (제조 실시예 27) 및 피페리딘으로부터 제조하였다. 이 반응 혼합물을 진공 내에서 증발시키고, 용리액으로서 EtOAc/헥산 (30 이후 40%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(110 mg, 72%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.66-1.72 (6, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 3.67-3.71 (m, 4 H), 6.79 (t, J = 53.2, 1H), 7.31 (d, J = 4.0, 1H), 7.45 (d, J = 4.0, 1H). ¹³C NMR 7.7, 24.7, 26.3, -46 (br), 39.8 (br), 108.7, 110.3 (t, J = 236), 126.8, 128.8, 130.6, 140.6, 158.6 (q, J = 30), 162.1, 162.5. ¹⁹F NMR -117.4 (J = 53.5). LC/MS 6.36 min, [M+1]⁺ 327.

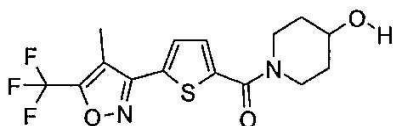
[0589] 실시예 16



[0590] [5-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-티오펜-2-일]-피페리딘-1-일-메탄온

[0592] 실시예 4에 기술된 바와 같이 5-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-티오펜-2- 카복실산 (CAS [133380-64-0])로부터 제조하였다. 생성물을 무색 고체로서 수득하였다 (80 mg, 77%). ¹H NMR 1.60 (br m, 6 H), 2.59 (s, 3 H), 3.61 (br m, 4 H), 7.22 (d, J = 4.0, 1H), 7.61 (d, J = 3.5, 1H). ¹³C NMR 12.5, 24.7, 26.3, 46.5 (br), 128.7, 129.1, 130.6, 141.0, 162.7, 164.2, 177.0. LC/MS 5.51 min, [M+1]⁺ 278.

[0593] 실시예 17

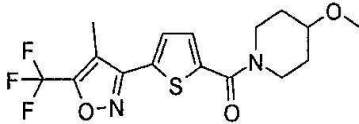


[0594] (4-히드록시-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]- 메탄온

[0595] 실시예 2의 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 4-히드록시피페리딘으로부터 제조하였다. 이 반응 혼합물을 증발시켜 고체로 하고, 적정하고, 물의 보조하에

여과한 후, 1N 염산 수용액으로 세정하고, 이후 물로 세정하였다. 고체를 자연 건조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(141 mg, 78%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.58-1.69 (m, 2 H), 1.93-2.00 (m, 2 H), 2.26 (br s, 1H), 2.37 (s, 3 H), 3.44-3.52 (m, 2 H), 4.00-4.12 (m, 3 H), 7.33 (d, J = 4.0, 1H), 7.46 (d, J = 3.5, 1H). ¹³C NMR 7.9, 34.4, 42 (br), 66.9, 114.8, 118.7 (q, J = 271), 128.0, 129.2, 131.2, 140.1, 155.2 (q, J = 40), 158.1, 162.8. ¹⁹F NMR -63.1. LC/MS 5.71 min, [M+1]⁺ 361.

[0597] 실시예 18

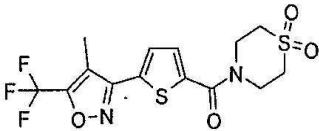


[0598]

[0599] (4-메톡시-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0600] 실시예 2의 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 4-메톡시피페리딘으로부터 제조하였다. 이 반응 혼합물을 증발시켜 고체로 하고, 적정하고, 물의 보조하에 여과한 후, 1N 염산 수용액으로 세정하고, 이후 물로 세정하였다. 고체를 자연 건조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(151 mg, 81%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.64-1.72 (m, 2 H), 1.86-1.93 (m, 2 H), 2.33 (d, J = 1.3, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 3.47-3.58 (m, 3 H), 3.87-3.95 (m, 2 H), 7.29 (d, J = 3.5, 1H), 7.42 (d, J = 4.0, 1H). ¹³C NMR 7.9, 30.9, 42 (br), 56.1, 75.2, 114.7, 118.7 (q, J = 271), 128.0, 129.1, 131.1, 140.3, 155.2 (q, J = 40), 158.0, 162.7. ¹⁹F NMR -63.2. LC/MS 6.31 min, [M+1]⁺ 375.

[0601] 실시예 19

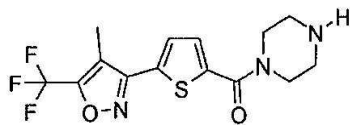


[0602]

[0603] (1,1-디옥소-1람다-6-티오모폴린-4-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0604] 실시예 2의 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 티오모폴린 1,1-디옥사이드로부터 제조하였다. 이 반응 혼합물을 증발시켜 고체로 하고, 적정하고, 물의 보조하에 여과한 후, 1N 염산 수용액으로 세정하고, 이후 물로 세정하였다. 고체를 자연 건조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(157 mg, 80%). ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.34 (d, J = 1.7, 3 H), 3.27 (obs m, 4 H), 4.00 (m, 4 H), 7.58 (d, J = 3.5, 1H), 7.68 (d, J = 4.0, 1H). ¹³C NMR (불완전, F-결합된 탄소가 불충분한 용해도로 인해 베이스라인 노이즈에 의해 흐려짐) 8.0, ~44 (br), 51.5, 116.6, 128.0, 130.0, 130.8, 139.6, 158.5, 162.7. ¹⁹F NMR -62.2. LC/MS 5.80 min, [M+1]⁺ 395.

[0605] 실시예 20



[0606]

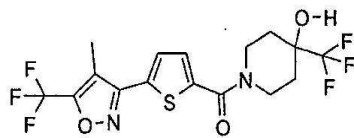
[0607] [5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-피페라진-1-일-메탄온, 히드로클로라이드

[0608]

실시에 2의 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 N-Boc-피페라진으로부터 제조하였다. 이 반응 혼합물을 고체로 증발시키고, 적정하고, 물의 보조하에 여과한 후, 1N 염산 수용액으로 세정하고, 이후 물로 세정하였다. 고체를 자연 건조시킨 후, 용리액으로서 EtOAc/헥산 (50%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 중간체 N-Boc 보호된 생성물을 수득하였다(165 mg, 74%). 이 Boc-보호된 중간체를 1,4-디옥산 (5 mL)에 용해시키고, 1,4-디옥산 중 4N의 수소 클로라이드로 처리하고 12시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 대략 1/2 용적으로 증발시키고, 에틸 에테르(20 mL)로 희석시켰다. 생성된 고체를 여과하고 자연 건조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(131 mg, 69% 전체). ¹H NMR (D₂O) 2.16 (s, 3 H), 3.22 (m, 4 H), 3.87 (m, 4 H), 7.34 (d, J = 4.0, 1H), 7.42 (d, J = 4.0, 1H). ¹⁹F NMR -63.6. LC/MS 4.34 min, [M+1]⁺ 346.

[0609]

실시에 21



[0610]

[0611]

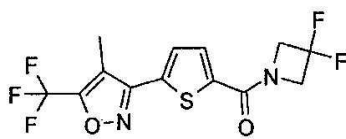
(4-히드록시-4-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0612]

첨가 순서를 반대로 하여 고체 산 클로라이드를 트리에틸아민 및 피페리딘 유도체의 THF 용액에 첨가하여 실시예 2의 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 4-히드록시-4-트리플루오로메틸-피페리딘으로부터 제조되었다. 반응 혼합물을 고체로 증발시키고, 적정하고, 물의 보조하에 여과한 후, 1N 염산 수용액으로 세정하고, 물로 세정하였다. 고체를 자연 건조시키고, 이후 용리액으로서 EtOAc/헥산 (50%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체를 수득하였다(53 mg, 49%). ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.70- 1.72 (m, 4 H), 2.34 (d, J = 1.8, 3 H), 3.24 (br, 2 H), 4.19 (br, 2 H), 6.17 (s, 1H), 7.56 (d, J = 4.0, 1H), 7.65 (d, J = 4.0, 1H). ¹⁹F NMR - 83.5, -63.1. LC/MS 6.40 min, [M+1]⁺ 429.

[0613]

실시에 22



[0614]

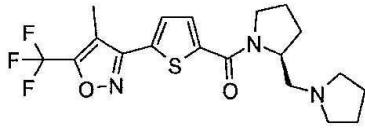
[0615]

(3,3-디플루오로-아제티딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0616]

첨가 순서를 반대로 하여 고체 산 클로라이드를 트리에틸아민(아제타디닐 히드로클로라이드 염을 중화시키기 위한 추가적 1.1 당량을 포함하는) 및 아제티딘 유도체의 THF 용액에 첨가하여 실시예 2의 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 3,3-디플루오로아제티딘 히드로클로라이드로부터 제조되었다. 반응 혼합물을 고체로 증발시키고, 적정하고, 물의 보조하에 여과한 후, 1N 염산 수용액으로 세정하고, 물로 세정하였다. 고체를 자연 건조시키고, 이후 용리액으로서 EtOAc/헥산 (25 이후 50%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체를 수득하였다(43 mg, 49%). ¹H NMR (CDCl₃) 2.37 (s, 3 H), 4.68 (br, 4 H), 4.19 (br, 2 H), 7.53 (s, 2 H). ¹⁹F NMR - 100.6, -63.1. LC/MS 6.42 min, [M+1]⁺ 353.

[0617] 실시예 23

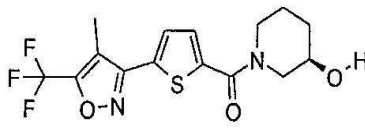


[0618]

[0619] [5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-((S)-2-피롤리딘-1-일메틸-피롤리딘-1-일)-메탄은

[0620] 첨가 순서를 반대로 하여 고체 산 클로라이드를 트리에틸아민 및 피페리딘 유도체의 THF 용액에 첨가하여 실시예 2의 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 (S)-(+)-1-(2-피롤리딘-1-일메틸)-피롤리딘으로부터 제조되었다. 반응 혼합물을 고체로 증발시키고, 적정하고, 물의 보조하에 여과한 후, NaHCO₃ 포화 수용액으로 세정하고, 물로 세정하여 연황색 고체인 생성물을 수득하였다 (88 mg, 85%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.76 (m, 4 H), 1.96-2.10 (m, 4 H), 2.37 (d, J = 1.3, 3 H), 2.56-2.64 (m, 6 H), 3.80 (m, 2 H), 4.48 (m, 1H), 7.50 (d, J = 4.0, 1H), 7.57 (br, 1H). ¹⁹F NMR -63.2. LC/MS 4.66 min, [M+1]⁺ 414.

[0621] 실시예 24

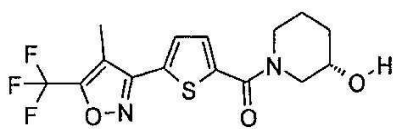


[0622]

[0623] ((R)-3-히드록시-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄은

[0624] 첨가 순서를 반대로 하여 고체 산 클로라이드를 트리에틸아민(피페리딘-1-일)히드록로라이드 염을 중화시키기 위한 추가적 1.1 당량을 포함하는) 및 피페리딘 유도체의 THF 용액에 첨가하여 실시예 2의 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 (R)-(+)-3-히드록시피페리딘 히드록로라이드로부터 제조되었다. 반응 혼합물을 오일로 증발시키고, EtOAc (5 mL) 및 물 (5 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 분획을 추가로 염수(2 x 5 mL)로 세정하고, MgSO₄로 건조하고, 여과 및 오일로 증발시켰다. 조 생성물을 이후 용리액으로서 EtOAc/헥산 (50 이후 75 이후 100%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(41 mg, 45%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.56-1.62 (m, 1H), 1.62-1.80 (m, 1H), 1.83-2.10 (m, 2 H), 2.36 (d, J = 1.3, 3 H), 2.86 (br, 1H), 3.50-3.76 (m, 4 H), 3.82-3.98 (m, 2 H), 7.39 (br d, J = 4.0, 1H), 7.44 (d, J = 4.0, 1H). ¹³C NMR 7.9, 22.6, 32.5, -48 (br), -52 (br), 66.2, 114.7, 118.7 (q, J = 271), 128.0, 129.6, 131.3, 140.1, 155.2 (q, J = 40), 157.9, 163.5. ¹⁹F NMR -63.2. LC/MS 5.65 min, [M+1]⁺ 361.

[0625] 실시예 25

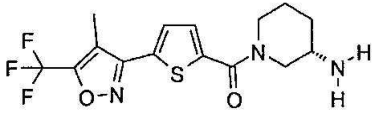


[0626]

[0627] ((S)-3-히드록시-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄은

[0628] R 이성질체와 동일한 방식으로 제조되었다. 무색 고체 (27 mg, 30%). LC/MS 5.68 min, [M+1]⁺ 361.

[0629] 실시예 26



[0630]

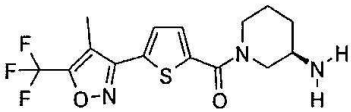
[0631] ((S)-3-아미노-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온, 히드로클로라이드

[0632]

실시예 2의 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 N-Boc-3-(S)-아미노피페리딘으로부터 제조되었다. 반응 혼합물을 고체로 증발시키고, 적정하고 물의 보조하여 여과한 후, 1N 염산 수용액으로 세정하고 물로 세정하였다. 고체를 자연 건조하고 용리액으로서 EtOAc/헥산 (50 이후 75%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 중간체 N-Boc 보호된 생성물을 수득하였다(87 mg, 76%). 이 Boc-보호된 중간체를 1,4-디옥산(5 mL)에 용해시키고, 1,4-디옥산 중 4N의 수소 클로라이드 용액으로 처리하고 12시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 대략 1/2 용적으로 증발시키고, 에틸 에테르(20 mL)로 희석하였다. 생성된 고체를 여과하고 자연 건조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(70 mg, 71% 전체). ¹H NMR (D₂O) 1.36 (m, 1H), 1.58 (m, 2 H), 1.90 (s, 3 H), 1.96 (m, 1H), 3.08 (m, 3 H), 3.21 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.18 (br d, J = 11.4, 1H), 7.06 (br d, 1H), 7.09 (br d, 1H). ¹⁹F NMR -64.6. LC/MS 4.40 min, [M+1]⁺ 360.

[0633]

실시예 27



[0634]

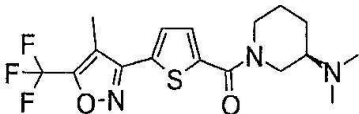
[0635] ((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온, 히드로클로라이드

[0636]

S 이성질체와 동일한 방식으로 제조하였다. 무색 고체 (15 mg, 20% 전체). LC/MS 4.49 min, [M+1]⁺ 360.

[0637]

실시예 28



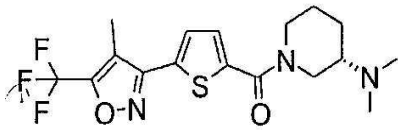
[0638]

[0639] ((R)-3-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0640]

디클로로메탄 (2 mL) 중 ((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온, 히드로클로라이드 (실시예 26, 40 mg, 0.1 mmol)의 현탁액을 37% 포름알데히드 수용액 (14 μL, 0.5 mmol)으로 처리한 후 트리아세톡시보로하이드리드 나트륨 (128 mg, 0.6 mmol)으로 처리하고 24시간 동안 교반하였다. 이후 반응물을 디클로로메탄 (5 mL) 및 NaHCO₃ 포화 수용액 (5 mL)의 혼합물에 부어 퀀칭시켰다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄로 건조하고 여과 및 증발시켜 스탠딩 상에 고형화된 무색 오일의 생성물을 수득하였다(34 mg, 87%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.46-1.60 (m, 2 H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.31 (s, 3 H), 2.34 (d, J = 1.3, 3 H), 2.80-3.00 (m, 2 H), 4.28 (br s, 1H), 4.50 (br s, 1H), 7.31 (d, J = 4.0, 1H), 7.43 (d, J = 4.0, 1H). ¹³C NMR 7.9, 24.9, 42.4, -48 (br), 61.5, 115.0, 118.8 (q, J = 271), 128.0, 129.0, 131.2, 140.4 (q, J = 41), 158.0, 162.8. ¹⁹F NMR -63.1. LC/MS 4.51 min, [M+ 1]⁺ 388.

[0641] 실시예 29

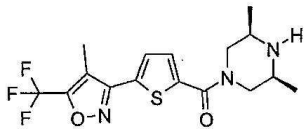


[0642]

[0643] ((S)-3-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0644] R 이성질체와 동일한 방식으로 제조되었다. 무색 고체 (32 mg, 83%). LC/MS 4.34 min, $[M+1]^+$ 388.

[0645] 실시예 30

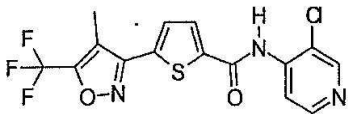


[0646]

[0647] (3,5-디메틸-피페라진-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0648] 첨가 순서를 반대로 하여 고체 산 염화물 클로라이드를 트리에틸아민 및 피페라진 유도체의 THF 용액에 첨가하여 실시예 2 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 2,6-시스-디메틸피페라진으로부터 제조되었다. 반응 혼합물을 오일로 증발시키고, EtOAc (5 mL) 및 물 (5 mL) 중에 분배시켰다. 유기 분획을 추가로 염수(2 x 5 mL)로 세정하고, MgSO₄로 건조하고 여과한 후 증발하여 무색 고체를 수득하였다(79 mg, 85%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.03 (d, J = 4.8, 6 H), 1.72-2.20 (m, 1H), 2.29 (s, 3 H), 2.58 (br, 1H), 2.78-2.90 (m, 2 H), 4.25 (br, 2 H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H). ¹³C NMR 7.9, 19.4, -50 (br obsc), 51.3, 114.7, 118.7 (q, J = 271), 128.0, 129.3, 131.2, 140.2, 155.1 (q, J = 40), 157.9, 162.4. ¹⁹F NMR -63.2. LC/MS 4.43 min, $[M+1]^+$ 374.

[0649] 실시예 31

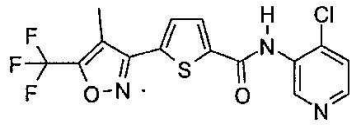


[0650]

[0651] 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 (3-클로로-피리딘-4-일)-아미드

[0652] 첨가 순서를 반대로 하여 고체 산 염화물 클로라이드를 트리에틸아민 및 피리딘 유도체의 THF 용액에 첨가하여 실시예 2 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 4-아미노-3-클로로피리딘으로부터 제조되었다. 반응 혼합물을 고체로 증발시키고, 적정하고 물의 보조하에 여과하고, 이후 NaHCO₃ 포화 수용액으로 세정하고 물로 세정하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(80 mg, 83%). ¹H NMR (CDCl₃) 2.40 (s, 3 H), 7.59 (d, J = 4.0, 1H), 7.73 (d, J = 4.0, 1H), 8.46 (s, 3 H), 8.59 (s, 1H). ¹³C NMR 7.9, 114.5, 114.7, 118.6 (q, J = 271), 129.0, 129.7, 135.2, 140.4, 141.0, 149.4, 149.6, 155.6 (q, J = 40), 157.6, 159.3. ¹⁹F NMR -63.1. LC/MS 6.68 min, $[M+1]^+$ 388.

[0653] 실시예 32



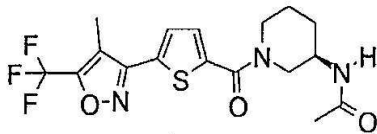
[0654]

[0655] 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 (4-클로로-피리딘-3-일)-아미드

[0656]

THF (2 mL) 중 3-아미노-4-클로로피리딘 (129 mg, 1.0 mmol)의 용액을 고체 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐 클로라이드 (148 mg, 0.5 mmol, 실시예 2 방법 B에서 제조된 바와 같은)로 처리하고 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 이후 증발시키고, 잔류물을 용리액으로서 EtOAc/헥산 (70%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(31 mg, 16%). ¹H NMR (CDCl₃) 2.39 (d, J = 1.5, 3 H), 7.39 (d, J = 5.3, 1H), 7.56 (d, J = 7.56, 4.1, 1H), 7.72 (d, J = 4.1, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.7, 1H), 9.61 (s, 1H). ¹³C NMR 8.0, 114.8, 118.7 (q, J = 271), 129.0, 129.7, 132.9, 134.6, 140.5, 143.8, 146.1, 157.7, 159.0, ¹⁹F NMR -63.1. LC/MS 6.34 min, [M+1]⁺ 388.

[0657] 실시예 33



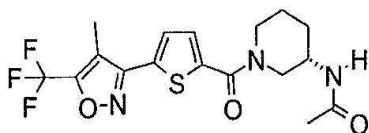
[0658]

[0659] N-((R)-1-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐]-피페리딘-3-일)-아세트아미드

[0660]

THF (2 mL) 중 ((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온, 히드록로라이드 (실시예 27, 79 mg, 0.2 mmol) 현탁액을 트리에틸아민 (70 μL, 0.5 mmol)으로 처리하고 아세트 클로라이드 (22 μL, 0.3 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 48시간 동안 교반하고, 증발시키고, 용리액으로서 EtOAc 이후 MeOH/EtOAc (10%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(66 mg, 83%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.65 (m, 2 H), 1.81 (m, 1H), 1.95 (s, 3 H), 2.00 (obs m, 1H), 2.33 (d, J = 1.3, 3 H), 3.30 (m, 2 H), 3.98 (m, 2 H), 4.10 (br d, J = 11.0, 1H), 6.10 (br d, J = 6.6, 1H), 7.43 (d, J = 4.0, 1H), 7.49 (br s, 1H). ¹³C NMR 7.9, 23.5, 30.1, 46.5, 51.0 (br), 114.8, 118.7 (q, J = 271), 128.3, 129.7, 131.7, 140.1, 155.2 (J = 40), 157.9, 163.3, 170.3 ¹⁹F NMR -63.1. LC/MS 5.72 min, [M+1]⁺ 402.

[0661] 실시예 34



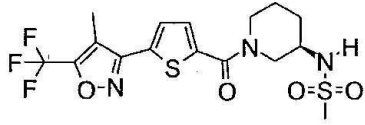
[0662]

[0663] N-((S)-1-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐]-피페리딘-3-일)-아세트아미드

[0664]

R 이성질체와 동일한 방식으로 제조되었다. 무색 고체 (66 mg, 83%). LC/MS 5.60 min, [M+1]⁺ 402.

[0665] 실시예 35



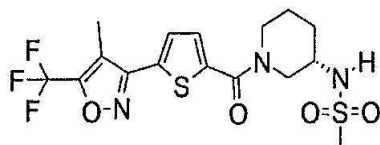
[0666]

[0667] N-((R)-1-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐]-피페리딘-3-일)-메탄설포아미드

[0668]

THF (2 mL) 중 ((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄올, 히드록로라이드 (실시예 27, 79 mg, 0.2 mmol)의 현탁액을 트리에틸아민 (63 μ L, 0.45 mmol)으로 처리하고, 메탄설포닐 클로라이드(19 μ L, 0.24 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 48시간 동안 교반하고, 증발시키고, 용리액으로서 EtOAc을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 포움의 생성물을 수득하였다 (61 mg, 70%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.68 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 2.02 (m, 1H), 2.33 (d, J = 1.8, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 3.46 (m, 2 H), 3.57 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.05 (d, J = 12.7, 1H), 5.45 (d, J = 7.5, 1H), 7.39 (d, J = 4.0, 1H), 7.43 (d, J = 3.5, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ 7.9, 23.4, 31.6, 41.9, 47 (br), 52 (br), 49.9, 114.8, 118.7 (q, J =271), 128.2, 129.8, 131.8, 139.6, 155.2 (q, 40), 157.9, 163.5. $^{19}\text{F NMR}$ -63.1. LC/MS 5.82 min, $[\text{M}+1]^+$ 438.

[0669] 실시예 36

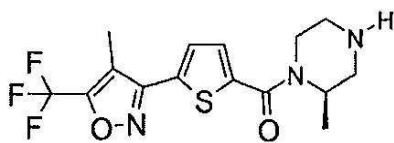


[0670]

[0671] N-((S)-1-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐]-피페리딘-3-일)-메탄설포아미드

[0672] R 이성질체와 동일한 방식으로 제조되었다. 무색 포움 (57 mg, 65%). LC/MS 5.82 min, $[\text{M}+1]^+$ 438.

[0673] 실시예 37

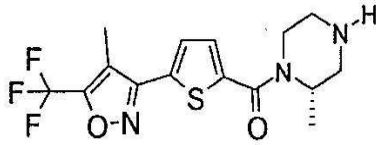


[0674]

[0675] ((R)-2-메틸-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄올, 히드록로라이드

[0676] 실시예 2의 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 4-N-Boc-2-(R)-메틸-피페리딘으로부터 제조하였다. 이 반응 혼합물을 고체로 증발시키고, 적정하고, 물의 보조에 여과한 후, 1N 염산 수용액으로 세정하고, 이후 물로 세정하였다. 고체를 자연 건조시켜 무색 고체인 중간체 N-Boc 보호된 생성물을 수득하였다(106 mg, 92%). 이 Boc-보호된 중간체를 1,4-디옥산 중 4N의 수소 클로라이드 용액에 용해시키고 2시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 대략 1/4 용적으로 증발시키고, 에틸 에테르(4 mL)로 희석시켰다. 생성된 고체를 여과하고 자연 건조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(85 mg, 86% 전체). $^1\text{H NMR}$ (D_2O) 1.27 (d, J = 7.5, 3 H), 2.02 (s, 3 H), 3.04 (dt, J = 12.7, 3.1, 1H), 3.12-3.18 (m, 2 H), 3.30-3.50mm (m, 22 H), 4.21 (d, J = 14.5, 1H), 7.23 (s, 2 H). $^{19}\text{F NMR}$ -64.1. LC/MS 4.50 min, $[\text{M}+1]^+$ 360.

[0677] 실시예 38

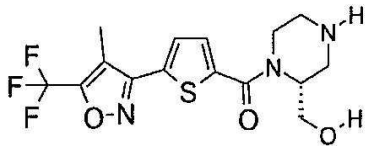


[0678]

[0679] ((S)-2-메틸-피페라진-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온, 히드로클로라이드

[0680] R 이성질체와 동일한 방식으로 제조되었다. 무색 고체 (81 mg, 79%). LC/MS 4.37 min, [M+1]⁺ 360.

[0681] 실시예 39

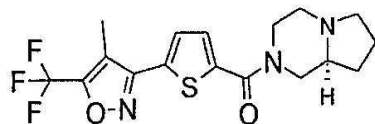


[0682]

[0683] ((R)-2-히드록시메틸-피페라진-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온, 히드로클로라이드

[0684] 실시예 2의 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 4-N-Boc-2-(R)-히드록시메틸-피페라진으로부터 제조하였다. 이 반응 혼합물을 고체로 증발시키고, 적정하고, 물의 보조하에 여과한 후, 1N 염산 수용액으로 세정하고, 이후 물로 세정하였다. 고체를 자연 건조시켜 무색 고체인 중간체 N-Boc 보호된 생성물을 수득하였다(102 mg, 86%). 이 Boc-보호된 중간체를 1,4-디옥산 중 4N의 수소 클로라이드 용액(2mL)로 용해시키고 2시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 대략 1/4 용적으로 증발시키고, 에틸 에테르(4 mL)로 희석시켰다. 생성된 고체를 여과하고 자연 건조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(85 mg, 83% 전체). ¹H NMR (D₂O) 2.17 (s, 3 H), 3.26-3.46 (m, 3 H), 3.60-3.80 (m, 3 H), 4.00-4.04 (m, 1H), 4.48 (dd, J = 12.7, 5.3, 1H), 4.60 (obs dd, J = 13.2, 3.5, 1H), 7.46 (d, J = 4.3, 1H), 7.82 (d, J = 4.0, 1H). ¹⁹F NMR -63.5. LC/MS 3.89 min, [M+1]⁺ 376.

[0685] 실시예 40



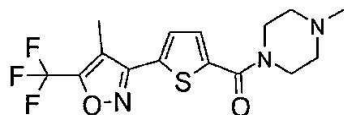
[0686]

[0687] (S)-헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-일-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0688] 첨가 순서를 반대로 하여 고체 산 클로라이드를 트리에틸아민 및 (S)-1,4-디아자바이시클로[4.3.0]노난의 THF 용액에 첨가하여 실시예 2 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 4-아미노-3-클로로피리딘으로부터 제조되었다. 반응 혼합물을 고체로 증발시키고, 적정하고 물의 보조하에 여과하고, 이후 NaHCO₃ 포화 수용액으로 세정하고 물로 세정하여 황색 고체인 생성물을 수득하였다 (82 mg, 85%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.34-1.48 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 3 H), 1.92-2.20 (m, 1H), 2.10-2.26 (m, 2 H), 2.32 (d, J = 1.3, 3 H), 2.80 (br s, 1H), 3.03-3.11 (m, 2 H), 3.20 (obs br s, 1H), 4.40 (br s, 2 H), 7.29 (d, J = 4.0, 1H), 7.41 (d, J = 3.5, 1H). ¹³C NMR 7.9, 21.3, 27.5, 30.0, -48 (br), 51.8, 53.5,

62.8, 114.7, 118.7 (q, J = 271), 128.0, 129.3, 131.2, 140.2, 155.2 (q, J = 40), 157.9, 162.9. ¹⁹F NMR - 63.1. LC/MS 4.34 min, [M+1]⁺ 386.

[0689] 실시예 41

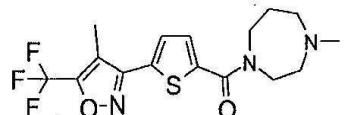


[0690]

[0691] (4-메틸-피페라진-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0692] 디클로로메탄 (2 mL) 중 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 (90 mg, 0.33 mmol) 현탁액을 4-디메틸아미노피리딘 (100 mg, 0.82 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 히드로클로라이드 (157 mg, 0.82 mmol), 및 N-메틸피페라진 (0.1 mL, 0.90 mmol)으로 처리하였다. 추가분의 디클로로메탄 (2 mL) 및 DMF (5 방울)을 첨가하고, 반응물을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (20 mL) 및 1N 염산 수용액 (20 mL) 중 분배시켰다. 유기 층을 1N 염산 수용액 (20 mL)으로 추가로 세정하고, 이후 5% 수산화나트륨 수용액 (2 x 20 mL)으로 세정하고 염수(20 mL)로 세정하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공 내 농축하여, 황색 오일을 수득하였다(66.5 mg). 용리액으로서 MeOH/EtOAc (10 내지 50%)을 사용하여 실리카에서 경사 컬럼 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(26 mg, 22%). ¹H NMR (CD₃OD) 2.40 (s, 3 H), 2.42 (d, J = 1.4, 3 H), 2.59 (t, J = 5.0, 4 H), 3.84 (t, J = 5.0, 4 H), 7.52 (d, J = 3.8, 1H), 7.64 (d, J = 3.8, 1H). ¹⁹F NMR -64.8. LC/MS 4.48 min, [M+1]⁺ 360.

[0693] 실시예 42

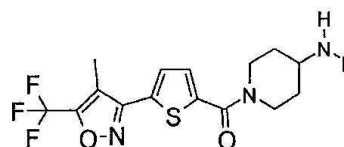


[0694]

[0695] (4-메틸-[1,4]디아제판-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0696] 실시예 41에 기재된 방법에 의해 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 1-메틸-[1,4]디아제판으로부터 제조되었다. 황색 고체 (49 mg, 37%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.97-2.05 (m, 2 H), 2.36 (d, J = 1.4, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.62 (br s, 2 H), 2.74 (br s, 2 H), 3.80 (br s, 2 H), 7.37 (br s, 1H), 7.45 (d, J = 3.8, 1H). ¹⁹F NMR -63.1. LC/MS 4.43 min, [M+1]⁺ 374.

[0697] 실시예 43



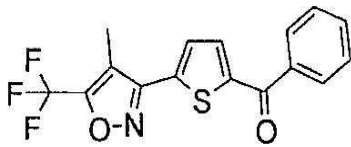
[0698]

[0699] (4-아미노-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0700] 실시예 41에 기술된 방법에 의해 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 피페리딘-4-일-카바산 tert-부틸 에스테르로부터 제조되었다. 이 조 생성물을 용리액으로서 EtOAc/헥산 (25 이후 50%)을 사용하여 실리카에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 중간체를 수득하였다(110 mg, 68%):LC/MS 6.70

min, $[M+1]^+$ 460. EtOAc (4 mL) 중 이 N-Boc 중간체 (84.8 mg, 0.18 mmol)를 1,4-디옥산(2 mL) 중 4N의 수소 클로라이드 용액으로 처리하고 22시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하고 EtOAc (2 x 10 mL)로 세정하였다. 이후, 고체를 2.5% 수산화나트륨 수용액(40 mL) 및 디클로로메탄(20 mL) 사이에 분배시켰다. 수층을 디클로로메탄(2 x 20 mL)으로 추가 추출하고, 합해진 유기물을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 진공 내 농축하여 무색 고체의 생성물을 수득하였다(56 mg, 57% 전체). 1H NMR (CD_3OD) 1.36-1.50 (m, 2 H), 1.98 (d, J = 11.8, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.02 (m, 1H), 3.18 (br s, 2 H), 4.40 (br s, 2 H), 7.49 (d, J = 3.6, 1H), 7.64 (d, J = 3.8, 1H). ^{19}F NMR -64.8. LC/MS

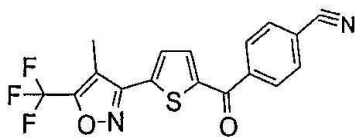
[0701] 실시예 44



[0702]
[0703] 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이소자졸-3-일)-티오펜-2-일]-페닐-메탄은

[0704] 실시예 3에 기술된 방법에 의해 4-메틸-3-티오펜-2-일-5-트리플루오로메틸-이소자졸 및 벤조일 클로라이드로부터 제조되었다. 조 생성물을 용리액으로서 EtOAc/헥산 (10 이후 20%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(118 mg, 70%). 1H NMR ($CDCl_3$) 2.33 (d, J = 1.3, 3 H), 7.43- 7.59 (m, 4 H), 7.62 (d, J = 4.0, 1H), 7.80-7.83 (m, 2 H). ^{13}C NMR 7.9, 118.7 (q, J = 271), 128.8, 128.9, 129.4, 133.0, 134.8, 136.3, 137.7, 145.8, 155.5 (q, J = 40), 157.9, 188.0. ^{19}F NMR -63.1. LC/MS 7.29 min, $[M+1]^+$ 338.

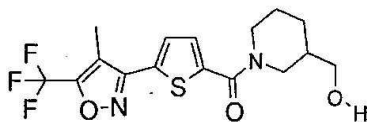
[0705] 실시예 45



[0706]
[0707] 4-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이소자졸-3-일)-티오펜-2-카보닐]-벤조니트릴

[0708] 실시예 3에 기술된 방법에 의해 4-메틸-3-티오펜-2-일-5-트리플루오로메틸-이소자졸 및 4-시아노벤조일 클로라이드로부터 제조되었다. 조 생성물을 용리액으로서 EtOAc/헥산 (10 이후 20%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다 (130 mg, 36%). 1H NMR ($CDCl_3$) 2.42 (d, J = 1.3, 3 H), 7.62 (d, J = 4.0, 1H), 7.67 (d, J = 4.0, 1H), 7.85 (d, J = 8.3, 1H), 7.98 (d, J = 7.9, 1H). ^{13}C NMR 8.0, 114.9, 116.3, 118.7 (q, J = 271), 118.0, 129.1, 129.8, 132.7, 135.3, 137.6, 141.1, 144.6, -155 (q, 베이스라인 노이즈로 인해 희미해짐), 157.7, 186.4. ^{19}F NMR -63.1. LC/MS 7.08 min, $[M+1]^+$ 363.

[0709] 실시예 46

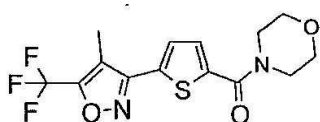


[0710]

[0711] (3-히드록시메틸-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0712] 첨가 순서를 반대로 하여 고체 산 클로라이드를 트리에틸아민 및 피페리딘 유도체의 THF 용액에 첨가하여, 실시 예 2 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 3-피페리딘메탄올로부터 제조되었다. 반응 혼합물을 오일로 증발시키고, 이후 EtOAc (5 mL) 및 물 (5 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 분획을 염수(2 x 5 mL)로 추가 세정하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 오일로 증발시켰다. 조 생성물을 이후 용리액으로서 EtOAc/헥산 (75%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하였다(190 mg, 75%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.28-1.35 (m, 1H), 1.44-1.56 (m, 1H), 1.67-1.82 (m, 3 H), 2.28 (d, J = 0.9, 3 H), 2.99 (dd, J = 13.2, 9.7, 1H), 3.32 (br s, 1H), 3.41-3.52 (m, 2 H), 4.10 (br s, 1H), 4.21 (d, J = 11.4, 1H), 7.29 (d, J = 4.0, 1H), 7.37 (d, J = 4.0, 1H). ¹³C NMR 7.8, 24.9, 27.2, 39.1, ~49 (br), 64.5, 114.8, 118.7 (q, J = 271), 128.1, 129.3, 131.2, 140.3, 155.0 (q, J = 40), 157.9, 162.9. ¹⁹F NMR -63.2. LC/MS 5.91 min, [M+H]⁺ 375.

[0713] 실시 예 47

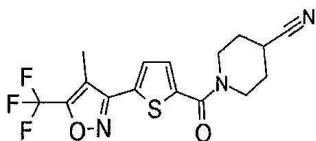


[0714]

[0715] [5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-모폴린-4-일-메탄온

[0716] 첨가 순서를 반대로 하여 고체 산 클로라이드를 트리에틸아민 및 피페리딘 유도체의 THF 용액에 첨가하여, 실시 예 2 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 모폴린으로부터 제조되었다. 반응 혼합물을 고체로 증발시키고, 적정하고, 물의 보조하에 여과하고, 1N 염산 수용액으로 세정하고 물로 세정하였다. 고체를 자연 건조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(66 mg, 95%). ¹H NMR (CDCl₃) 2.34 (d, J = 1.3, 3 H), 3.71 - 3.77 (m, 8 H), 7.32 (d, J = 4.0, 1H), 7.43 (d, J = 4.0, 1H). ¹³C NMR 7.9, ~48 (br), 67.0, 114.7, 118.7 (q, J = 271), 128.0, 129.5, 131.7, 139.5, 157.9, 162.8. ¹⁹F NMR -63.2. LC/MS 5.93 min, [M+1]⁺ 347.

[0717] 실시 예 48

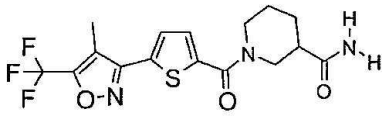


[0718]

[0719] 1-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐]-피페리딘-4-카보니트릴

[0720] 첨가 순서를 반대로 하여 고체 산 클로라이드를 트리에틸아민 및 피페리딘 유도체의 THF 용액에 첨가하여, 실시 예 2 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 4-시아노피페리딘으로부터 제조되었다. 반응 혼합물을 고체로 증발시키고, 적정하고, 물의 보조하에 여과하고, 1N 염산 수용액으로 세정하고 물로 세정하였다. 고체를 자연 건조한 후, 용리액으로서 EtOAc를 사용하여 실리카겔의 단컬럼에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(91 mg, 61%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.91-2.06 (m, 4 H), 2.37 (d, J = 1.3, 3 H), 2.97-3.03 (m, 1H), 3.71-3.79 (m, 2 H), 3.90-3.98 (m, 2 H), 7.34 (d, J = 4.0, 1H), 7.47 (d, J = 4.0, 1H). ¹³C NMR 7.9, 26.5, 28.9, 43.6, 114.8, 118.7 (q, J = 271), 120.8, 128.1, 129.5, 131.7, 139.4, 155.2 (q, J = 40), 157.8, 162.9. ¹⁹F NMR -63.2. LC/MS 6.18 min, [M+1]⁺ 370.

[0721] 실시예 49



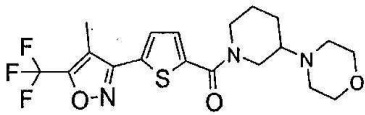
[0722]

[0723] 1-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐]-피페리딘-3-카복실산 아마이드

[0724]

첨가 순서를 반대로 하여 고체 산 클로라이드를 트리에틸아민 및 피페리딘 유도체의 THF 용액에 첨가하여, 실시예 2 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 3-피페리딘카복사미드으로부터 제조되었다. 반응 혼합물을 고체로 증발시키고, 적정하고, 물의 보조하에 여과하고, 1N 염산 수용액으로 세정하고 물로 세정하였다. 고체를 자연 건조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(120 mg, 97%). ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.36-1.49 (m, 1H), 1.55-1.75 (m, 2 H), 1.89-1.93 (m, 1H), 2.35 (d, J = 1.8, 3 H), 3.03 (br s, 2 H), 4.10 (br s, 2 H), 6.90 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.51 (d, J = 4.0, 1H), 7.67 (d, J = 4.0, 1H). ¹⁹F NMR -62.2. LC/MS 5.54 min, [M+1]⁺ 388.

[0725] 실시예 50



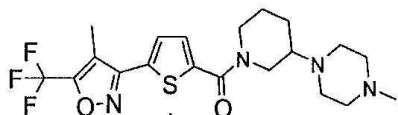
[0726]

[0727] [5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-(3-모폴린-4-일-피페리딘-1-일)-메탄온, 히드로클로라이드

[0728]

첨가 순서를 반대로 하여 고체 산 클로라이드를 트리에틸아민 및 피페리딘 유도체의 THF 용액에 첨가하여, 실시예 2 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 4-피페리딘-3-일-모폴린, 디-히드로클로라이드로부터 제조되었다. 추가적인 2당량의 트리에틸아민이 사용되었다. 반응 혼합물을 오일로 증발시키고, 적정하고, 물의 보조하에 여과하고, NaHCO₃ 포화 수용액의 보조하에 여과하였다. 잔류 오일을 이후 EtOAc (2 mL)에 용해시키고, MgSO₄로 건조하고, 여과한 후, 오일로 증발시켰다. 조 오일을 이후 디에틸에테르 (1 mL) 중에 용해시키고, 1,4-디옥산 중 4N의 수소 클로라이드 용액으로 처리하여 무색 고체인 생성물을 침전시켰다. 고체를 디에틸에테르의 보조하에 여과하고 자연 건조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(61 mg, 65%). LC/MS 4.66 min, [M+1]⁺ 430.

[0729] 실시예 51



[0730]

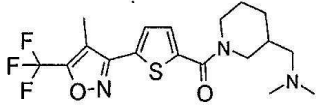
[0731] [3-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온, 히드로클로라이드

[0732]

첨가 순서를 반대로 하여 고체 산 클로라이드를 트리에틸아민 및 피페리딘 유도체의 THF 용액에 첨가하여, 실시예 2 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 1-메틸-4-피페리딘-3-일-피페라진, 트리-히드로클로라이드로부터 제조되었다. 3 당량의 추가적 트리에틸아민이 사용되었다. 반응 혼합물을 오일로 증발시키고, 적정하고, 물의 보조하에 여과하고, NaHCO₃ 포화 수용액의 보조하에 여과하였다. 잔류 오일을 이후 EtOAc (2 mL)에 용해시키고, MgSO₄로 건조하고, 여과한 후, 오일로 증발시

켰다. 조 오일을 이후 디에틸에테르 (1 mL)에 용해시키고, 1,4-디옥산 중 4N의 수소 클로라이드 용액으로 처리하여 무색 고체인 생성물을 침전시켰다. 고체를 디에틸에테르의 보조하에 여과하고 자연 건조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(47 mg, 53%). LC/MS 4.62 min, $[M+1]^+$ 443.

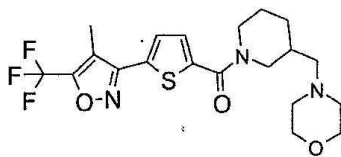
[0733] 실시예 52



[0734] (3-디메틸아미노메틸-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온, 히드록로라이드

[0735] -10°C 내지 -5°C에서 CH_2Cl_2 (4 mL) 중 (3-히드록시메틸-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온 (실시예 46, 170 mg, 0.454 mmol) 및 트리에틸아민 (111 μ L, 0.795 mmol)의 용액을 메탄설포닐 클로라이드 (53 μ L, 0.681 mmol)로 처리하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 CH_2Cl_2 (4 mL) 및 물 (4 mL)로 퀀칭하고, 유기 부분을 1N의 염산 수용액 (2 x 3 mL)으로 추가 세정하고, $NaHCO_3$ 포화 수용액 (2 x 3 mL) 및 염수 (3 mL)로 세정하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과한 후, 오일인 메탄설포산 1-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐]-피페리딘-3-일메틸 에스테르 중간체로 증발시켰다(180 mg, 88%). 아세트니트릴 (2 mL) 중 이 중간체 설포네이트 (60 mg, 0.1326 mmol) 용액을 디메틸아민 (265 μ L, 0.5304 mmol)의 2N의 THF 용액으로 처리하고 밀봉된 튜브 내에서 2주 동안 45°C에서 가열하였다. 반응물을 이후 증발시키고, 생성된 오일을 물 (3 x 2 mL)로 적정한 후, EtOAc (2 mL)에 용해시키고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 오일 생성물을 이후 디에틸에테르 (2 mL) 중에 용해시키고, 1,4-디옥산 중 4N의 수소 클로라이드 용액으로 처리하여 무색 고체인 생성물을 침전시켰다. 이 고체를 디에틸에테르의 보조하에 여과하고 자연 건조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(30 mg, 52%). 1H NMR ($CDCl_3$) 1.12-1.29 (m, 1H), 1.44-1.58 (m, 1H), 1.67-1.79 (m, 2 H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 8 H), 2.29 (d, J = 1.3, 3 H), 2.70 (br s, 1H), 3.00 (br s, 1H), 4.10-4.40 (br m, 2 H), 7.28 (d, J = 3.5, 1H), 7.38 (d, J = 3.5, 1H). ^{13}C NMR 7.9, 25.2, 29.7, 34.9, 46.1, 63.3, 114.7, 118.8 (q, J = 271), 128.0, 129.1, 131.0, 140.8, 155.1 (q, J = 40), 158.0, 162.8. ^{19}F NMR -63.1. LC/MS 4.52 min, $[M+1]^+$ 402.

[0737] 실시예 53



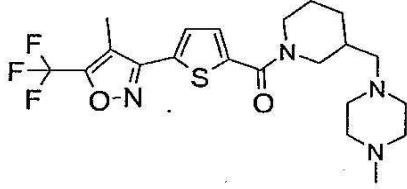
[0738] [5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-[3-모폴린-4-일메틸-피페리딘-1-일]-메탄온

[0739] 실시예 52에 기술된 방법에 의해 메탄설포산 1-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐]-피페리딘-3-일메틸 (60 mg, 0.1326 mmol) 및 모폴린 (46 μ L, 0.530 mmol)으로부터 제조되었다. 반응 혼합물을 10일 동안 65°C에서 가열하고 유리 염기 오일로서 분리시켰다(51 mg, 86%).

[0741] 1H NMR ($CDCl_3$) 1.12-1.29 (m, 1H), 1.44-1.58 (m, 1H), 1.68-1.90 (m, 3 H), 2.12-2.16 (m, 2 H), 2.20-2.32 (m, 5 H), 2.34-2.42 (m, 2 H), 2.76 (br s, 1H), 3.04 (br t, J = 11.4, 1H), 3.57 (s, 4 H), 4.18 (br s, 1H), 4.32 (br s, 1H), 7.29 (d, J = 4.0, 1H), 7.37 (d, J = 3.5, 1 H). ^{19}F NMR -63.1. LC/MS 4.62 min,

[M+1]⁺ 444.

[0742] 실시예 54

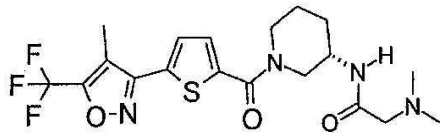


[0743]

[0744] 1-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0745] 실시예 52에 기술된 방법에 의해 메탄설포산 1-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐]-피페리딘-3-일메틸 (60 mg, 0.1326 mmol) 및 N-메틸피페라진 (58 μL, 0.530 mmol) 으로부터 제조되었다. 반응 혼합물을 10일 동안 65°C에서 가열하고 유리 얽기 오일로서 분리시켰다(44 mg, 73%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.14-1.30 (m, 1H), 1.42-1.58 (m, 1H), 1.66-1.90 (m, 3 H), 2.10-2.45 (m, 16 H), 2.34-2.42 (m, 2 H), 2.76 (br s, 1H), 3.02 (br t, J = 10.5, 1H), 4.18 (br s, 1H), 4.28 (br s, 1H), 7.31 (br d, J = 3.5, 1H), 7.38 (d, J = 4.0, 1H). ¹⁹F NMR - 63.1. LC/MS 4.64 min, [M+1]⁺ 457.

[0746] 실시예 55

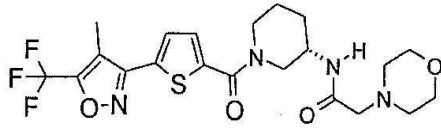


[0747]

[0748] 2-디메틸아미노-N-((S)-1-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐]-피페리딘-3-일)-아세트아미드

[0749] THF (3 mL) 중 ((S)-3-아미노-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5- 트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온, 히드록로라이드 (실시예 26, 79 mg, 0.20 mmol) 용액을 디메틸아미노아세틸 클로라이드 히드록로라이드 (40 mg, 0.24 mmol)로 처리한 후 트리에틸아민 (62 μL, 0.44 mmol)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 교반하고 오일로 증발시키고 물(3 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 이후 K₂CO₃ 포화 수용액으로 염기 성화하고 침전된 생성물을 여과하고 물로 세정하고 자연 건조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(69 mg, 78%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.62-1.72 (m, 2 H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.94-2.04 (m, 1H), 2.25 (s, 6 H), 2.32 (d, J = 1.3, 3 H), 2.49 (s, 2 H), 3.24-3.40 (m, 2 H), 3.94-4.04 (m, 2 H), 4.12 (br d, J = 13.2, 1H), 7.23 (br d, J = 7.5, 1H), 7.44 (d, J = 4.0, 1H), 7.47 (br s, 1H). ¹³C NMR 7.9, 23.5, 30.4, 45.6, 46.2, -51 (br), 63.2, 114.8, 118.8 (q, J = 271), 128.3, 129.5, 131.6, 140.2, 155.1 (q, J = 40), 157.9, 163.1, 170.7. ¹⁹F NMR - 63.1. LC/MS 4.59 min, [M+1]⁺ 445.

[0750] 실시예 56



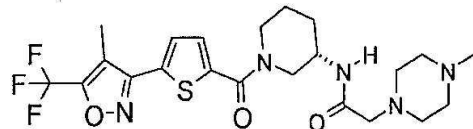
[0751]

[0752] N-((S)-1-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐]-피페리딘-3-일)-2-모폴린-4-일-아세트아미드

[0753]

THF (3 mL) 중 ((S)-3-아미노-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄올, 히드록로라이드 (실시예 26, 79 mg, 0.20 mmol) 및 트리에틸아민 (69 μ L, 0.42 mmol)의 용액을 클로로아세틸 클로라이드 (18 μ L, 0.22 mmol)로 처리하고 1시간 동안 교반하고 고체로 증발시켰다. 고체를 적정하고 물의 보조하에 여과하고 자연 건조하여 2-클로로-N-((S)-1-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐]-피페리딘-3-일)-아세트아미드 중간체를 무색 고체로서 수득하였다(75 mg, 86%). LC/MS 6.13 min, $[M+1]^+$ 436. 이 클로로아세틸 중간체 (35 mg, 0.08 mmol)를 무수 K_2CO_3 를 함유하는 아세트니트릴 (3 mL)에 용해시키고, 모폴린 (14 μ L, 0.16 mmol)으로 처리하고 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 증발하고 물로 처리하여 오일을 제공하고, 이 오일을 물 (3 x 2 mL)로 적정하고, EtOAc (4 mL) 중에 용해시키고, $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과 및 증발시켜 오일인 생성물을 수득하였다(34 mg, 87%). 1H NMR ($CDCl_3$) 1.62-1.76 (m, 3 H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.29 (d, J = 1.3, 3 H), 2.45-2.48 (m, 4 H), 2.93 (s, 2 H), 3.52 (br s, 1H), 3.63-3.67 (m, 4 H), 3.72-3.92 (m, 2 H), 3.98-4.08 (m, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.41 (s, 2 H). ^{19}F NMR -63.1. LC/MS 4.68 min, $[M+1]^+$ 487.

[0754] 실시예 57



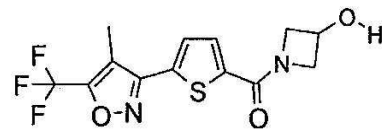
[0755]

[0756] 2-(4-메틸-피페라진-1-일)-N-((S)-1-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐]-피페리딘-3-일)-아세트아미드

[0757]

2-클로로-N-((S)-1-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐]-피페리딘-3-일)-아세트아미드 (35 mg, 0.08 mmol, 실시예 56에서 제조된 바와 같은)를 무수 K_2CO_3 를 함유하는 아세트니트릴 (3 mL)에 용해시키고, N-메틸피페라진 (18 μ L, 0.16 mmol)으로 처리하고 3일 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 증발시키고, 물로 처리하여 균일한 용액을 수득하고, 이를 EtOAc (2 x 4 mL)로 추출하고, $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과 및 증발시켜 포움으로서의 생성물을 수득하였다(34 mg, 85%). 1H NMR ($CDCl_3$) 1.60-1.76 (m, 3 H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.22 (s, 3 H), 2.29 (d, J = 1.3, 3 H), 2.32-2.52 (m, 8 H), 2.92 (s, 2 H), 3.52 (br s, 1H), 3.48 (br s, 2 H), 3.72-4.46 (m, 3 H), 7.32-7.44 (br m, 3 H). ^{19}F NMR -63.1. LC/MS 4.59 min, $[M+1]^+$ 500.

[0758] 실시예 58

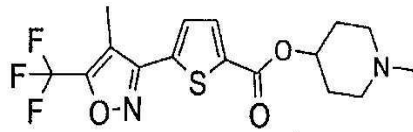


[0759]

[0760] (3-히드록시-아제티딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]- 메탄온

[0761] 실시예 41에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 3-히드록시아제티딘 히드로클로라이드로부터 제조되었다. 무색 고체 (78 mg, 73%). ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.38 (s, 3H), 3.77 - 3.90 (m, 1H), 4.19 - 4.38 (m, 2H), 4.52 - 4.63 (m, 1H), 4.65 - 4.78 (m, 1H), 5.88 (d, J = 5.9, 1H), 7.62 (d, J = 4.0, 1H), 7.73 (d, J = 4.0, 1H). ¹³C NMR 7.4, 58.9, 60.6, 62.5, 116.0 (q, J = 2), 118.5 (q, J = 271), 130.3, 130.5, 131.0, 140.2, 153.2 (q, J = 40), 157.9, 160.8. ¹⁹F NMR -62.3. LC/MS 5.42 min, [M+1] 333.

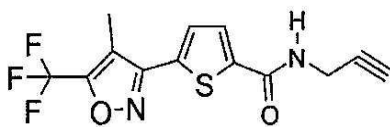
[0762] 실시예 59



[0763] 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 1-메틸-피페리딘-4-일 에스테르

[0764] 실시예 41에 기재된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 1-메틸-피페리딘-4-올로부터 제조되었다. 무색 고체 (51 mg, 75%). ¹H NMR (CD₃OD) 1.85 - 1.98 (m, 2H), 2.03 - 2.15 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.43 (br q, J = 1.3, 3H), 2.40 - 2.56 (m, 2H), 2.73 - 2.86 (m, 2H), 5.02 - 5.14 (m, 1H), 7.69 (d, J = 4.0, 1H), 7.90 (d, J = 4.0, 1H). ¹³C NMR 7.9, 31.4, 46.2, 53.5 (br), 71.9 (br), 116.8 (br), 120.3 (q, J = 270), 130.7, 135.1, 136.0, 137.5, 159.4, 162.3. ¹⁹F NMR -64.8. LC/MS 4.75 min, [M+1]⁺ 375.

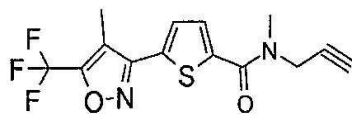
[0766] 실시예 60



[0767] 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 프롭-2- 이닐아미드

[0768] 실시예 2 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 프로프라길아민으로부터 제조되었다. 연황색 고체 (122 mg, 97%). ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.41 (d, J = 1.3, 3H), 3.25 (t, J = 2.6, 1H), 4.13 (dd, J = 5.7, 2.6, 2H), 7.79 (d, J = 4.0, 1H), 7.97 (d, J = 4.0, 1H), 9.29 (t, J = 5.7, 1H). ¹⁹F NMR -62.30. LC/MS 6.07 min, [M+1] 315.

[0770] 실시예 61

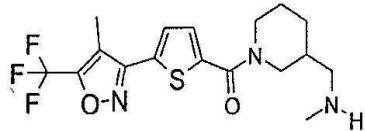


[0771] 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 메틸-프롭-2-이닐-아미드

[0772] 실시예 2 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및

N-메틸 프로프라길아민으로부터 제조되었다. 무색 고체 (128 mg, 98%). ¹H NMR (CDCl₃) 2.37 (d, J = 1.8, 3H), 3.28 (br s, 3H), 4.34 (br s, 2H), 7.48 (d, J = 3.5, 1H), 7.51 (br d, 1H). ¹⁹F NMR - 63.13. LC/MS 6.36 min, [M+1]⁺ 329.

[0774] 실시예 62

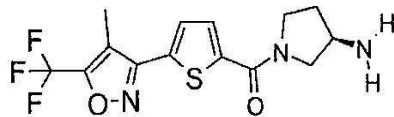


[0775]

[0776] (3-메틸아미노메틸-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온, 히드로클로라이드

[0777] 실시예 2 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 3-(tert-부톡시카보닐아미노)피페리딘 (CAS [172603-05-3], CHN Technologies, Woburn MA, USA)으로부터 제조되었다. 중간체 Boc-보호된 부가물을 EtOAc를 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(54 mg, 44%). LC/MS 7.26 min, [M+1]⁺ 488. 이 Boc-보호된 중간체를 1,4-디옥산 (1 mL)에 용해시키고, 1,4-디옥산 (4 mL) 중 4N의 수소 클로라이드 용액으로 처리하고 4시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 대략 1/2 용적으로 증발시키고 에틸에테르(10 mL)로 희석하였다. 생성된 고체를 여과하고 자연 건조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(47 mg, 100%, 44% 전체). LC/MS 4.58 min, [M+1]⁺ 388.

[0778] 실시예 63

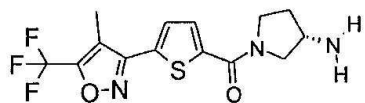


[0779]

[0780] ((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온, 히드로클로라이드

[0781] 실시예 2 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 (R)-(+)-3-(Boc-아미노)피롤리딘 (CAS [122536-77-0], CHN Technologies, Woburn MA, USA)으로부터 제조되었다. 중간체 Boc-보호된 부가물을 EtOAc를 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(66 mg, 30%). LC/MS 6.54 min, [M+1]⁺ 446. 이 Boc-보호된 중간체를 1,4-디옥산 (1 mL)에 용해시키고, 1,4-디옥산 (4 mL) 중 4N의 수소 클로라이드 용액으로 처리하고 24시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 대략 1/2 용적으로 증발시키고 에틸에테르(10 mL)로 희석하였다. 생성된 고체를 여과하고 자연 건조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(45 mg, 80%, 24% 전체). LC/MS 4.29 min, [M+1] 346.

[0782] 실시예 64



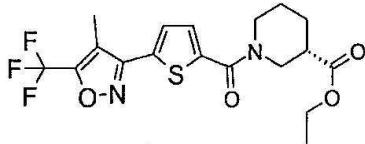
[0783]

[0784] ((S)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0785] 실시예 2 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및

(S)-(-)-3-(Boc-아미노)피롤리딘 (CAS [122536-76-9], CHN Technologies, Woburn MA, USA)으로부터 제조되었다. 중간체 Boc-보호된 부가물을 EtOAc를 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(145 mg, 65%). LC/MS 6.54 min, $[M+1]^+$ 446. 이 Boc-보호된 중간체를 1,4-디옥산 (1 mL)에 용해시키고, 1,4-디옥산 (4 mL) 중 4N의 수소 클로라이드 용액으로 처리하고 24시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 대략 1/2 용적으로 증발시키고 에틸에테르(10 mL)로 희석하였다. 생성된 고체를 여과하고 자연 건조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(90 mg, 72%, 47% 전체). LC/MS 4.29 min, $[M+1]^+$ 346.

[0786] 실시예 65



[0787]

[0788] (S)-1-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐]-피페리딘-3-카복실산 에틸 에스테르

[0789] 실시예 2 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 (S)-(+)-니페코틱산, 에틸 에스테르 (TCI America, Portland OR, USA)으로부터 제조되었다. 무색 고체 (415 mg, 91%). ^1H NMR (CDCl_3) 1.19 (t, J = 7.0, 3H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.66-1.82 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.29 (d, J = 1.4, 3H), 2.46-2.56 (m, 1H), 3.13 (t, J = 11.0, 1H), 3.28 (br s, 1H), 4.08 (q, J = 7.0, 3H), 4.10 (obs m, 1H), 4.34 (br s, 1H), 7.28 (d, J = 4.0, 1H), 7.39 (d, J = 3.5, 1H). ^{19}F NMR -63.12. LC/MS 6.74 min, $[M+1]^+$ 417.

[0790] 실시예 66

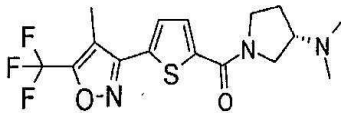


[0791]

[0792] (R)-1-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐]-피페리딘-3- 카복실산 에틸 에스테르

[0793] R 이성질체와 동일한 방식으로 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 (R)-(-)-니페코틱산, 에틸 에스테르 (TCI America, Portland OR, USA)으로부터 제조되었다. 무색 고체 (220 mg, 70%). LC/MS 6.76 min, $[M+1]^+$ 417.

[0794] 실시예 67



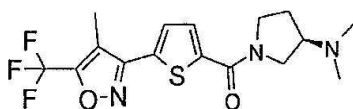
[0795]

[0796] ((S)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0797] 디클로로메탄 (10 mL) 중 ((S)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온, 히드로클로라이드 (실시예 64, 80 mg, 0.21 mmol)의 용액을 37% 포름알데히드 수용액 (58 μL , 2.10 mmol)으로 처리하고, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(445 mg, 2.10 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 24 시간 동안 교반하고 NaHCO_3 (10 mL)의 포화 수용액으로 퀀칭하고 30분 동안 교반하였다. 유기 부분을 추가분의

NaHCO₃ 용액 (10 mL)으로 추가 세정하고 염수 용액 (10 mL)으로 세정한 후, MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 진공 내 증발시켜 무색 고체인 생성물을 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃) 1.70-2.00 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 1H), 2.23 (s, 6 H), 2.29 (s, 3H), 2.62-2.80 (m, 1H), 3.32-4.00 (m, 4H), 7.42 (d, J = 4.0, 1H), 7.47 (br d, 1H). LC/MS 4.25 min, [M+1]⁺ 374.

[0798] 실시예 68

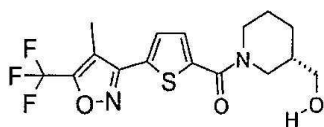


[0799]

[0800] ((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0801] S 이성질체와 동일한 방식으로 ((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5- 트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온, 히드로클로라이드 (실시예 63, 40 mg, 0.105)로부터 제조되었다. LC/MS 4.27 min, [M+1]⁺ 374.

[0802] 실시예 69

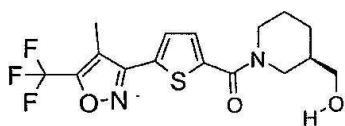


[0803]

[0804] ((S)-3-히드록시메틸-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0805] 비-키랄 이성질체에 대해 실시예 46에 사용된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐 클로라이드 (74 mg, 0.25 mmol, 실시예 2 방법 B에서 제조된 것과 같은) 및 (S)-1-피페리딘-3-일-메탄올, 히드로클로라이드 (76 mg, 0.5 mmol)로부터 제조되었다. 끈적끈적한 고체 (70 mg, 74%). LC/MS 5.85 min, [M+1]⁺ 375.

[0806] 실시예 70

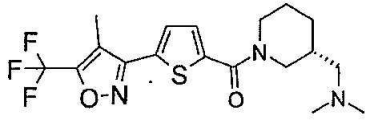


[0807]

[0808] ((R)-3-히드록시메틸-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0809] S 이성질체(실시예 69)와 동일한 방식으로 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐 클로라이드 (74 mg, 0.25 mmol, 실시예 2 방법 B에서 제조된 바와 같은) 및 (S)-1-피페리딘-3-일-메탄올, 히드로클로라이드 (76 mg, 0.5 mmol)로부터 수득되었다. 끈적끈적한 고체(Gummy solid) (56 mg, 60%). LC/MS 5.86 min, [M+1]⁺ 375.

[0810] 실시예 71



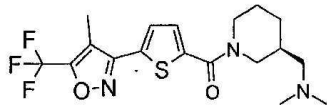
[0811]

[0812] ((R)-3-디메틸아미노메틸-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0813]

THF/DMF (3 mL/500 μ L) 중 디메틸-(S)-1-피페리딘-3-일메틸-아민, 디히드로클로라이드 (제조 실시예 29, 108 mg, 0.5 mmol) 용액을 트리에틸아민 (95 μ L, 1.0 mmol)으로 처리하고 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐 클로라이드 (74 mg, 0.25 mmol, 실시예 2 방법 B에 제조된 것과 같은)로 처리하였다. 반응 혼합물을 격렬히 16시간 동안 교반하고 증발시키고 물(5 mL)로 희석시켰다. 조 반응 혼합물을 EtOAc (2 x 3 mL)로 추출하고, 이후 1N NaOH 용액 (2 x 3 mL)로 세정하고 MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 진공 내 증발시켜 무색 고체인 생성물을 수득하였다. 이 고체를 EtOAc/헥산 (1:1) 혼합물 (1 mL)에 용해시키고, PTFE 시린지 필터를 통해 여과하고 진공 내에서 다시 증발시켜 무색 고체인 생성물을 수득하였다(31 mg, 31%). LC/MS 5.13 min, [M+1]⁺ 402.

[0814] 실시예 72



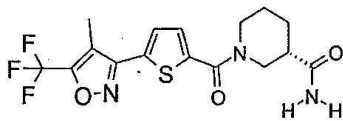
[0815]

[0816] ((S)-3-디메틸아미노메틸-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0817]

R 이성질체 (실시예 70)에 대해 기술된 바와 같이 디메틸-(R)-1-피페리딘-3-일메틸-아민, 디히드로클로라이드 (제조 실시예 28, 108 mg, 0.5 mmol) 및 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐 클로라이드 (74 mg, 0.25 mmol, 실시예 2 방법 B에서 제조된 바와 같은)로부터 제조되었다. 무색 고체 (41 mg, 41%). LC/MS 5.28 min, [M+1]⁺ 402.

[0818] 실시예 73



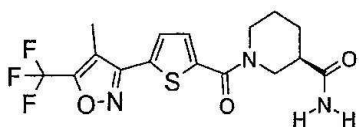
[0819]

[0820] (S)-1-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐]-피페리딘-3-카복실산 아마이드

[0821]

7N 메탄올성 암모니아 (5 mL) 중 (S)-1-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐]-피페리딘-3-카복실산 에틸 에스테르 (실시예 65, 88 mg, 0.20 mmol) 용액을 48시간 동안 밀봉된 바이알 내에서 60°C에서 가열하였다. 이후, 반응 혼합물을 증발시키고 적정하고 물의 보조하에 여과하였다. 여과된 고체를 자연 건조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(67 mg, 86%). LC/MS 5.52 min, [M+1]⁺ 388.

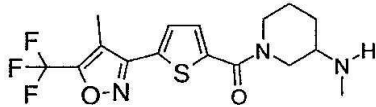
[0822] 실시예 74



[0823]

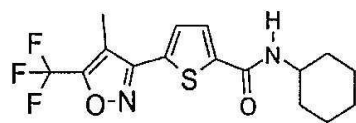
[0824] (R)-1-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐]-피페리딘-3-카복실산 아마이드
 [0825] S 이성질체 (실시예 72)와 동일한 방식으로, (R)-1-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐]-피페리딘-3-카복실산 에틸 에스테르 (실시예 66, 88 mg, 0.20 mmol)로부터 제조되었다. 무색 고체 (68 mg, 88%). LC/MS 5.52 min, [M+1] 388.

[0826] 실시예 75



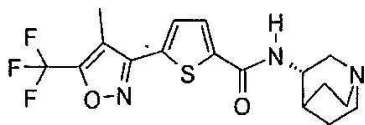
[0827] (3-메틸아미노-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온
 [0828] THF (2 mL) 중 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐 클로라이드 (74 mg, 0.25 mmol, 실시예 2 방법 B에서 제조된 바와 같은) 용액을 메틸-피페리딘-3-일메틸-카바산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르, 히드로클로라이드 (112 mg, 0.30 mmol, 제조 실시예 30) 및 디이소프로필에틸아민 (52 μ L, 0.30 mmol)의 THF 용액 (2 mL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고 이후 ~1 mL 용적으로 증발시키고, EtOAc (10 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을 이후 1N HCl 수용액 (10 mL)으로 세정하고, NaHCO₃ 포화 수용액(10 mL)으로 세정한 후 염수 용액(10 mL)으로 세정하였다. 유기 부분을 이후 MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 진공 내 증발시켜 조 오일을 수득하였다. 이 오일을 EtOAc/헥산 (75%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 무색 오일의 Fmoc-보호된 중간체를 수득하였다(103 mg, 69%). LC/MS 7.63 min, [M+1]⁺ 596. 이 중간체를 이후 DMF (2.5 mL)에 용해시키고 모폴린 (200 μ L)으로 처리하고 4시간 동안 교반하여 침전된 무색 고체를 수득하였다. 이 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고 글래스 울 플러그(glass wool plug)를 통해 여과하여 고체를 제거한 후 진공 내 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 2% 트리에틸아민을 함유하는 EtOAc 이후 MeOH/EtOAc (10%)로 작은 실리카겔 컬럼에서 크로마토그래피하여 구리색 오일의 생성물을 수득하였다(59 mg, 89%, 61% 전체). ¹H NMR (CDCl₃) 1.54-1.64 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 2.37 (d, J = 1.8, 3H), 2.51 (br s, 3 H), 2.70-2.80 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 13.2, 9.2, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 4.10 (br, 1H), 4.34 (br d, J = 11.0, 1H), 5.05 (br s, 1H), 7.37 (d, J = 4.0, 1H), 7.46 (d, J = 4.0, 1H). ¹⁹F NMR -63.11. LC/MS 4.46 min, [M+1]⁺ 374.

[0830] 실시예 76



[0831] 5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐 시클로헥실아미드
 [0832] 첨가 순서를 바꾸어 중간체 산 클로라이드를 트리에틸아민 및 피페리딘 유도체의 THF 용액에 첨가하여 실시예 2 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐 시클로헥실아민으로부터 제조되었다. 무색 고체 (80 mg, 89%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.18-1.36 (m, 1H), 1.36-1.50 (m, 1H), 1.60-1.82 (m, 4H), 1.98-2.10 (m, 2H), 2.37 (d, J = 0.9, 3H), 3.90-4.04 (m, 1H), 5.88 (br d, J = 7.0, 1H), 7.49 (d, 4.0, 1H), 7.51 (d, J = 3.5, 1H). ¹⁹F NMR -63.36. LC/MS 7.18 min, [M+1]⁺ 359.

[0834] 실시예 77

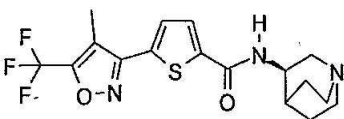


[0835]

[0836] (S)-5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 (1-아자-바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-아미드

[0837] 디클로로메탄 (1 mL) 중 (S)-(-)-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 (55 mg, 0.275 mmol)의 현탁액을 트리에틸아민 (53 μ L, 0.55 mmol)으로 처리하고 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카보닐 클로라이드 (74 mg, 0.25 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 20시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 EtOAc(5 mL) 및 1N HCl 용액 (10 mL) 사이에 분배시켰다. 수성 부분을 이후 1N NaOH 용액을 사용하여 pH ~ 10-12로 염기성화하였다. 수성 부분을 이후 EtOAc (10 mL)로 추출하고, 이를 염수 용액(10 mL)으로 세정하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 진공 내 증발시켜 무색 고체인 생성물을 수득하였다(38 mg, 40%).
¹H NMR (CDCl₃) 1.50-1.62 (m, 1H), 1.70-1.88 (m, 3H), 2.08-2.12 (m, 2H), 2.37 (d, J = 1.3, 3H), 2.72-3.10 (m, 5H), 3.44 (ddd, J = 14.0, 9.7, 2.2, 1H), 4.14-4.22 (m, 1H), 6.56 (br d, J = 7.0, 1H), 7.49 (d, J = 4.0, 1H), 7.56 (d, J = 4.0, 1H). ¹⁹F NMR -63.13. LC/MS 4.63 min, [M+1]⁺ 386.

[0838] 실시예 78

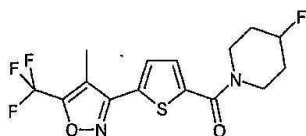


[0839]

[0840] (R)-5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 (1-아자-바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-아미드

[0841] R 이성질체 (실시예 77)와 동일한 방식으로 (R)-(+)-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드로부터 제조되었다. 무색 고체 (40 mg, 42%). LC/MS 4.58 min, [M+1]⁺ 386.

[0842] 실시예 79

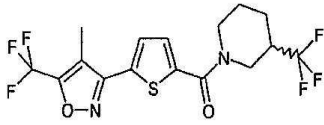


[0843]

[0844] (4-플루오로-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0845] 실시예 41에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 4-플루오로피페리딘 히드로클로라이드로부터 제조되었다. 무색 고체 (116 mg, 89%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.85 - 2.03 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 3.63 - 3.76 (m, br, 2H), 3.89 - 4.03 (m, br, 2H), 4.95 (dm, J_{H-F} = 48, 1H), 7.34 (d, J = 3.6, 1H), 7.46 (d, J = 3.6, 1H). ¹³C NMR 7.7, 31.3 (J = 20), 41.2 (br), 87.2 (d, J = 171), 114.5 (q, J = 2), 118.3 (q, J = 271), 127.8, 129.0, 131.1, 139.6, 155.0 (q, J = 40), 157.7, 162.6. ¹⁹F NMR -63.1. LC/MS 6.42 min, [M+1]⁺ 363.

[0846] 실시예 80

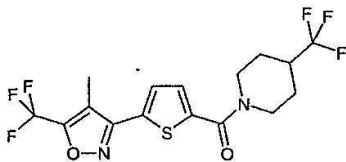


[0847]

[0848] [5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-3-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일-메탄온

[0849] 실시예 41에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 (±)-3-트리플루오로메틸피페리딘 히드로클로라이드로부터 제조되었다. 무색 고체 (123 mg, 82%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.53 - 1.76 (m, br, 2H), 1.84 - 1.95 (m, br, 1H), 2.10 - 2.22 (m, br, 1H), 2.31 - 2.43 (m, br, 4H), 2.92 - 3.16 (m, br, 2H), 4.28 - 4.45 (m, br, 1H), 4.54 - 4.72 (m, br, 1H), 7.34 (d, J = 4.0, 1H), 7.47 (d, J = 4.0, 1H). ¹³C NMR 7.7, 23.5, 24.2, 40.5 (q, J = 27), 44.0 (br), 46.3 (br), 114.5 (q, J = 2), 118.5 (q, J = 271), 126.1 (q, J = 283), 127.8, 129.1, 131.4, 139.3, 155.0 (q, J = 41), 157.6, 162.8. ¹⁹F NMR -72.8, -63.2. LC/MS 6.99 min, [M+1]⁺ 413.

[0850] 실시예 81

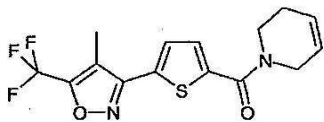


[0851]

[0852] (4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일-(4-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-메탄온

[0853] 실시예 41에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 4-트리플루오로메틸피페리딘 히드로클로라이드로부터 제조되었다. 무색 고체 (135 mg, 90%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.54 - 1.73 (m, br, 2H), 2.00 (d, br, J = 12.7, 2H), 2.31 - 2.42 (m, br, 4H), 2.89 - 3.12 (m, br, 2H), 4.43 - 4.68 (m, br, 2H), 7.33 - 7.37 (m, br, 1H), 7.44 - 7.50 (m, br, 1H). ¹³C NMR 7.7, 24.7, 40.5 (q, J = 28), 44.4 (br), 114.5, 118.5 (q, J = 271), 126.8 (q, J = 278), 127.8, 129.1, 131.3, 139.4, 155.0 (q, J = 41), 157.6, 162.6. ¹⁹F NMR -74.2, -63.2. LC/MS 7.01 min, [M+1]⁺ 413.

[0854] 실시예 82

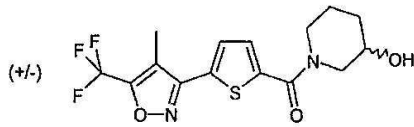


[0855]

[0856] 6-디히드로-2H-피리딘-1-일-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0857] 실시예 41에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 1,2,3,6-테트라히드로피리딘 히드로클로라이드로부터 제조되었다. 무색 고체 (59 mg, 89%). ¹H NMR (CDCl₃) 2.26 - 2.34 (m, br, 2H), 2.36 (s, 3H), 3.81 (t, br, J = 5.9, 2H), 4.20 - 4.25 (m, br, 2H), 5.67 - 5.77 (m, 1H), 5.88 - 5.97 (m, 1H), 7.37 (d, J = 3.9, 1H), 7.47 (d, J = 3.9, 1H). ¹³C NMR 7.7, 25.5 (br), 29.7, 44.5 (br), 114.5 (q, J = 2), 118.5 (q, J = 271), 123.8, 125.7, 127.8, 128.9, 131.1, 140.3, 155.0 (q, J = 41), 157.7, 162.7. ¹⁹F NMR -63.1. LC/MS 6.61 min, [M+1]⁺ 343.

[0858] 실시예 83



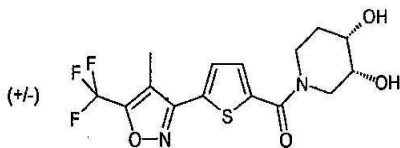
[0859]

[0860] (3-히드록시-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0861]

실시예 41에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 (±)-3-히드록시피페리딘 히드로클로라이드로부터 제조되었다. 무색 고체 (101 mg, 85%). ¹H NMR (CD₃OD) 1.51 - 1.71 (m, 2H), 1.84 - 2.05 (m, 2H), 2.39 (q, J_{H-F} = 1.5, 3H), 3.34 - 3.65 (m, 2H), 3.68 - 3.85 (m, 2H), 3.86 - 4.14 (m, 1H), 7.49 (d, br, J = 3.9, 1H), 7.60 (d, br, J = 3.9, 1H). ¹³C NMR 8.0, 23.6 (br), 33.5, 45.1 (br), 55.1 (br), 67.0, 116.7 (q, J = 2), 120.3 (q, J = 270), 129.8, 130.9, 132.4, 141.1, 155.8 (q, J = 40), 159.4, 165.0. ¹⁹F NMR -64.8. LC/MS 6.00 min, [M+1]⁺ 361.

[0862] 실시예 84



[0863]

[0864] (±)-((1S,2S)-3,4-디히드록시-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

[0865]

아세톤 (2 mL) 및 물 (1 mL) 중 (3,6-디히드로-2H-피리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온 (31 mg, 0.09 mmol) 용액을 N-메틸모폴란-N-옥사이드 (17 mg, 0.14 mmol)로 처리하고 K₂OsO₄ · 2H₂O (촉매)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이때 LC/MS 분석은 출발 물질(6.91 min, MH⁺ = 343)이 생성물(5.57 min, MH⁺ = 377)로 완전히 전환되었음을 보여주었다.

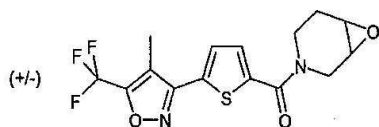
[0866]

Na₂SO₃ 포화 수용액 (10 mL)을 이후 첨가하고, 반응물을 10분 동안 격렬히 교반하였다. 이후, 혼합물을 CH₂Cl₂ (10 mL) 및 물 (10 mL) 사이에 분배시키고, 수성 부분을 CH₂Cl₂ (3 x 20 mL)로 추가 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 진공 내 농축시켜 조 생성물(32 mg)을 수득하였다.

[0867]

75% EtOAc/헥산, 100% EtOAc, 5% 이후 10% MeOH/EtOAc로 용출시키는 실리카에서의 경사 컬럼 크로마토그래피로 무색 고체인 표제 화합물을 수득하였다(29 mg, 0.77 mmol, 85%). ¹H NMR (CD₃OD) 1.69 - 1.81 (m, 1H), 1.85 - 1.99 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.37 - 3.72 (m, br, 2H), 3.75 - 3.84 (m, 1H), 3.84 - 4.16 (m, br, 3H), 7.53 (s, br, 1H), 7.60 (d, br, J = 3.8, 1H). ¹³C NMR 8.0, 30.9 (br), 41.6 (br), 52.1 (br), 69.5, 70.0, 116.7 (q, J = 2), 120.3 (q, J = 270), 129.8, 131.1, 132.4, 141.1, 155.8 (q, J = 40), 159.4, 165.3. ¹⁹F NMR -64.8. LC/MS 5.57 min, [M+1]⁺ 377.

[0868] 실시예 85



[0869]

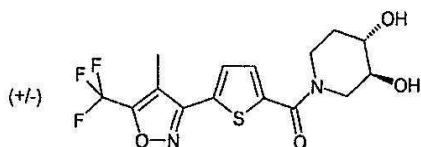
[0870] [5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-(7-옥사-3-아자-바이시클로[4.1.0]헵트-3-일)-메탄온

[0871] CH₂Cl₂ (5 mL) 중 (3,6-디히드로-2H-피리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온 (177 mg, 0.52 mmol)의 용액을 MCPBA (50% 순도로 추정, 356 mg, 1.03 mmol)로 처리하였다. 반응물을 16시간 동안 실온에서 교반하고, 이 때 LC/MS 분석은 출발 물질(6.93 min, MH⁺ = 343)이 생성물(6.29 min, MH⁺ = 359)로 완전히 전환되었음을 보여주었다.

[0872] 이후, 반응 혼합물을 격렬히 혼합하면서 5% NaOH 용액 (10 mL)으로 처리하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂ (10 mL) 및 물 (10 mL) 사이에 분배시키고, 수성 부분을 CH₂Cl₂ (3 x 20 mL)로 추가 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 진공 내 농축시켜 조 생성물(192 mg)을 수득하였다.

[0873] 75% EtOAc/헥산, 100% EtOAc, 5% 이후 10% MeOH/EtOAc로 용출시키는 실리카에서의 경사 컬럼 크로마토그래피로 무색 고체인 표제 화합물을 수득하였다(177 mg, 0.49 mmol, 95%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.98 - 2.26 (m, br, 2H), 2.34 (s, br, 3H), 3.18 - 3.73 (m, br, 4H), 3.82 - 4.30 (m, br, 2H), 7.33 (s, br, 1H), 7.43 (s, br, 1H). ¹³C NMR 7.6, 24.6 (br), 37.1 - 47.2 (br), 50.1, 50.5, 114.5 (br), 118.4 (q, J = 271), 127.8, 129.2, 131.2, 139.5, 154.9 (q, J = 40), 157.6, 162.9. ¹⁹F NMR -63.2. LC/MS 6.29 min, [M+1]⁺ 359.

[0874] 실시예 86



[0875]

[0876] (±)((트랜스)-3,4-디히드록시-피페리딘-1-일)-[5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-메탄온

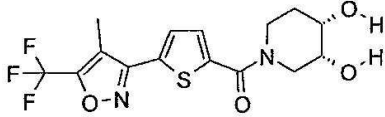
[0877] CH₃CN (4 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 [5-(4-메틸-5-트리플루오로메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-일]-(7-옥사-3-아자-바이시클로[4.1.0]헵트-3-일)-메탄온 (93 mg, 0.26 mmol)의 용액을 세륨(IV) 암모늄 니트레이트(촉매)로 처리하였다. 생성 용액을 40시간 동안 실온에서 교반하고, 이 때 LC/MS 분석은 출발 물질(6.29 min, MH⁺ = 359)의 생성물(5.53 min, MH⁺ = 377)로의 완전한 전환을 보여주었다.

[0878] 이후, 혼합물을 CH₂Cl₂ (10 mL) 및 물 (10 mL) 사이에 분배시키고, 수성 부분을 CH₂Cl₂ (3 x 20 mL)로 추가 추출하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 진공 내 농축시켜 조 생성물을 수득하였다.

[0879] 100% EtOAc, 이후 5% MeOH/EtOAc로 용출시키는 실리카에서의 경사 컬럼 크로마토그래피로 무색 고체인 표제 화합물을 수득하였다(72 mg, 0.19 mmol, 73%). ¹H NMR (CD₃OD) 1.48 - 1.63 (m, br, 1H), 1.99 - 2.14 (m, br, 1H), 2.39 (s, br, 3H), 3.32 - 3.72 (m, br, 4H), 3.87 - 4.19 (m, br, 2H), 7.50 (s, br, 1H), 7.59 (s, br, 1H). ¹³C NMR 8.0, 30.3 - 33.0 (br), 40.5 - 43.8 (br), 71.7, 72.1 (br), 116.6 (br), 120.2 (q, J = 270), 129.8, 131.0, 132.5, 140.8, 155.8 (q, J = 41), 159.3, 164.9. ¹⁹F NMR -64.7. LC/MS 5.53 min,

[M+1]⁺ 377.

[0880] 실시예 87

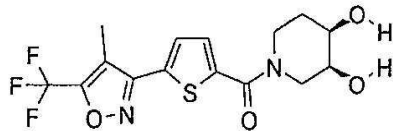


[0881]

[0882] (3R,4S)-1-((5-[4-메틸-5-(트리플루오로메틸)이속사졸-3-일]티엔-2-일}카보닐)피페리딘-3,4-디올

[0883] 첨가 순서를 반대로 하여 고체 산 클로라이드를 트리에틸아민 및 (3R,4S)-3,4-피페리딘디올 (2 mmol)의 THF/DMF (4 mL/1 mL) 용액에 첨가하여 실시예 2 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 (3R,4S)-3,4-피페리딘디올(CAS [135501-61-0])로부터 제조되었다. 30분 후, 혼합물에 물을 첨가하여 킨칭하였다. 생성된 고체를 이후 여과하고 1N HCl 수용액으로 세정하고 물로 세정하였다. 물질을 자연 건조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(304 mg, 81%). ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.53-1.60 (m, 1H), 1.65-1.71 (m, 1H), 2.34 (d, J = 1.3, 3 H), 3.10-4.00 (br m, 6 H), 4.70 (d, J = 4.4, 1H), 4.81 (d, J = 4.0, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.65 (d, J = 4.0, 1H). ¹⁹F NMR -62.2. LC/MS 5.44 min, [M+1]⁺ 377.

[0884] 실시예 88

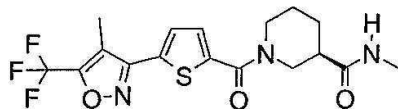


[0885]

[0886] (3S,4R)-1-((5-[4-메틸-5-(트리플루오로메틸)이속사졸-3-일]티엔-2-일}카보닐)피페리딘-3,4-디올

[0887] (3R, 4S) 이성질체 (실시예 87)와 동일한 방식으로 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 (3S,4R)-3,4-피페리딘디올(CAS [868051-84-7])로부터 제조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(303 mg, 81%). LC/MS 5.43 min, [M+1]⁺ 377.

[0888] 실시예 89

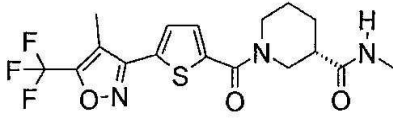


[0889]

[0890] (3R)-N-메틸-1-((5-[4-메틸-5-(트리플루오로메틸)이속사졸-3-일]티엔-2-일}카보닐)피페리딘-3-카복사미드

[0891] 첨가 순서를 반대로 하여 고체 산 클로라이드를 트리에틸아민 및 (3R)-N-메틸피페리딘-3-카복사미드의 THF 용액에 첨가하여 실시예 2 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 (3R)-N-메틸피페리딘-3-카복사미드 (제조 실시예 31)로부터 제조되었다. 3시간 후, 반응 혼합물을 진공 내 증발시키고, 물의 보조하에 여과하였다. 생성된 고체를 이후 1N HCl 수용액으로 세정하고 물로 세정하였다. 물질을 자연 건조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다(157 mg, 86%). LC/MS 6.00 min, [M+1]⁺ 402.

[0892] 실시예 90

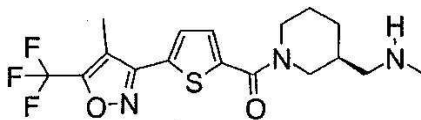


[0893]

[0894] (3S)-N-메틸-1-((5-[4-메틸-5-(트리플루오로메틸)이속사졸-3-일]티엔-2-일)카보닐)피페리딘-3-카복사미드

[0895] 3R 이성질체 (실시예 89)와 동일한 방식으로 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 (3S)-N-메틸피페리딘-3-카복사미드 (제조 실시예 32)로부터 제조하여 무색 고체인 생성물을 수득하였다 (303 mg, 81%). LC/MS 5.88 min, $[M+1]^+$ 402.

[0896] 실시예 91

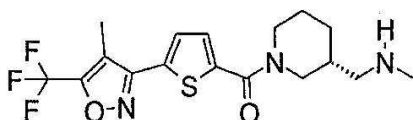


[0897]

[0898] N-메틸-N-[[(3S)-1-((5-[4-메틸-5-(트리플루오로메틸)이속사졸-3-일]티엔-2-일)카보닐)피페리딘-3-일] 메틸]아민, 히드로클로라이드

[0899] 첨가 순서를 반대로 하여 고체 산 클로라이드(0.90 eq)를 트리에틸아민 및 tert-부틸 메틸[(3R)-피페리딘-3-일 메틸]카바메이트의 THF 용액에 첨가하여 실시예 2 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 tert-부틸 메틸[(3R)-피페리딘-3-일 메틸]카바메이트 (제조 실시예 33, 298 mg, 1.30 mmol)로부터 제조되었다. 반응물을 4시간 동안 교반한 후 EtOAc (10 mL) 및 1N HCl 수용액 (10 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 부분을 추가분의 1N HCl 용액 (10 mL)으로 세정하고 NaHCO₃ 포화 수용액 (10 mL) 및 염수(10 mL)로 세정하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조하고, 여과하고 잔류물로 증발시켜 용리액으로서 EtOAc/헥산 (40% 이후 60%)을 사용한 실리카겔에서의 크로마토그래피로 황색으로 착색된 오일인 Boc-보호된 중간체를 수득하였다(423 mg, 67%). LC/MS 7.44 min, $[M+1]^+$ 487. 이 중간체를 이후 1,4-디옥산 (4 mL) 중 4N 수소 클로라이드 용액으로 처리하고, 24시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 내 증발하여 자유 유통하는 무색의 분말을 수득하였다(320 mg, 88%). LC/MS 4.91 min, $[M+1]^+$ 388.

[0900] 실시예 92



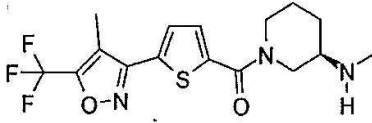
[0901]

[0902] N-메틸-N-[[(3R)-1-((5-[4-메틸-5-(트리플루오로메틸)이속사졸-3-일]티엔-2-일) 카보닐)피페리딘-3-일] 메틸]아민, 히드로클로라이드

[0903] 3S 이성질체 (실시예 91)와 동일한 방식으로 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 tert-부틸 메틸[(3S)-피페리딘-3-일 메틸]카바메이트 (제조 실시예 34, 340 mg, 1.48 mmol)로부터 제조하여 무색 오일인 Boc- 보호된 중간체를 수득하였다(547 mg, 76%). LC/MS 7.36 min, $[M+1]^+$ 487.

[0904] 생성물을 무색의 자유 유통하는 분말로서 수득하였다(440 mg, 93%). LC/MS 4.82 min, $[M+1]^+$ 388.

[0905] 실시예 93



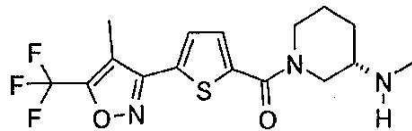
[0906]

[0907] (3R)-N-메틸-1-((5-[4-메틸-5-(트리플루오로메틸)이속사졸-3-일]티엔-2-일)카보닐)피페리딘-3-아민, 히드로클로라이드

[0908]

첨가 순서를 반대로 하여 고체 산 클로라이드(0.90 eq)를 트리에틸아민 및 (tert-부틸 메틸[(3R)-피페리딘-3-일]카바메이트(추정된 정량적 수율, 4.48 mmol)의 THF 용액에 첨가하여 실시예 2 방법 B에 기술된 방법에 의해 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 (tert-부틸 메틸[(3R)-피페리딘-3-일]카바메이트 (제조 실시예 35, 추정된 정량적 수율, 4.48 mmol)로부터 제조되었다. 반응물을 4시간 동안 교반한 후, 진공 내 증발시키고, 고체를 물의 보조하에 여과하였다. 자연 건조된 고체를 이후 EtOAc/헥산 (75%)을 사용한 짧은 실리카겔 컬럼에서의 크로마토그래피로 무색 고체인 Boc-보호된 중간체를 수득하였다 (1.61 g, 76%). LC/MS 7.33 min, $[M+1]^+$ 474. 이후, 이 중간체를 1,4-디옥산 (20 mL) 중 4N의 수소 클로라이드 용액으로 처리하고 24시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공내 증발시켜 자유 유동하는 무색 분말을 수득하였다(1.14 g, 82%, 약간의 물질 손실이 회전식 로터리에서 발생하였다. LC/MS 4.57 min, $[M+1]^+$ 374.

[0909] 실시예 94



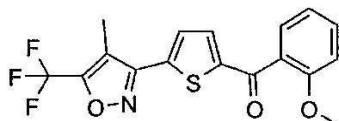
[0910]

[0911] (3S)-N-메틸-1-((5-[4-메틸-5-(트리플루오로메틸)이속사졸-3-일]티엔-2-일)카보닐)피페리딘-3-아민, 히드로클로라이드

[0912]

3 R 이성질체 (실시예 93)와 동일한 방식으로 5-(5-트리플루오로메틸-4-메틸-이속사졸-3-일)-티오펜-2-카복실산 및 tert-부틸 메틸[(3S)-피페리딘-3-일메틸]카바메이트 (제조 실시예 36, 추정된 정량적 수율, 4.48 mmol)로부터 제조하여 무색 오일의 Boc-보호된 중간체를 수득하였다(1.51 g, 71%). LC/MS 7.32 min, $[M+1]^+$ 474. 이 생성물을 무색의 자유 유동하는 분말로 수득하였다(1.06 g, 81%, 약간의 물질 손실이 회전식 로터리에서 발생하였다). LC/MS 4.55 min, $[M+1]^+$ 374.

[0913] 실시예 95



[0914]

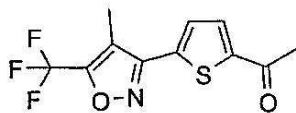
[0915] (2-메톡시페닐)((5-[4-메틸-5-(트리플루오로메틸)이속사졸-3-일]티엔-2-일)메탄온

[0916]

실시예 3에 기재된 방법에 의해 4-메틸-3-티오펜-2-일-5-트리플루오로메틸-이속사졸 및 2-메톡시벤조일 클로라이드로부터 제조되었다. 조 생성물을 용리액으로서 EtOAc/헥산 (15 이후 25%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 황색으로 착색된 오일인 생성물을 수득하였다 (100 mg, 54%). ^1H NMR (CDCl_3) 2.39 (d, J = 1.3, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 7.01-7.08 (m, 2 H), 7.27-7.54 (m, 4 H). ^{13}C NMR 8.0, 55.9, 111.9, 115.9 (q, J = 151), 120.7, 128.2, 129.0, 129.6, 132.7, 135.0, 136.3, 147.1, 155.4 (q, J = 41), 157.3, 158.0, 188.2.

¹⁹F NMR -63.1. LC/MS 7.50 min, [M+1]⁺ 368.

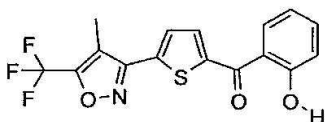
[0917] 실시예 96



[0918]
[0919] 1-(5-[4-메틸-5-(트리플루오로메틸)이소자졸-3-일]티엔-2-일)에탄온

[0920] 실시예 3에 기재된 방법에 의해 4-메틸-3-티오펜-2-일-5-트리플루오로메틸-이소자졸 및 2-아세톡시벤조일 클로라이드로부터 제조되었다. 조 생성물을 용리액으로서 EtOAc/헥산 (15 이후 25%)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 황갈색 고체인 생성물을 수득하였다(80 mg, 58%). ¹H NMR (CDCl₃) 2.39 (d, J = 1.3, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 7.57 (d, J = 4.0, 1H), 7.74 (d, J = 4.0, 1H). ¹⁹F NMR -63.1. LC/MS 7.82 min, [M+1]⁺ 276.

[0921] 실시예 97



[0922]
[0923] (2-히드록시페닐){5-[4-메틸-5-(트리플루오로메틸)이소자졸-3-일]티엔-2-일}메탄온

[0924] -78°C에서 디클로로메탄 (2 mL) 중 (2-메톡시페닐){5-[4-메틸-5-(트리플루오로메틸)이소자졸-3-일]티엔-2-일}메탄온 (실시예 95, 37 mg, 0.1 mmol)의 용액을 보론 트리브로마이드(100 μL의 1M 디클로로메탄 용액, 0.1 mol)로 처리하고, 0°C로 가온하고 16시간 동안 당해 온도에서 교반하였다. 이후, 반응물을 물(3 mL)로 퀀칭하고 물 (10 mL) 및 EtOAc (10 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 추출물을 염수 용액 (10 mL)으로 세정하고 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 진공 내 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 EtOAc/헥산 (20%)을 사용하는 실리카겔에서의 크로마토그래피로 황색 고체인 생성물을 수득하였다 (29 mg, 82%). ¹H NMR (CDCl₃) 2.92 (d, J = 1.8, 3 H), 7.46-7.76 (m, 2 H), 8.03-8.08 (m, 1H), 8.12 (d, J = 4.0, 1H), 8.28 (d, J = 4.0, 1H), 8.46 (dd, J = 8.4, 1.8, 1H), 11.50 (s, 1H). ¹⁹F NMR - 63.1.