



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년11월23일

(11) 등록번호 10-1800607

(24) 등록일자 2017년11월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/14 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
C07D 235/04 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7024508
- (22) 출원일자(국제) 2013년02월01일
 심사청구일자 2016년06월01일
- (85) 번역문제출일자 2014년09월01일
- (65) 공개번호 10-2014-0120364
- (43) 공개일자 2014년10월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2013/050870
- (87) 국제공개번호 WO 2013/114332
 국제공개일자 2013년08월08일
- (30) 우선권주장
 PCT/IB2012/050489 2012년02월02일
 국제사무국(IB)(IB)
- (56) 선행기술조사문헌
 US20100280028 A1
 WO2007070433 A2
 WO2007064553 A2
 WO2009055514 A2

- (73) 특허권자
 액테리온 파마슈티칼 리미티드
 스위스 올슈빌 4123, 게버베스트라세 16
- (72) 발명자
 카로프 에파
 스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라세 16 액
 테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오
 켈러 마르켈
 스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라세 16 액
 테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 특허법인코리아나

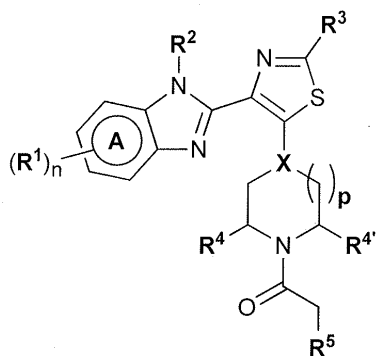
전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 4-(벤조이미다졸-2-일)-티아졸 화합물 및 관련 아자 유도체

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I) 의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약제로서, 특히 CXCR3 수용체의 조절자로서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다:



화학식 (I)

[식 중, 고리 A, X, (R¹)_n, R², R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, n 및 p 는 명세서에 기재된 바와 같음].

(72) 발명자

깡메를랭 티에리

스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라쎄 16 액
테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오

마이어 엠마누엘

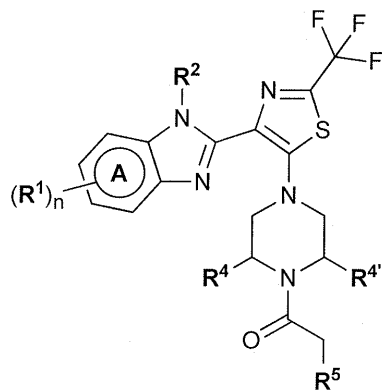
스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라쎄 16 액
테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (II) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



화학식 (II)

[식 중,

고리 A 는 벤젠, 피리딘 또는 피리미딘 고리를 나타내고;

(R¹)_n 은 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; 히드록시; 임의로 단일치환된 (C₃₋₆)시클로알킬; (C₁₋₃)알콕시-(C₁₋₄)알킬; (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알콕시; 히드록시-(C₁₋₄)알킬; 히드록시-(C₂₋₄)알콕시; 히드록시; (C₁₋₄)알킬-술포닐; 페닐; (C₁₋₄)알킬로 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴; -CO-(C₁₋₄)알킬; -CO-(C₁₋₄)알콕시; -(CH₂)_q-NR⁶R⁷ (식 중, R⁶ 및 R⁷ 은 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₄)알킬을 나타내고; q 는 정수 0, 1 또는 2 를 나타냄); 및 -L-헤테로시클릴 (여기서, -L- 은 -O- 또는 -(CH₂)_r- (식 중, r 은 정수 0, 1 또는 2 를 나타냄) 을 나타내고, 헤테로시클릴은 독립적으로 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 모노시클릭 포화 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1 개의 치환기로 임의로 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 임의적 치환기를 나타내고;

R² 는 수소, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알킬을 나타내고;

R⁴ 는 수소를 나타내고; R^{4'} 는 메틸을 나타내고; 여기서 R^{4'} 에 부착된 탄소 원자는 절대 (R)-배치이고;

R⁵ 는 하기를 나타냄:

· 아릴, 여기서 상기 아릴은 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C₁₋₃)알콕시-(C₁₋₄)알킬; (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알콕시; 히드록시; 히드록시-(C₁₋₄)알킬; 5-원 헤테로아릴; 및 헤테로시클릴 (여기서, 헤테로시클릴은 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5- 내지 7-원 모노시클릭 포화 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 자유 원자가를 갖는 질소 상에서 (C₁₋₄)알킬로 임의로 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨; 또는

· 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 여기서 상기 헤테로아릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C₁₋₃)알콕시-(C₁₋₄)알킬; (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알콕시; 히드록시; -CO-(C₁₋₄)알콕시; 히드록시-(C₁₋₄)알킬; -(C₁₋

₃)알킬렌-NR¹⁰R¹¹ (식 중, R¹⁰ 및 R¹¹ 은 독립적으로 (C₁₋₃)알킬을 나타냄); 페닐; 및 헤테로시클릴 (여기서, 헤테로시클릴은 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5- 내지 7-원 모노시클릭 포화 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 자유 원자가를 갖는 질소 상에서 (C₁₋₄)알킬로 임의로 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨; 또는

- 9- 또는 10-원 헤테로아릴, 여기서 상기 헤테로아릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C₁₋₃)알콕시-(C₁₋₄)알킬; (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알콕시; 히드록시; 및 히드록시-(C₁₋₄)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨; 또는

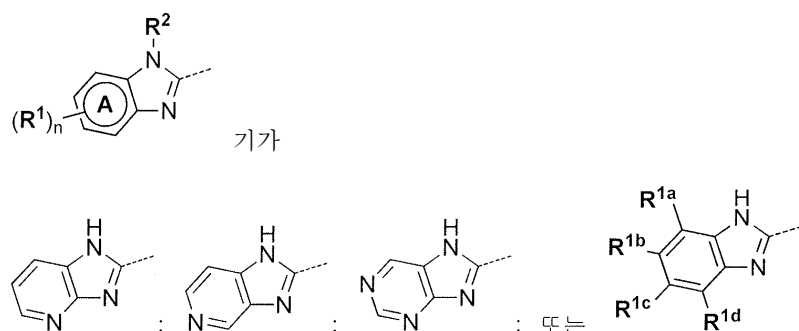
- 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴; 여기서 상기 헤테로시클릴은 1 개의 질소 원자, 및 임의로 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리에 융합된 페닐 또는 6-원 헤테로아릴 고리로 이루어지고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 상기 비방향족 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, 할로젠 및 옥소로부터 독립적으로 선택됨; 또는

- 9-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴; 여기서 상기 헤테로시클릴은 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리에 융합된 피라졸 또는 이미다졸 고리로 이루어지고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 상기 피라졸 또는 이미다졸 고리의 방향족 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택됨; 또는

- 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴; 여기서 상기 헤테로시클릴은 산소, 황 및 질소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리에 융합된 페닐 또는 6-원 헤테로아릴 고리로 이루어지고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 방향족 탄소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, 할로젠 및 옥소로부터 독립적으로 선택됨].

청구항 2

제 1 항에 있어서,



를 나타내는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[식 중,

- R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d} 는 모두 수소를 나타내거나;

또는

- R^{1a} 및 R^{1d} 는 둘 모두 수소를 나타내고;

- R^{1b} 및 R^{1c} 중 하나는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 시아

노; 히드록시로 임의로 단일치환된 (C_{3-6}) 시클로알킬; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{2-4}) 알콕시; 히드록시- (C_{1-4}) 알킬; 히드록시- (C_{2-4}) 알콕시; 히드록시; (C_{1-4}) 알킬-술폰닐; 페닐; (C_{1-4}) 알킬로 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴; $-CO-(C_{1-4})$ 알킬; $-CO-(C_{1-4})$ 알콕시; $-(CH_2)_q-NR^6R^7$ (식 중, R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소 또는 (C_{1-4}) 알킬을 나타내고; q 는 정수 0, 1 또는 2 를 나타냄); 및 $-L-$ 헤테로시클릴 (여기서, $-L-$ 은 $-O-$ 또는 $-(CH_2)_r-$ (식 중, r 은 정수 0, 1 또는 2 를 나타냄) 을 나타내고; 헤테로시클릴은 독립적으로 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 모노시클릭 포화 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 (C_{1-4}) 알킬, (C_{1-4}) 알콕시 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1 개의 치환기로 임의로 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

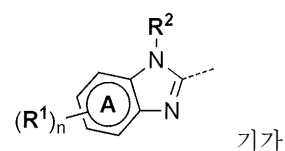
· R^{1b} 및 R^{1c} 중 다른 하나는 수소, (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-4}) 알콕시; (C_{1-3}) 플루오로알킬; 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

또는

· R^{1a} 및 R^{1d} 중 하나는 할로젠이고; 나머지 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 모두 수소를 나타냄].

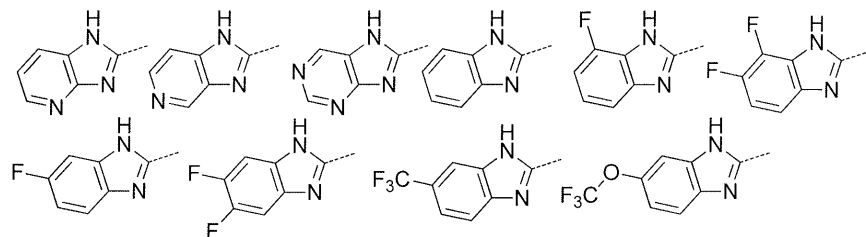
청구항 3

제 1 항에 있어서,

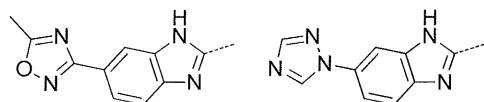


하기 군 A, B, C 및 D 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택되는 기를 나타내는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

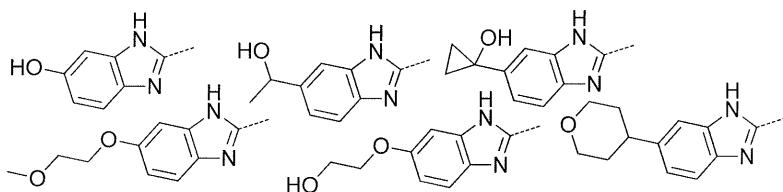
A.



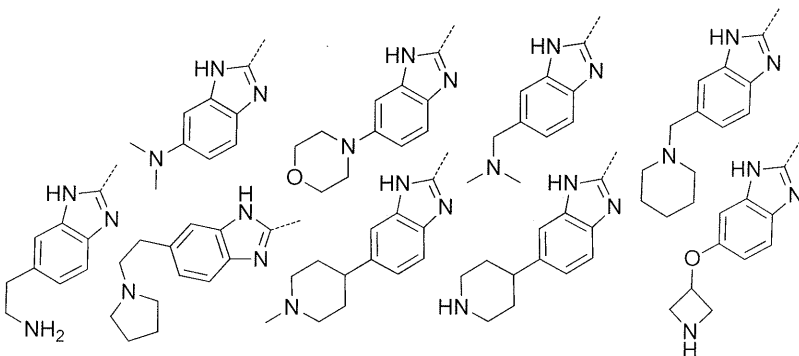
B.



C.



D.



청구항 4

제 1 항에 있어서,

R^2 가 수소를 나타내는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 하기와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

- R^5 는 5-원 헤테로아릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로아릴은 1 내지 3 개의 질소 원자를 함유하고; 여기서 상기 헤테로아릴은 상기 질소 원자 중 하나에서 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로아릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C₁₋₃)알콕시-(C₁₋₄)알킬; (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알콕시; 히드록시; -CO-(C₁₋₄)알콕시; 히드록시-(C₁₋₄)알킬; -(C₁₋₃)알킬렌- R^{10} R^{11} (식 중, R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 (C₁₋₃)알킬을 나타냄); 페닐; 및 헤테로시클릴 (여기서, 헤테로시클릴은 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5- 내지 7-원 모노시클릭 포화 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 자유 원자가를 갖는 질소 상에서 (C₁₋₄)알킬로 임의로 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

- R^5 는 5- 또는 6-원 헤테로아릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로아릴은 산소, 황 및 질소로부터 독립적

으로 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하고; 여기서 상기 헤테로아틸은 고리 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로아틸은 독립적으로 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; 할로젠; 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

- R^5 는 9- 또는 10-원 헤테로아틸을 나타내고, 여기서 상기 헤테로아틸은 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하고; 여기서 상기 헤테로아틸은 고리 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로아틸은 독립적으로 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

- R^5 는 9-원 헤테로아틸을 나타내고, 여기서 상기 헤테로아틸은 1 내지 3 개의 질소 원자를 함유하는 바이시클릭 방향족 고리이고, 여기서 상기 헤테로아틸은 상기 질소 원자 중 하나에서 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로아틸은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C₁₋₃)알콕시-(C₁₋₄)알킬; (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알콕시; 히드록시; 및 히드록시-(C₁₋₄)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

- R^5 는 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 1 개의 질소 원자 및 임의로 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리에 융합된 페닐 또는 6-원 헤테로아틸 고리로 이루어지고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 상기 비방향족 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, 할로젠 및 옥소로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

- R^5 는 9-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리에 융합된 피라졸 또는 이미다졸 고리로 이루어지고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 상기 피라졸 또는 이미다졸 고리의 방향족 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 독립적으로 (C₁₋₄)알킬 및 옥소로부터 선택됨.

청구항 6

제 5 항에 있어서, R^5 가 5-, 6-, 9- 또는 10-원 헤테로아틸을 나타내는 경우, 상기 헤테로아틸이 하기 군 A, B, C 및 D 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

A. 3-메틸-피라졸-1-일, 3,5-디메틸-피라졸-1-일, 3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일, 3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일, 인다졸-1-일, 피롤로[2,3-c]피리딘-1-일, 피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 6-클로로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 7-클로로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일, 3-클로로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 2-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 3-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 6-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 6-메톡시-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 인돌-1-일, 5-플루오로-인돌-1-일, 6-플루오로-인돌-1-일, 7-플루오로-인돌-1-일, 4-클로로-인돌-1-일, 2-메틸-인돌-1-일, 7-메틸-인돌-1-일, 3-시아노-인돌-1-일, 7-시아노-인돌-1-일, 5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일, 5,6-디클로로-인돌-1-일, 4-메톡시-인돌-1-일, 5-클로로-6-메톡시-인돌-1-일, 6-트리플루오로메틸-인돌-1-일, 이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 이미다조[4,5-c]피리딘-3-일, 이미다조[4,5-b]피리딘-3-일, 피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일, 피라졸로[3,4-b]피리딘-2-일, 3-클로로-피롤로[2,3-b]피라진-5-일, 벤조이미다졸-1-일, 2-메틸-벤조이미다졸-1-일, 2-트리플루오로메틸-벤조이미다졸-1-일;

B. 피라졸-1-일, 4-클로로-피라졸-1-일, 5-메틸-피라졸-1-일, 4-메틸-피라졸-1-일, 3-메톡시카르보닐-피라졸-1-일, 4-디메틸아미노메틸-3-메틸-피라졸-1-일, 4-디메틸아미노메틸-3,5-디메틸-피라졸-1-일, 3-페닐-피라졸-1-일, 5-페닐-피라졸-1-일, 4-피페리딘-4-일-피라졸-1-일, 4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피라졸-1-일, [1,2,4]트리아졸-1-일, 3-브로모-[1,2,4]트리아졸-1-일, 3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일, 5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일, 3-디메틸아미노메틸-5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일, [1,2,3]트리아졸-2-일, 4-페닐-[1,2,3]트리아졸-1-일, 2-히

드록시메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일;

C. 5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-3-일, 5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-3-일, 2-메틸-피리딘-5-일, 2,6-디메틸-피리딘-4-일, 4,6-디메틸-피리딘-2-일;

D. 2-메틸-티아졸-4-일, 2,4-디메틸-티아졸-5-일, 1H-인다졸-3-일, 인돌-3-일, 인돌-4-일, 5-클로로-1H-인돌-3-일, 5-플루오로-1H-인돌-3-일, 1-메틸-1H-인돌-3-일, 5-메톡시-1H-인돌-3-일, 5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일, 피리딘-3-일, 6-메톡시-벤조푸란-3-일, 벤조[b]티오펜-3-일, 5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일, 벤조[d]이속사졸-3-일, 5-메톡시-벤조[d]이속사졸-3-일, 5-메틸-벤조[d]이속사졸-3-일, 퀴놀린-6-일, 퀴놀린-7-일, 퀴놀린-8-일, 2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 6-클로로-이미다조[1,2-b]피리다진-2-일.

청구항 7

제 6 항에 있어서, R^5 가 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내는 경우, 상기 헤테로시클릴이 하기 군 A 및 B 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

A. 3H-벤조옥사졸-2-온-3-일, 2,3-디히드로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 1,3-디히드로-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온-3-일, 1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온-1-일, 3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온-1-일, 2,3-디히드로-인돌-1-일, 1,3-디히드로-인돌-2-온-1-일, 2,3-디히드로-벤조[1,4]옥사진-4-일, 4H-벤조[1,4]옥사진-3-온-4-일, 3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일, 3,4-디히드로-1H-퀴놀린-2-온-1-일, 2,3-디히드로-1H-퀴놀린-4-온-1-일, 2,3-디히드로-벤조푸란-5-일, 4H-벤조[1,4]옥사진-3-온-6-일;

B. 5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일, 5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일, 5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일 및 5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 2-옥소-3H-옥사졸로[4,5-b]피리딘-3-일, 4-플루오로-2-옥소-3H-벤조옥사졸-3-일, 2,3-디옥소-1H-인돌-1-일, 4-메틸-2-옥소-3H-벤조옥사졸-3-일, 3,3-디플루오로-2-옥소-1,3-디히드로-인돌-1-일, 3,3-디메틸-2-옥소-1,3-디히드로-인돌-1-일.

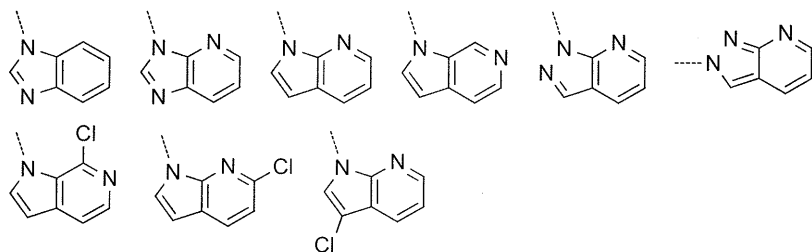
청구항 8

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 5- 또는 9-원 헤테로아릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 모노시클릭 또는 9-원 바이시클릭 방향족 고리이고, 상기 헤테로원자 중 하나는 질소이고, 존재한다면, 나머지 헤테로원자는 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 헤테로아릴은 상기 질소 원자에서 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로아릴은 비치환되거나, 단일-, 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-4}) 알콕시; (C_{1-3}) 플루오로알킬; 할로젠; 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

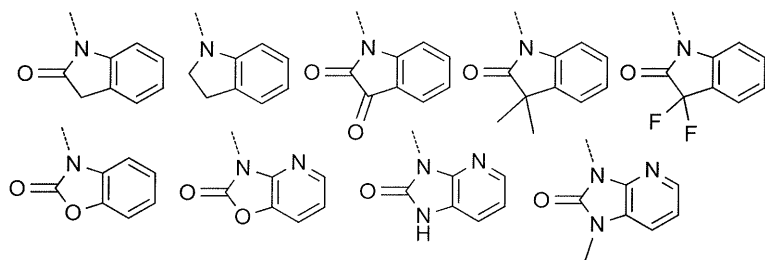
청구항 9

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 하기 군 A, B, C 및 D 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택되는 기를 나타내는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

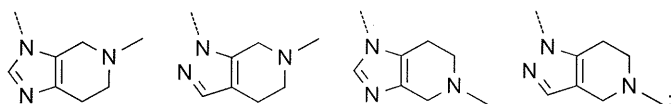
A.



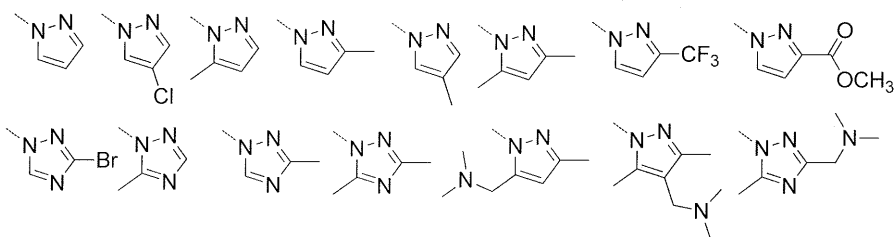
B.



C.



D.



청구항 10

제 1 항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;

1-(2-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-1,3-디히드로-인돌-2-온; 및

3-(2-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

1-{(R)-4-[4-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;

1-{(R)-4-[4-(6-히드록시메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;

1-{(R)-4-[4-(5,6-디메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;

- 2-벤조이미다졸-1-일-1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-피라졸-1-일-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-피라졸-1-일)-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(4-클로로-피라졸-1-일)-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-메틸-피라졸-1-일)-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(3-페닐-피라졸-1-일)-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(3-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(5-아세틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-퀴놀린-8-일-에탄온;
- 1-((R)-4-{4-[5-(1-히드록시-에틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(4-페닐-[1,2,3]트리아졸-1-일)-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-피라졸로[3,4-b]피리딘-2-일-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(2-피라졸-1-일-페닐)-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-페닐-피라졸-1-일)-에탄온;
- 2-{5-[(R)-4-(2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-아세틸)-3-메틸-피페라진-1-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-일}-1H-벤조이미다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일-에탄온;
- 2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-((R)-4-{4-[5-(2-메톡시-에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-2-메틸-피페라진-1-일)-에탄온;
- 1-((R)-4-{4-[5-(2-히드록시-에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- 1-((R)-4-{4-[5-(1-히드록시-시클로프로필)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;

1-(2-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸)-3,3-디플루오로-1,3-디히드로-인돌-2-온;

1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(3-브로모-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온;

1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(4-메틸-피라졸-1-일)-에탄온;

1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(3,5-디메틸-피라졸-1-일)-에탄온;

1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일)-에탄온;

1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-[1,2,4]트리아졸-1-일-에탄온;

1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-에탄온;

1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-에탄온;

1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-에탄온;

1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-에탄온;

1-(2-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸)-1H-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르;

1-((R)-2-메틸-4-[4-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온;

1-((R)-4-[4-(6-디메틸아미노-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온;

2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-((R)-4-[4-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-에탄온;

1-((R)-2-메틸-4-[4-(1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온;

1-((R)-4-[4-[1-(2-메톡시-에틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온;

2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-((R)-4-[4-(3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-에탄온;

2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-((R)-2-메틸-4-[4-(9H-퓨린-8-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-에탄온;

1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(6-메틸-피리딘-3-일)-에탄온;

1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-에탄온;

1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-에탄온;

- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(4-디메틸아미노메틸-3-메틸-피라졸-1-일)-에탄온;
- 1-{(R)-2-메틸-4-[4-(6-피페리딘-1-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-피라졸-1-일-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(6-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-피라졸-1-일-에탄온;
- 1-((R)-4-{4-[6-(3-메톡시-피롤리딘-1-일메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-2-메틸-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(4,6-디메틸-피리딘-2-일)-에탄온;
- 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-{4-[6-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-에탄온;
- 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-{4-[6-(테트라히드로-피란-4-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-에탄온;
- 1-((R)-4-{4-[5-(2-아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(4-피페리딘-4-일-피라졸-1-일)-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피라졸-1-일]-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일)-에탄온;
- 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-{4-[6-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일)-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(4-디메틸아미노메틸-3,5-디메틸-피라졸-1-일)-에탄온;
- 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(3-디메틸아미노메틸-5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온;
- 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-[4-(5-트리플루오로메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-에탄온;
- 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-[4-(6-모르폴린-4-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일)-피페라진-1-일)-에탄온;
- 1-((R)-4-{4-[6-(아세트딘-3-일옥시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온;

2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-[4-(6-피페리딘-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-에탄온;

2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-[4-(6-[1,2,4]트리아졸-1-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-에탄온;

1-[2-(5-((R)-4-[2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세틸]-3-메틸-피페라진-1-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-피롤리딘-2-온;

2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-[4-(6-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-에탄온;

2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-4-[4-(4-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-에탄온;

1-((R)-4-[4-(4,5-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온; 및

2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-[2-트리플루오로메틸-4-(4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-에탄온.

청구항 12

류마티스 관절염; 다발성 경화증; 시신경 척수염; 염증성 장 질환; 크론병; 궤양성 대장염; 전신 홍반성 루푸스; 건선; 건선성 관절염; 루푸스 신염; 간질성 방광염; 복강 질환; 중증 근무력증; 제 1 형 당뇨병; 포도막염; 천식; 만성 폐쇄성 폐질환; 죽상동맥경화증; 심근염; 염증성 근병증; 건성안 질환; 유육종증; 인플루엔자; 뇌 말라리아; 이식 거부반응; 간 경화증; 전신성 경피증; 폐동맥 고혈압; 신경 퇴행; 알츠하이머 병; HIV 관련 치매; 헌팅턴 무도병; 췌장-바레 증후군; 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증; 뇌종양; 결장암; 유방암; 및 상기 암들의 전이성 확장으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물로서, 상기 조성물은 활성 성분으로서, 제 1 항 내지 제 4 항, 제 10 항 및 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (II) 의 화합물; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 치료적으로 불활성인 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 4 항, 제 10 항 및 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 류마티스 관절염; 다발성 경화증; 시신경 척수염; 염증성 장 질환; 크론병; 궤양성 대장염; 전신 홍반성 루푸스; 건선; 건선성 관절염; 루푸스 신염; 간질성 방광염; 복강 질환; 중증 근무력증; 제 1 형 당뇨병; 포도막염; 천식; 만성 폐쇄성 폐질환; 죽상동맥경화증; 심근염; 염증성 근병증; 건성안 질환; 유육종증; 인플루엔자; 뇌 말라리아; 이식 거부반응; 간 경화증; 전신성 경피증; 폐동맥 고혈압; 신경 퇴행; 알츠하이머 병; HIV 관련 치매; 헌팅턴 무도병; 췌장-바레 증후군; 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증; 뇌종양; 결장암; 유방암; 및 상기 암들의 전이성 확장으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 화학식 (I) 의 신규한 4-(벤조이미다졸-2-일)-티아졸 화합물 및 관련 아자-유도체, 및 의약으로서 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물의 제조 방법, 하나 이상의 화학식 (I) 의 화합물을 함유하는 약학적 조성물, 및 특히 CXCR3 수용체 조절자로서의 이의 용도를 포함하는 관련 측면에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 케모카인 수용체는 고 친화력으로 펩티드성 케모카인 리간드와 결합하는 G-단백질 커플링된 수용체 (GPCR) 중 하나의 군이다. 케모카인 수용체의 주요 기능은 휴지 상태 뿐 아니라 염증 상태에서도 림프성 기관 및 조직으로 이동하는 백혈구를 인도하는 것이지만, 비(非)조혈 세포 및 이의 전구체에 대한 특정한 케모카인 수용체의 역할 또한 인정되었다.

[0003] 상기 케모카인 수용체 CXCR3 은 염증성 케모카인 CXCL9 (초기에 MIG 로 지칭됨, 인터페론- γ [INF- γ] 에 의해 유도되는 모노카인), CXCL10 (IP-10, INF- γ -유도성 단백질 10), 및 CXCL11 (I-TAC, INF- γ -유도성 T 세포 α 화학주성인자) 에 결합하는 G-단백질 커플링된 수용체이다. CXCR3 은 주로 활성화된 T 헬퍼 (helper) 유형 1 (Th1) 림프구 상에서 발현되지만, 이는 또한 자연살해세포 (natural killer cell), 대식세포, 수지상 세포 및 B 림프구의 서브셋 (subset) 상에도 존재한다. 상기 세 가지 CXCR3 리간드는 주로 염증성 상태에서 발현되며, 건강한 조직에서의 발현은 매우 낮다. 예를 들어, 인터페론- γ 또는 TNF- α 와 같은 염증성 사이토카인에 의해 노출 후 CXCR3 리간드를 발현할 수 있는 세포에는, 내피 세포, 섬유아세포, 상피 세포, 각질형성세포와 같은 다양한 간질 세포 뿐 아니라, 대식세포 및 단핵구와 같은 조혈 세포도 포함된다. CXCR3 과 이의 리간드 (이하, CXCR3 축으로서 언급됨) 의 상호작용은 세포를 함유하는 수용체를 체내 특정한 위치, 특히 염증, 면역 손상 및 면역 기능장애의 부위로 인도하는 것에 관여하고, 또한 조직 손상, 아포토시스의 유도, 세포 성장 및 지혈과도 관련이 있다. CXCR3 및 이의 리간드는 자가면역 장애, 염증, 감염, 이식 거부반응, 섬유증, 신경 퇴행 및 암을 포함하는 다양한 병리학적 상태에서 상향조절되고 높게 발현된다.

[0004] 자가면역 장애에서 CXCR3 축의 역할은 몇몇의 전임상 및 임상 관찰에 의해 입증된다. CXCR3 리간드의 상승된 수준 또는 CXCR3 양성 세포의 증가된 수로 나타나는 환자의 염증성 병변 또는 혈청 수준의 조직학적 분석에서의 자가면역 장애에는, 류마티스성 관절염 (RA), 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 루푸스 신염, 다발성 경화증 (MS), 염증성 장 질환 (IBD; 크론병 및 궤양성 대장염 포함), 및 제 1 형 당뇨병이 포함된다 (Groom, J. R. & Luster, A. D. Immunol Cell Biol 2011, 89, 207; Groom, J. R. & Luster, A. D. Exp Cell Res 2011, 317, 620; Lacotte, S., Brun, S., Muller, S. & Dumortier, H. Ann N Y Acad Sci 2009, 1173, 310.). CXCR3 리간드의 발현이 건강한 조직에서 매우 낮기 때문에, 상기 언급된 관련 증거는 인간 자가면역 질환에서의 CXCR3 의 역할을 강력하게 시사한다.

[0005] CXCR3 결핍 마우스, CXCR3 리간드 중 하나가 결핍된 마우스 또는 CXCR3 또는 이의 리간드 중 하나의 기능을 차단하는 항체를 사용하여 수행된 전임상 질환 모델은, 면역 병리학에서 CXCR3 축에 대한 역할을 추가로 입증하였다. 예를 들어, CXCR3 또는 CXCR3 리간드 CXCL9 가 결핍된 마우스는 루푸스 신염의 모델에서 감소된 병리 상태를 나타내는 것으로 밝혀졌다 (Menke, J. *et al.* J Am Soc Nephrol 2008, 19, 1177). 또 다른 형태의 신장 염증, 간질성 방광염의 동물 모델에서, CXCL10 기능을 차단하는 항체의 투여는 시클로포스파미드-유도 방광염에서 병리 상태를 감소시키는 것으로 밝혀졌다 (Sakthivel, S. K. *et al.* J Immune Based Ther Vaccines 2008, 6, 6.). 유사하게, 항체를 이용한 CXCL10 의 차단은 류마티스성 관절염의 래트 모델에서 병리 상태를 감소시켰다 (Mohan, K. & Issekutz, T. B. J Immunol 2007, 179, 8463.). 유사하게, 염증성 장 질환의 무린 모델에서, CXCL10 에 대한 항체의 차단은 치료적 설정에서 병리 상태를 예방할 수 있었다 (Singh, U. P. *et al.* J Interferon Cytokine Res 2008, 28, 31.). 추가로, CXCR3 결핍 마우스로부터의 조직을 이용하여 수행된 실험은 복강 질환, 또 다른 자가면역 유형의 장애에서의 CXCR3 의 역할을 시사하였다 (Lammers, K. M. *et al.* Gastroenterology 2008, 135, 194.).

[0006] CXCR3 축의 상승된 발현과 관련이 있는 염증성 질환에는, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 천식, 유육종증, 죽상동맥경화증 및 심근염이 포함된다 (Groom, J. R. & Luster, A. D. Immunol Cell Biol 2011, 89, 207; Groom, J. R. & Luster, A. D. Exp Cell Res 2011, 317, 620).

[0007] 한 연구에서는, CXCR3 양성 세포가 건강한 개체와 비교하여 COPD 를 앓는 흡연자의 폐에서 증가되었고, CXCR3-리간드 CXCL10 에 대한 면역반응성이 COPD 를 앓는 흡연자의 세기관지 상피에 존재하는 반면, 흡연 및 비흡연 대조군 개체의 세기관지 상피에서는 존재하지 않았다고 밝혔다 (Saetta, M. *et al.* Am J Respir Crit Care Med 2002, 165, 1404.). 이러한 발견들은, CXCR3 축이 COPD 를 앓는 흡연자의 말초 기도에서 일어나는 면역 세

포 모집에 관여할 수 있다는 것을 시사한다. 이러한 관찰과 일치하는 것으로, COPD의 전임상 연구는 CXCR3 결핍 마우스에서 흡연에 의해 유도된 급성 폐 염증의 악화를 제시하였다 (Nie, L. *et al.* Respir Res 2008, 9, 82.).

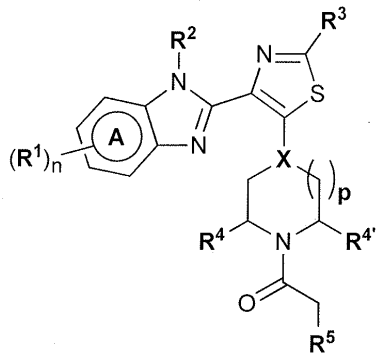
- [0008] 죽상동맥경화증의 일 연구에서, CXCR3 발현은 인간 아테롬성동맥경화증 병변 내 모든 T 세포에서 확인되었다. CXCR3 리간드 CXCL9, CXCL10 및 CXCL11은 모두 상기 병변과 관련된 내피 및 평활근 세포에서 확인되었고, 이는 이들이 아테롬발생 중 혈관 벽 병변 내에서 관찰되는 CXCR3 양성 세포, 특히 활성화된 T 림프구의 모집 및 보유에 관여한다는 것을 시사한다 (Mach, F. *et al.* J Clin Invest 1999, 104, 1041.).
- [0009] 전임상 연구는 죽상동맥경화증의 발전에서 CXCR3의 역할을 추가로 뒷받침한다. ApoE 결핍 마우스에서 CXCR3 유전자 결실은 복대동맥 내에서 아테롬성동맥경화증 병변의 발전을 유의하게 감소시켰다 (Veillard, N. R. *et al.* Circulation 2005, 112, 870.).
- [0010] CXCR3 축의 중추적인 역할은 또한 독성 관련 장기 이식 및 골수 이식 후 거부 반응에서 시사되었다 (Groom, J. R. & Luster, A. D. Exp 세포 Res 2011, 317, 620.). 전임상적으로, CXCR3 결핍 마우스는 동종이식편 거부 반응에 대하여 유의한 저항성을 나타낸다 (Hancock, W. W. *et al.* J Exp Med 2000, 192, 1515.).
- [0011] CXCR3 리간드 혈장 농도는 또한 인간에서 간 경화증 및 섬유증을 포함하는 다양한 간 병리 상태와 양의 (positively) 상관관계가 있다 (Tacke, F., *et al.* Liver Int 2011, 31, 840.).
- [0012] 종양학의 분야에서, CXCR3 축의 차단은 암 세포의 전이성 확장을 제한하는 것을 돕는 것으로 제안되었다. 예를 들어, 소분자 CXCR3 수용체 길항제 AMG487의 투여는 폐로의 종양 세포의 전이를 제한할 수 있었다 (Pradelli, E. *et al.* Int J Cancer 2009, 125, 2586). B-세포 만성 림프구성 백혈병 (CLL)의 조절에서 CXCR3의 역할에 대한 기능적인 증거는 Trentin과 그의 동료들에 의해 보고되었다 (Trentin, L. *et al.* J Clin Invest 1999, 104, 115.).
- [0013] 중추신경계에서, CXCR3 축의 차단은 유익한 효과를 갖고, 신경퇴행을 예방할 수 있다. CNS에서 CXCL10의 증가된 발현은 허혈, 알츠하이머병, 다발성 경화증 (MS) 및 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)-뇌염에서 입증되었다. 예를 들어, CXCR3 또는 CXCL10 결핍 마우스로부터 유래된 조직의 생체의 실험에서는, 야생형 마우스로부터 유래된 조직과 비교하여, 신경독성 NMDA-처리 후 신경세포사가 약화되었다고 밝혔다 (Van Weering, H. R. *et al.* Hippocampus 2011, 21, 220). 헌팅턴병의 모델에서 HTT 단편-유도 신경퇴행에 대하여 신경보호를 제공하는 약물유사 분자를 확인하기 위한 연구에서, 2가지 CXCR3 수용체 길항제가 확인되었다 (Reinhart, P. H. *et al.* Neurobiol Dis 2011, 43, 248.).

발명의 내용

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0014] 놀랍게도, 본 발명에서 벤조이미다졸-2-일-기로 4 위치에서 치환된 특정한 티아졸 유도체가, 자가면역 장애 (예컨대 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 전신 홍반성 루푸스, 루푸스 신염, 간질성 방광염, 복강 질환), 염증성 장애 (예컨대 천식, COPD, 죽상동맥경화증, 심근염, 유육종증), 이식 거부반응, 섬유증 (예컨대 간경화증), 신경퇴행 및 신경세포사와 관련된 병태 (예컨대 알츠하이머병, 헌팅턴병) 및 암을 포함하는, CXCR3 축을 통해 중재 및 유지되는 질환의 치료에 유용할 수 있는 강력한 CXCR3 조절자라는 것을 발견하였다.

[0015] 1) 제 1 구현예에서, 본 발명은 화학식 (I) 의 화합물에 관한 것이다:



[0016] 화학식 (I)

[0017] [식 중,

[0018] X 는 CH , 또는 (특히) N 을 나타내고;

[0019] 고리 A 는 벤젠, 피리딘 또는 피리미딘 고리를 나타내고;

[0020] $(R^1)_n$ 은 (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-4}) 알콕시; (C_{1-3}) 플루오로알킬; (C_{1-3}) 플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; 히드록시; 임의로 단일치환된 (C_{3-6}) 시클로알킬; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{2-4}) 알콕시; 히드록시- (C_{1-4}) 알킬; 히드록시- (C_{2-4}) 알콕시; 히드록시; (C_{1-4}) 알킬-술포닐; 페닐; (C_{1-4}) 알킬로 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴; $-CO-$ (C_{1-4}) 알킬; $-CO-$ (C_{1-4}) 알콕시; $-(CH_2)_q-NR^6R^7$ (식 중, R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소 또는 (C_{1-4}) 알킬을 나타내고, q 는 정수 0, 1 또는 2 를 나타냄); 및 $-L-$ 헤테로시클릴 (여기서, $-L-$ 은 $-O-$ 또는 $-(CH_2)_r-$ (식 중, r 은 정수 0, 1 또는 2 를 나타냄) 을 나타내고, 헤테로시클릴은 독립적으로 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 모노시클릭 포화 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 (C_{1-4}) 알킬, (C_{1-4}) 알콕시 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1 개의 치환기로 임의로 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 임의적 치환기를 나타내고;

[0021] R^2 는 수소, (C_{1-4}) 알킬, (C_{1-3}) 플루오로알킬; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{2-4}) 알킬; 또는 히드록시- (C_{2-4}) 알킬을 나타내고;

[0022] R^3 은 수소, (C_{1-4}) 알킬, (C_{1-4}) 알콕시; (C_{1-3}) 플루오로알킬; 할로젠; (C_{3-6}) 시클로알킬 (여기서, 임의로 1 개의 고리 탄소 원자는 산소에 의해 대체될 수 있음); (C_{1-3}) 알콕시- (C_{1-4}) 알킬; 히드록시- (C_{1-4}) 알킬; $-(C_{1-3})$ 알킬렌- $COOH$; $-(C_{1-3})$ 알킬렌- NR^8R^9 (식 중, R^8 및 R^9 는 독립적으로 (C_{1-3}) 알킬을 나타냄); 또는 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 페닐 (여기서, 상기 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 페닐은 독립적으로 비치환, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-4}) 알콕시; (C_{1-3}) 플루오로알킬; (C_{1-3}) 플루오로알콕시; 할로젠; 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨) 을 나타내고;

[0023] R^4 및 $R^{4'}$ 는 독립적으로 수소, (C_{1-4}) 알킬, (C_{1-3}) 알콕시- (C_{1-4}) 알킬; $R^{12}R^{13}N-(CH_2)-$ (식 중, R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 (C_{1-3}) 알킬을 나타냄) 을 나타내거나; 또는 R^4 및 $R^{4'}$ 는 함께 브릿지 $-(CH_2)_m-$ (식 중, m 은 정수 1 또는 2 를 나타냄) 를 형성하고;

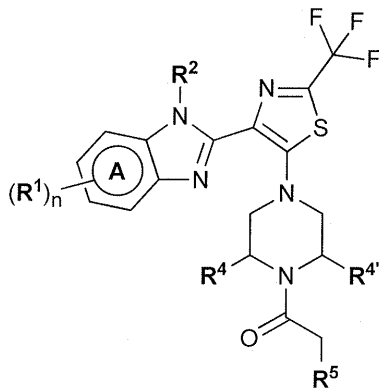
[0024] p 는 정수 1 또는 2 를 나타내고; 및

[0025] R^5 는 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴 (여기서, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-4}) 알콕시; (C_{1-3}) 플루오로알킬; (C_{1-3}) 플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{2-4}) 알콕시; 히드록시; $-CO-$ (C_{1-4}) 알콕시; 히드

록시-(C₁₋₄)알킬; -(C₁₋₃)알킬렌-NR¹⁰R¹¹ (식 중, R¹⁰ 및 R¹¹ 은 독립적으로 (C₁₋₃)알킬을 나타냄); 페닐; 5-원 헤테로아릴; 및 헤테로시클릴 (여기서, 헤테로시클릴은 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5- 내지 7-원 모노시클릭 포화 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 자유 원자가를 갖는 질소 상에서 (C₁₋₄)알킬로 임의로 치환됨) 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨) 을 나타내거나; 또는

[0026] R⁵ 는 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 산소, 황 및 질소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 불포화 비(非)방향족 고리에 융합된 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리 (특히 페닐, 피리딘, 피라졸 또는 이미다졸 고리) 로 이루어지고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, 할로젠 및 옥소로부터 독립적으로 선택됨].

[0027] 2) 제 2 구현예에서, 본 발명은 또한 화학식 (II) 의 화합물인, 화학식 (I) 의 화합물에 관한 것이다:



화학식 (II)

[0028]

[0029] [식 중,

[0030] 고리 A 는 벤젠, 피리딘 또는 피리미딘 고리를 나타내고;

[0031] (R¹)_n 은 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; 히드록시로 임의로 단일치환된 (C₃₋₆)시클로알킬; (C₁₋₃)알콕시-(C₁₋₄)알킬; (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알콕시; 히드록시-(C₁₋₄)알킬; 히드록시-(C₂₋₄)알콕시; 히드록시; (C₁₋₄)알킬-술포닐; 페닐; (C₁₋₄)알킬로 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴; -CO-(C₁₋₄)알킬; -CO-(C₁₋₄)알콕시; -(CH₂)_q-NR⁶R⁷ (식 중, R⁶ 및 R⁷ 은 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₄)알킬을 나타내고; q 는 정수 0, 1 또는 2 를 나타냄); 및 -L-헤테로시클릴 (여기서, -L- 은 -O- 또는 -(CH₂)_r- (식 중, r 은 정수 0, 1 또는 2 를 나타냄) 을 나타내고, 헤테로시클릴은 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 모노시클릭 포화 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1 개의 치환기로 임의로 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 임의적 치환기를 나타내고;

[0032] R² 는 수소, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알킬을 나타내고;

[0033] R⁴ 는 수소를 나타내고; R^{4'} 는 메틸을 나타내고; 여기서 R^{4'} 에 부착된 탄소 원자는 바람직하게는 절대 (R)-배치이거나; 또는

[0034] R⁴ 및 R^{4'} 는 둘 모두 수소를 나타내고; 및

[0035] R⁵ 는 하기를 나타냄:

[0036] · 아릴, 여기서 상기 아릴은 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C₁₋₃)알콕시-(C₁₋₄)알킬;

(C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알콕시; 히드록시; 히드록시-(C₁₋₄)알킬; 5-원 헤테로아릴; 및 헤테로시클릴 (여기서, 헤테로시클릴은 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5- 내지 7-원 모노시클릭 포화 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 자유 원자가를 갖는 질소 상에서 (C₁₋₄)알킬로 임의로 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨; 또는

[0037]

· 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 여기서 상기 헤테로아릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C₁₋₃)알콕시-(C₁₋₄)알킬; (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알콕시; 히드록시; -CO-(C₁₋₄)알콕시; 히드록시-(C₁₋₄)알킬; -(C₁₋₃)알킬렌-NR¹⁰R¹¹ (식 중, R¹⁰ 및 R¹¹ 은 독립적으로 (C₁₋₃)알킬을 나타냄); 페닐; 및 헤테로시클릴 (여기서, 헤테로시클릴은 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5- 내지 7-원 모노시클릭 포화 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 자유 원자가를 갖는 질소 상에서 (C₁₋₄)알킬로 임의로 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨; 또는

[0038]

· 9- 또는 10-원 헤테로아릴, 여기서 상기 헤테로아릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C₁₋₃)알콕시-(C₁₋₄)알킬; (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알콕시; 히드록시; 및 히드록시-(C₁₋₄)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨; 또는

[0039]

· 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴; 여기서 상기 헤테로시클릴은 1 개의 질소 원자, 및 임의로 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리에 융합된 페닐 또는 6-원 헤테로아릴 고리 (특히 페닐 또는 피리딘 고리) 로 이루어지고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 상기 비방향족 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, 할로젠 및 옥소로부터 독립적으로 선택됨; 또는

[0040]

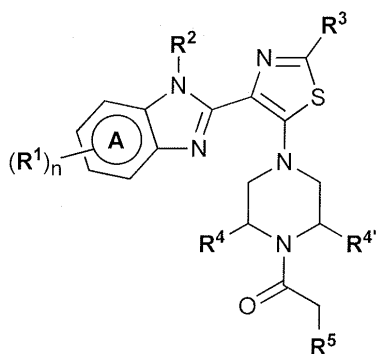
· 9-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴; 여기서 상기 헤테로시클릴은 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리에 융합된 피라졸 또는 이미다졸 고리로 이루어지고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 상기 피라졸 또는 이미다졸 고리의 방향족 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택됨; 또는

[0041]

· 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴; 여기서 상기 헤테로시클릴은 산소, 황 및 질소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리에 융합된 페닐 또는 6-원 헤테로아릴 고리 (특히 페닐 또는 피리딘 고리) 로 이루어지고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 방향족 탄소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, 할로젠 및 옥소로부터 독립적으로 선택됨].

[0042]

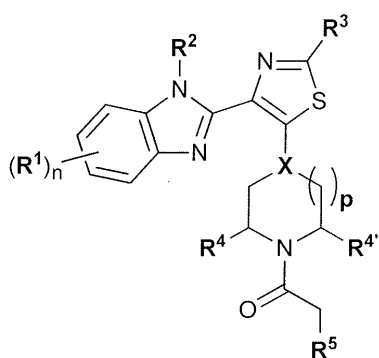
3) 제 3 구현예에서, 본 발명은 또한 화학식 (III) 의 화합물인, 화학식 (I) 의 화합물에 관한 것이다:



화학식 (III)

[0043]

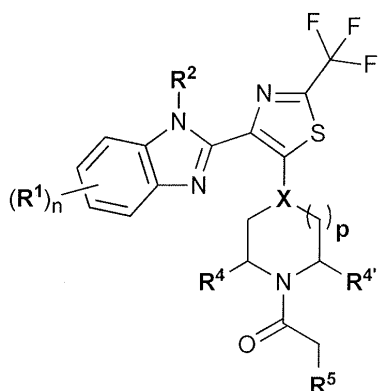
- [0044] [식 중,
- [0045] 고리 A 는 벤젠, 피리딘 또는 피리미딘 고리를 나타내고;
- [0046] $(R^1)_n$ 은 (C_{1-4}) 알킬; 메톡시; 트리플루오로메틸; 트리플루오로메톡시; 할로젠; 시아노; 히드록시로 임의로 단일 치환된 시클로프로필; 메톡시-에톡시; 히드록시- (C_{1-2}) 알킬; 히드록시-에톡시; 히드록시; 메틸-술포닐; 페닐; 트리아졸릴 및 메틸로 임의로 치환된 옥사디아졸릴로부터 선택되는 5-원 헤테로아릴; -CO-메틸; -CO-메톡시; $-(CH_2)_q-NR^6R^7$ (식 중, R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고; q 는 정수 0, 1 또는 2 를 나타냄); -O-(아세트딘-3-일); 및 $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴 (여기서, r 은 정수 0, 1 또는 2 를 나타내고, 헤테로시클릴은 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐 및 테트라히드로피라닐로부터 독립적으로 선택되고, 상기 헤테로시클릴은 메틸, 메톡시 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1 개의 치환기로 임의로 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 임의적 치환기를 나타내고;
- [0047] R^2 는 수소, 메틸 또는 2-메톡시-에틸을 나타내고;
- [0048] R^3 은 수소, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸; 클로로; 브로모; 시클로프로필; 옥세타닐; 히드록시- (C_{1-2}) 알킬; $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$; 또는 페닐 (이는 비치환되거나 단일치환되고, 여기서 치환기는 메틸; 메톡시; 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택됨) 을 나타내고; (특히 R^3 은 수소 또는 트리플루오로메틸; 특히 트리플루오로메틸을 나타냄);
- [0049] R^4 는 수소를 나타내고; $R^{4'}$ 는 수소, 메틸, 에틸, 메톡시-메틸 또는 디메틸아미노-메틸을 나타내거나; 또는 R^4 및 $R^{4'}$ 는 둘 모두 메틸을 나타내고; 및
- [0050] R^5 는 아릴 또는 5-, 6-, 9- 또는 10-원 헤테로아릴을 나타내고, 여기서 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환된 것으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 치환기는 메틸; 메톡시; 트리플루오로메틸; 할로젠; 시아노; 히드록시-메틸; $-CH_2-N(CH_3)_2$; 페닐; 및 질소 상에서 메틸로 임의로 치환된 피페리딘-4-일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0051] R^5 는 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리에 융합된 페닐, 피리딘, 피라졸 또는 이미다졸 고리로 이루어지고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 메틸, 할로젠 및 옥소로부터 독립적으로 선택됨].
- [0052] 4) 제 4 구현예에서, 본 발명은 또한 화학식 (IV) 의 화합물인, 화학식 (I) 의 화합물에 관한 것이다:



화학식 (IV)

- [0053]
- [0054] [식 중,

- [0055] X 는 CH, 또는 (특히) N 을 나타내고;
- [0056] $(R^1)_n$ 은 (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-4}) 알콕시; (C_{1-3}) 플루오로알킬; (C_{1-3}) 플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C_{3-6}) 시클로알킬; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{2-4}) 알콕시; 히드록시- (C_{1-4}) 알킬; 히드록시- (C_{2-4}) 알콕시; 히드록시; (C_{1-4}) 알킬-술폰닐; 및 페닐로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 임의적 치환기를 나타내고;
- [0057] R^2 는 수소, (C_{1-4}) 알킬, (C_{1-3}) 플루오로알킬; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{2-4}) 알킬; 또는 히드록시- (C_{2-4}) 알킬을 나타내고;
- [0058] R^3 은 수소, (C_{1-4}) 알킬, (C_{1-4}) 알콕시; (C_{1-3}) 플루오로알킬; 할로젠; (C_{3-6}) 시클로알킬 (여기서, 임의로 1 개의 고리 탄소 원자는 산소에 의해 대체될 수 있음); (C_{1-3}) 알콕시- (C_{1-4}) 알킬; 히드록시- (C_{1-4}) 알킬; 또는 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 페닐 (여기서 상기 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 페닐은 독립적으로 비치환, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-4}) 알콕시; (C_{1-3}) 플루오로알킬; (C_{1-3}) 플루오로알콕시; 할로젠; 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨) 을 나타내고;
- [0059] R^4 및 $R^{4'}$ 는 독립적으로 수소, (C_{1-4}) 알킬, (C_{1-3}) 알콕시- (C_{1-4}) 알킬을 나타내거나; 또는 R^4 및 $R^{4'}$ 는 함께 브릿지 $-(CH_2)_m-$ (식 중, m 은 정수 1 또는 2 를 나타냄) 를 형성하고;
- [0060] p 는 정수 1 또는 2 를 나타내고; 및
- [0061] R^5 는 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴을 나타내고, 여기서 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-4}) 알콕시; (C_{1-3}) 플루오로알킬; (C_{1-3}) 플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{2-4}) 알콕시; 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0062] R^5 는 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 산소, 황 및 질소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리에 융합된 페닐 또는 6-원 헤테로아릴 고리 (특히 페닐 또는 피리딘 고리) 이고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C_{1-4}) 알킬, (C_{1-4}) 알콕시, 할로젠 및 옥소로부터 독립적으로 선택됨].
- [0063] 5) 제 5 구현예에서, 본 발명은 또한 화학식 (V) 의 화합물인, 화학식 (I) 의 화합물에 관한 것이다:



화학식 (V)

- [0064]
- [0065] [식 중,
- [0066] · X 는 N 을 나타내고; R^4 및 $R^{4'}$ 는 둘 모두 수소를 나타내거나; 또는
- [0067] · X 는 N 을 나타내고; R^4 및 $R^{4'}$ 는 둘 모두 메틸을 나타내거나; 또는

- [0068] · X 는 N 을 나타내고; R^4 는 수소를 나타내고; $R^{4'}$ 는 메틸을 나타내고;
- [0069] $(R^1)_n$ 은 (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-4}) 알콕시; (C_{1-3}) 플루오로알킬; (C_{1-3}) 플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C_{3-6}) 시클로알킬; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{2-4}) 알콕시; 히드록시- (C_{1-4}) 알킬; 히드록시- (C_{2-4}) 알콕시; 히드록시; (C_{1-4}) 알킬-술폰닐; 및 페닐로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 임의적 치환기를 나타내고;
- [0070] R^2 는 수소 또는 (C_{1-4}) 알킬을 나타내고; 및
- [0071] · R^5 는 5- 내지 10-원 헤테로아릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로아릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-4}) 알콕시; (C_{1-3}) 플루오로알킬; (C_{1-3}) 플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{2-4}) 알콕시; 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0072] R^5 는 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 비방향족 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C_{1-4}) 알킬, (C_{1-4}) 알콕시, 할로젠 및 옥소로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0073] R^5 는 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 방향족 탄소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C_{1-4}) 알킬, (C_{1-4}) 알콕시, 할로젠 및 옥소로부터 독립적으로 선택됨].
- [0074] 본원에서 제시된 정의는 달리 설정된 정의가 보다 넓거나 좁은 정의를 제공하지 않는 한, 본 명세서 및 청구항 전체에 걸쳐, 구현예 1) 내지 47) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화학식 (I), (II), (III) (IV) 및 (V) 의 화합물 및 이에 준용하는 것에 동일하게 적용되는 것으로 의도된다. 용어의 정의 또는 바람직한 정의가 정의되고, 각각의 용어는 본원에 정의된 바와 같은 임의의 또는 모든 다른 용어의 임의의 정의 또는 바람직한 정의와 독립적으로 (및 이와 조합으로) 대체될 수 있다고 널리 이해된다.
- [0075] 구현예 1) 내지 47) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화학식 (I) 의 화합물은, 하나 이상의 입체 또는 비대칭 중심, 예컨대 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있다. 따라서, 구현예 1) 내지 47) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화학식 (I) 의 화합물은, 입체이성질체의 혼합물로서 또는 입체이성질체적으로 풍부한 형태로, 바람직하게는 순수한 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 입체이성질체의 혼합물은 당업자에게 공지된 방식으로 분리될 수 있다.
- [0076] 예를 들어 거울상이성질체의 맥락에서 사용된 용어 "풍부한 (enriched)" 은, 본 발명의 맥락에서, 특히 각각의 거울상이성질체가 각각의 다른 거울상이성질체에 대하여, 70:30 이상 및 특히 90:10 의 비 (준용: 순도) (준용: 70% / 90% 의 순도) 로 존재한다는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 바람직하게는, 상기 용어는 각각의 본질적으로 순수한 거울상이성질체를 의미한다. 예를 들어 "본질적으로 순수한" 과 같은 용어에서 사용된 용어 "본질적으로" 는, 본 발명의 맥락에서, 특히 각각의 입체이성질체 / 조성물 / 화합물 등이, 90 중량% 이상, 특히 95 중량% 이상 및 특히 99 중량% 이상의 각각의 순수한 입체이성질체 / 조성물 / 화합물 등으로 이루어진 것을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0077] 본 특허 출원에서, 점선으로 도시된 결합은 도시된 라디칼의 부착 지점을 나타낸다. 예를 들어, 하기와 같이 도시된 라디칼은
-
- [0078]
- [0079] 1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일기이다.
- [0080] 일부 예에서, 화학식 (I), (II), (III) 및 (IV) 의 화합물은 호변이성질체 형태를 함유할 수 있다. 상기과 같은 호변이성질체 형태는 본 발명의 범위에 포함된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물이 자유 원자가를 갖는

비치환 고리 질소 원자를 함유하는 헤테로방향족 방향족 고리, 예컨대 이미다졸릴, 벤조이미다졸릴 또는 [1,2,4]-트리아졸릴을 함유하는 경우, 상기와 같은 고리는 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 벤조이미다졸-2-일기는 호변이성질체 형태 1H-벤조이미다졸-2-일 및 3H-벤조이미다졸-2-일을 나타낸다.

[0081] 의심의 여지를 없애기 위하여, 용어 "1 또는 2 개의 임의적 치환기를 나타내는 (R^1)_n" 은, n 이 정수 0 (즉, (R^1)_n 은 부재 (absent) 임), 1 (즉, 1 개의 R^1 이 존재함), 또는 2 (즉, 2 개의 R^1 이 존재함) 를 나타낸다는 것을 의미한다. 치환기 R^1 은 브릿지헤드 (bridgehead) 원자 중 하나에 대하여 오르토 또는 메타 위치에 있는 고리 A 에 부착될 수 있다. 치환기 R^1 이 브릿지헤드 원자 중 하나에 대하여 오르토 위치에 존재하는 것으로 언급되는 경우, 이는 상기 치환기가, 예를 들어 벤조이미다졸 부분의 4 또는 7 위치에 부착된다는 것을 의미한다. 마찬가지로, 치환기 R^1 이 브릿지헤드 원자 중 하나에 대하여 메타 위치에 존재하는 것으로 언급되는 경우, 이는 상기 치환기가 벤조이미다졸 부분의 5 또는 6 위치에 부착된다는 것을 의미한다. R^2 가 수소를 나타내는 경우, 예를 들어 본 발명의 화합물의 벤조이미다졸-2-일 부분은 호변이성질체 형태 1H-벤조이미다졸-2-일 및 3H-벤조이미다졸-2-일로 존재할 수 있다고 이해된다. 따라서, 상기와 같은 벤조이미다졸-2-일 부분의 오르토 위치 4 및 7, 각각의 2 개의 메타 위치 5 및 6 은 동일한 것으로 간주된다. 예를 들어, 4-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일기는 7-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일 및 4-메틸-3H-벤조이미다졸-2-일 및 7-메틸-3H-벤조이미다졸-2-일과 동일한 것으로 이해된다. 마찬가지로, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일은 3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일에 대한 호변이성질체이고; 1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일은 3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일에 대한 호변이성질체이고; 7H-퓨린-8-일은 9H-퓨린-8-일에 대한 호변이성질체이다.

[0082] 용어 "할로젠" 은 불소, 염소 또는 브롬, 바람직하게는 불소 또는 염소를 의미한다.

[0083] 단독으로 또는 조합으로 사용되는, 용어 "알킬" 은, 탄소수 1 내지 6 의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 사슬을 의미한다. 용어 "(C_{x-y})알킬" (x 및 y 는 각각 정수임) 은, 탄소수 x 내지 y 의 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다. 예를 들어, (C₁₋₄)알킬기는 탄소수가 1 내지 4 이다. (C₁₋₄)알킬기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec.-부틸 및 tert.-부틸이다. 메틸 및 에틸이 바람직하다. 메틸이 가장 바람직하다. 치환기 R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 에 있어서, 용어 "(C₁₋₄)알킬" 은 바람직하게는 메틸을 의미한다. 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴기의 치환기에 있어서, 용어 "(C₁₋₄)알킬" 은 바람직하게는 메틸을 의미한다.

[0084] 단독 또는 조합으로 사용되는, 용어 "(C₁₋₃)알킬렌" 은, 탄소수 1 내지 3 의 2가 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 사슬을 의미한다. 2가 메틸렌 (-CH₂-) 의 예는, 에틸렌 (-CH₂-CH₂-) 또는 프로필렌 (-CH₂-CH₂-CH₂-) 기이다.

[0085] 용어 "m 이 정수 1 또는 2 를 나타내는, -(CH₂)_m-" 은 2가 메틸렌 (-CH₂-) 또는 에틸렌 (-CH₂-CH₂-) 기를 의미한다.

[0086] 단독으로 또는 조합으로 사용되는, 용어 "알콕시" 는, 알킬기가 상기 정의된 바와 같은 알킬-O- 기를 의미한다. 용어 "(C_{x-y})알콕시" (x 및 y 는 각각 정수임) 는 탄소수 x 내지 y 의 상기 정의된 바와 같은 알콕시기를 의미한다. 예를 들어, (C₁₋₄)알콕시기는 용어 "(C₁₋₄)알킬" 이 상기 제시된 의미를 갖는 화학식 (C₁₋₄)알킬-O- 의 기를 의미한다. 알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec.-부톡시 및 tert.-부톡시이다. 메톡시가 바람직하다. 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴기의 치환기에 있어서, 용어 "(C_{x-y})알콕시" 는 바람직하게는 메톡시를 의미한다.

[0087] 용어 "(C₁₋₃)플루오로알킬" 은 하나 이상의 (및 가능하게는 모든) 수소 원자가 불소로 대체된, 탄소수 1 내지 3 의 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다. 용어 "(C_{x-y})플루오로알킬" (x 및 y 는 각각 정수임) 은 탄소수 x 내지 y 의 상기 정의된 바와 같은 플루오로알킬기를 의미한다. 예를 들어, (C₁₋₃)플루오로알킬기는 탄소수가 1 내지 3 이며, 여기서 1 내지 7 개의 수소 원자가 불소로 대체되어 있다. (C₁₋₃)플루오로알킬기의 대표적인 예에는 트리플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 및 디플루오

로메틸이 포함된다. 트리플루오로메틸 또는 디플루오로메틸과 같은 (C₁)플루오로알킬기가 바람직하다.

[0088] 용어 "(C₁₋₃)플루오로알콕시" 는 하나 이상의 (및 가능하게는 모든) 수소 원자가 불소로 대체된 탄소수 1 내지 3 의 상기 정의된 바와 같은 알콕시기를 의미한다. 용어 "(C_{x-y})플루오로알콕시" (x 및 y 는 각각 정수임) 는 탄소수 x 내지 y 의 상기 정의된 바와 같은 플루오로알콕시기를 의미한다. 예를 들어, (C₁₋₃)플루오로알콕시는 탄소수 1 내지 3 이며, 여기서 1 내지 7 개의 수소 원자가 불소로 대체되어 있다. (C₁₋₃)플루오로알콕시의 대표적인 예에는 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 및 2,2,2-트리플루오로에톡시가 포함된다. 트리플루오로메톡시 및 디플루오로메톡시와 같은 (C₁)플루오로알콕시기가 바람직하다. 트리플루오로메톡시가 가장 바람직하다.

[0089] 단독 또는 조합으로 사용되는, 용어 "시클로알킬" 은, 탄소수 3 내지 7 의 포화 카르보시클릭 고리를 의미한다. 용어 "(C_{x-y})시클로알킬" (x 및 y 는 각각 정수임) 은, 탄소수 x 내지 y 의 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬기를 의미한다. 예를 들어, (C₃₋₇)시클로알킬기는 탄소수가 3 내지 7 이다. 시클로알킬기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸이다. 시클로프로필, 시클로펜틸 및 시클로헥실이 바람직하다.

[0090] 용어 "임의로 1 개의 고리 탄소 원자가 산소에 의해 대체될 수 있는, 시클로알킬" 은, 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬기를 의미한다. 또한, 상기 시클로알킬의 1 개의 고리 탄소 원자는, 옥세탄-3-일기에서와 같이 산소 원자에 의해 대체될 수 있다.

[0091] 용어 "히드록시로 임의로 단일치환된, 시클로알킬" 은, 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬기를 의미한다. 또한, 상기 시클로알킬의 1 개의 고리 탄소 원자는 히드록시기로 치환될 수 있다. 예는 1-히드록시-시클로프로필-1-일이다.

[0092] 단독 또는 조합으로 사용되는, 용어 "아릴" 은, 페닐 또는 나프틸을 의미한다. 상기 언급된 아릴기는 비치환되거나, 명백하게 정의된 바와 같이 치환된다.

[0093] 아릴을 나타내는 치환기 " R^5 " 에 있어서, 상기 용어는 특히 페닐을 의미한다. 상기와 같은 아릴기는 비치환되거나, 명백하게 정의된 바와 같은 단일-, 이중- 또는 삼중치환된히드록실이다. 특히 상기와 같은 아릴기는 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C₁₋₃)알콕시-(C₁₋₄)알킬; (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알콕시; 히드록시; -CO-(C₁₋₄)알콕시; 히드록시-(C₁₋₄)알킬; 5-원 헤테로아릴; 및 헤테로시클릴 (여기서 헤테로시클릴은 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5- 내지 7-원 모노시클릭 포화 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 자유 원자를 갖는 질소 상에서 (C₁₋₄)알킬로 임의로 치환됨 (특히 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨)) 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는다. 아릴을 나타내는 " R^5 " 의 예는, 2-플루오로-4-메톡시-페닐, 나프탈렌-2-일, 나프탈렌-1-일, 2-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐, 2-([1,2,3]-트리아졸-2-일)-페닐, 3-([1,2,3]-트리아졸-2-일)-페닐 및 2-(피라졸-1-일)-페닐이다.

[0094] "비치환, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 페닐" 을 나타내는 " R^3 " 의 예는, 특히 비치환 또는 단일치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 및 할로젠 (특히 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시) 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 페닐기이다. 예는 페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2-플루오로-페닐 및 2-메톡시페닐이다.

[0095] 단독 또는 조합으로 사용되는, 용어 "헤테로아릴" 은, 산소, 질소 및 황으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 내지 최대 4 개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 바이시클릭 방향족 고리를 의미한다. 상기와 같은 헤테로아릴기의 예는, 푸라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티오펜, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조티오펜, 인다졸릴, 벤조이미다졸릴,

벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 나프티리디닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 피롤로피리디닐, 피라졸로피리디닐, 피라졸로피리미디닐, 피롤로피라지닐, 이미다조피리디닐, 이미다조피리다지닐 및 이미다조티아졸릴이다. 상기 언급된 헤테로아릴기는 비치환되거나, 명백하게 정의된 바와 같이 치환된다.

[0096] 치환기 " R^1 " 이 " (C_{1-4}) 알킬로 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴" 을 나타내는 경우, 용어 "헤테로아릴" 은 상기 언급된 5-원기를 의미한다. R^1 에 대하여 사용된 상기와 같은 5-원 헤테로아릴기의 예는, 특히 질소 함유 5-원 헤테로아릴기, 예를 들어 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴 및 트리아졸릴이고; 여기서 상기 기들은 (C_{1-4}) 알킬 (특히 메틸) 로 임의로 치환된다. 특히, 상기와 같은 기는 (C_{1-4}) 알킬로 임의로 치환된 옥사디아졸릴 (특히 메틸로 임의로 치환된 [1,2,4]-옥사디아졸-3-일, 특히 5-메틸-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일) 및 (C_{1-4}) 알킬로 임의로 치환된 트리아졸릴 (특히 [1H-[1,2,4]-트리아졸-1-일) 이다.

[0097] " R^5 " 가 "헤테로아릴" 을 나타내는 경우, 상기 용어는 상기 언급된 기를 의미한다. 일 구현예에서, 상기 용어는 특히 피라졸릴 (특히 피라졸-1-일), 트리아졸릴 (특히 [1,2,4]-트리아졸-1-일, [1,2,3]-트리아졸-1-일, [1,2,3]-트리아졸-2-일), 인다졸릴 (특히 인다졸-1-일, 인다졸-3-일), 피롤로피리디닐 (특히 피롤로[2,3-c]피리딘-1-일, 피롤로[2,3-b]피리딘-1-일), 인돌릴 (특히 인돌-1-일, 1H-인돌-3-일, 1H-인돌-4-일), 이미다조피리디닐 (특히 이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 이미다조[4,5-c]피리딘-3-일, 이미다조[4,5-b]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일), 벤조이미다졸릴 (특히 벤조이미다졸-1-일, 벤조이미다졸-2-일), 이미다조피리다지닐 (특히 이미다조[1,2-b]피리다진-2-일), 피라졸로피리디닐 (특히 피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일, 피라졸로[3,4-b]피리딘-2-일), 피롤로피라지닐 (특히 피롤로[2,3-b]피라진-5-일) 을 의미하고; 또한, 상기 용어는 티아졸릴 (특히 티아졸-4-일, 티아졸-5-일), 피리디닐 (특히 피리딘-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-4-일), 벤조티오펜 (특히 벤조[b]티오펜-3-일), 벤조푸라닐 (특히 벤조푸란-3-일), 벤조이속사졸릴 (특히 벤조[d]이속사졸-3-일), 퀴놀리닐 (특히 퀴놀린-7-일, 퀴놀린-8-일), 퀴녹살리닐 (특히 퀴녹살린-6-일) 을 의미하고; 또한, 옥사디아졸릴 (특히 [1,3,4]옥사디아졸-3-일) 을 의미한다.

[0098] "헤테로아릴" 을 나타내는 " R^5 " 의 추가의 하위 구현예에서, 상기 용어는 바람직하게는 1 내지 (최대) 3 개 (특히 1 또는 2 개) 의 헤테로원자를 함유하는 5-원 모노시클릭 또는 9-원 바이시클릭 방향족 고리를 의미하고, 여기서 상기 헤테로원자 중 하나는 질소이고, 존재하는 경우, 나머지 헤테로원자는 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다. 추가의 하위 구현예에서, 치환기 " R^5 " 에 대하여 사용된 상기와 같은 헤테로아릴은 바람직하게는 상기 질소 원자에서 분자의 나머지에 부착된다. 상기와 같은 특정한 헤테로아릴기의 예는, 피라졸-1-일, [1,2,4]-트리아졸-1-일, 인다졸-1-일, 피롤로[2,3-c]피리딘-1-일, 피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 인돌-1-일, 이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 이미다조[4,5-c]피리딘-3-일, 이미다조[4,5-b]피리딘-3-일, 벤조이미다졸-1-일, 피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일, 피라졸로[3,4-b]피리딘-2-일 및 피롤로[2,3-b]피라진-5-일이다. 치환기 " R^5 " 에 대하여 사용된 바와 같은 상기 언급된 헤테로아릴기는 비치환되거나, 명백하게 정의된 바와 같이 치환된다. 특히, 상기 언급된 헤테로아릴기는 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고 (특히 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고), 여기서 치환기는 (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-4}) 알콕시; (C_{1-3}) 플루오로알킬; (C_{1-3}) 플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{2-4}) 알콕시; 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 하위 구현예에서, 상기 치환기는 (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-4}) 알콕시; (C_{1-3}) 플루오로알킬; 할로젠; 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 상기 치환기는 (C_{1-4}) 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0099] 치환기 " R^5 " 에 대하여 사용된 바와 같은 헤테로아릴기의 특정한 예는, 3-메틸-피라졸-1-일, 3,5-디메틸-피라졸-1-일, 3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일, 3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일, 인다졸-1-일, 피롤로[2,3-c]피리딘-1-일, 피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 6-클로로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 7-클로로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일, 3-클로로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 2-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 3-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 6-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 6-메톡시-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 인돌-1-일, 5-플루오로-인돌-1-일, 6-플

루오로-인돌-1-일, 7-플루오로-인돌-1-일, 4-클로로-인돌-1-일, 2-메틸-인돌-1-일, 7-메틸-인돌-1-일, 3-시아노-인돌-1-일, 7-시아노-인돌-1-일, 5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일, 5,6-디클로로-인돌-1-일, 4-메톡시-인돌-1-일, 5-클로로-6-메톡시-인돌-1-일, 6-트리플루오로메틸-인돌-1-일, 이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 이미다조[4,5-c]피리딘-3-일, 이미다조[4,5-b]피리딘-3-일, 피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일, 피라졸로[3,4-b]피리딘-2-일, 3-클로로-피롤로[2,3-b]피라진-5-일, 벤조이미다졸-1-일, 2-메틸-벤조이미다졸-1-일 및 2-트리플루오로메틸-벤조이미다졸-1-일; 또한, 2-메틸-티아졸-4-일, 2,4-디메틸-티아졸-5-일, 1H-인다졸-3-일, 인돌-3-일, 인돌-4-일, 5-클로로-1H-인돌-3-일, 5-플루오로-1H-인돌-3-일, 1-메틸-1H-인돌-3-일, 5-메톡시-1H-인돌-3-일, 5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일, 피리딘-3-일, 6-메톡시-벤조푸란-3-일, 벤조[b]티오펜-3-일, 5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일, 벤조[d]이속사졸-3-일, 5-메톡시-벤조[d]이속사졸-3-일, 5-메틸-벤조[d]이속사졸-3-일, 퀴놀살린-6-일, 퀴놀린-7-일, 퀴놀린-8-일, 2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일 및 6-클로로-이미다조[1,2-b]피리다진-2-일이다. 추가의 특정한 예는 피라졸-1-일, 4-클로로-피라졸-1-일, 5-메틸-피라졸-1-일, 4-메틸-피라졸-1-일, 3-메톡시카르보닐-피라졸-1-일, 4-디메틸아미노메틸-3-메틸-피라졸-1-일, 4-디메틸아미노메틸-3,5-디메틸-피라졸-1-일, 3-페닐-피라졸-1-일, 5-페닐-피라졸-1-일, 4-피페리딘-4-일-피라졸-1-일, 4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피라졸-1-일, [1,2,4]트리아졸-1-일, 3-브로모-[1,2,4]트리아졸-1-일, 3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일, 5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일, 3-디메틸아미노메틸-5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일, [1,2,3]트리아졸-2-일, 4-페닐-[1,2,3]트리아졸-1-일 및 2-히드록시메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일; 또한, 5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-3-일, 5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-3-일, 2-메틸-피리딘-5-일, 2,6-디메틸-피리딘-4-일 및 4,6-디메틸-피리딘-2-일이다.

[0100] 치환기 R^1 에 대하여 사용된 바와 같은, 용어 "헤테로시클릴" (여기서, "헤테로시클릴"은 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 모노시클릭 포화 고리임)은, 예를 들어 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 테트라히드로피란-4-일기를 의미하고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 (C_{1-4})알킬, (C_{1-4})알콕시 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1 개의 치환기로 임의로 치환된다. 특정한 예는 아제티딘-3-일, 피롤리딘-1-일, 3-메톡시-피롤리딘-1-일, 2-옥소-피롤리딘-1-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸-피페리딘-4-일, 피페리딘-1-일, 4-메틸-피페라진-1-일, 모르폴린-4-일 및 테트라히드로피란-4-일이다.

[0101] 방향족기 R^5 의 치환기에 대하여 사용된 바와 같은, 용어 "헤테로시클릴" (여기서 "헤테로시클릴"은 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5- 내지 7-원 모노시클릭 포화 고리임)은, 예를 들어 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라지닐, 특히 피페리딘 및 피페라지닐기를 의미하고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 자유 원자가를 갖는 질소 상에서 (C_{1-4})알킬 (특히 메틸)로 임의로 치환된다. 특정한 예는 피롤리딘-1-일, 1-메틸-피롤리딘-3-일 및 특히 6-원 헤테로시클릴기인, 피페리딘-4-일, 1-메틸-피페리딘-4-일, 피페리딘-1-일 및 4-메틸-피페라진-1-일이다.

[0102] 치환기 R^5 에 대하여 사용된 바와 같은, 용어 "헤테로시클릴" (여기서, "헤테로시클릴"은 "9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴"임)은, 산소, 황 및 질소 (특히 산소 및 질소)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리에 융합된 상기 정의된 바와 같은 (특히 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유한) 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리 (특히 페닐, 피리딘, 피라졸 또는 이미다졸 고리)를 의미한다. 페닐 또는 6-원 헤테로아릴 고리를 포함하는 상기와 같은 기의 예는, 2,3-디히드로-벤조푸라닐, 4H-벤조[1,3]디옥시닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥시닐, 2H-크로메닐, 크로마닐 및 특히 질소 함유 기인, 1,3-디히드로인돌-1-일, 1,3-디히드로-벤조이미다졸-1-일, 3H-벤조옥사졸-3-일, 3,4-디히드로-1H-퀴놀린-1-일, 2,3-디히드로-4H-벤조[1,4]옥사진-4-일, 1,3-디히드로-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일 및 3H-옥사졸로[4,5-b]피리딘-3-일이다. 또한, 5-원 헤테로아릴 고리를 포함하는 상기와 같은 헤테로시클릴의 예는, 1,4,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘 및 4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘, 예컨대 특히 4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일, 4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일, 4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일 및 4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일이다. 의심의 여지를 없애기 위하여, 포화 5- 또는 6-원 비방향족 고리가 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리에 융합되는 경우, 상기와 같은 고리는 브릿지헤드 원자 사이에 방향족 결합을 포함하지만, 추가의 불포화 결합은 포함하지 않는 것으로 이해되며; 반면, 부분 불포화 5- 또는 6-원 비방향족 고리가 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리에 융합되는 경우, 상기와 같은 고리는 브릿지헤드 원자 사이에 방향족 결합 및 하나 이상의 추가의 불포화 결합을 포함하는 것으로

이해된다. 상기 의미 내에서, 융합된 고리가 포화된 기들이 바람직하다.

[0103]

페닐 또는 6-원 헤테로아릴 고리에 융합된 포화 또는 부분 불포화 비방향족 5- 또는 6-원 고리를 형성하는 단편의 특정한 예는, $-(CH_2)_s-O-$ (식 중, s 는 정수 2 또는 3 을 나타냄); $-CH=CH-CH_2-O-$; $-O-(CH_2)_t-O-$ (식 중, t 는 정수 1 또는 2 를 나타냄); $-O-CH=CH-O-$; 및 특히 질소 함유 단편인, $-(CH_2)_u-N-$ (식 중, u 는 정수 2 또는 3 을 나타냄); $-(CH_2)_v-(CO)-N-$ (식 중, v 는 정수 1 또는 2 를 나타냄); $-(CO)-(CH_2)_2-N-$; $-O-(CH_2)_2-N-$; $-N-(CO)-N-$; $-O-(CO)-N-$; $-O-(CH_2)-(CO)-N-$ 이다. 또한, 5-원 헤테로아릴 고리에 융합된 포화 또는 부분 불포화 비방향족 6-원 고리를 형성하는 단편의 특정한 예는, $-(CH_2)_2-N-(CH_2)-$ 이다. 특히, 포화 또는 부분 불포화 비방향족 5- 또는 6-원 고리를 형성하는 단편은, $-(CH_2)_u-N-$ (식 중, u 는 정수 2 또는 3 을 나타냄); $-(CH_2)_v-(CO)-N-$ (식 중, v 는 정수 1 또는 2 를 나타냄); $-(CO)-(CH_2)_2-N-$; $-O-(CH_2)_2-N-$; $-N-(CO)-N-$; $-O-(CO)-N-$; $-O-(CH_2)-(CO)-N-$, 및 또한 $-(CH_2)_2-N-(CH_2)-$ 이다. 상기 단편에서, 존재하는 경우, 자유 원자가를 갖는 질소 원자는 분자의 나머지에 부착될 수 있거나, 비치환되거나 (즉, NH 임), 명백하게 정의된 바와 같이 (특히 (C_{1-4}) 알킬로) 치환될 수 있는 것으로 널리 이해된다. 바람직하게는, 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴기는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴 고리의 방향족 탄소 원자 부분을 통해, 또는 5-원 헤테로아릴 고리의 방향족 질소 원자 부분을 통해, 또는 상기 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리의 비방향족 질소 원자 부분을 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다.

[0104]

추가적 바람직한 구현예에서, 치환기 R^5 에 대하여 사용된 바와 같은, 용어 "9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴" 은, 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 의미하고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 5-원 헤테로아릴 고리의 방향족 질소 원자 부분을 통해 분자의 나머지에 부착되거나 (즉, 6-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리에 융합된 상기 5-원 헤테로아릴기는 자유 원자가를 갖는 하나 이상의 방향족 질소 원자를 함유하고, 여기서 상기 질소 원자는 $-CH_2-$ 기를 통해 분자의 나머지에 부착됨); 또는 비방향족 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착된다 (즉, 상기 융합된 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리는 하나 이상의 질소 원자를 함유하고, 여기서 상기 질소 원자는 $-CH_2-$ 기를 통해 분자의 나머지에 부착되며; 이때, 하위 구현예에서, 상기 질소는 바람직하게는 방향족 고리에 대하여 알파 위치에 존재하고; 추가적 하위 구현예에서, 비방향족 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 연결되는 상기과 같은 헤테로시클릴의 방향족 부분은, 바람직하게는 페닐 또는 피리딘, 특히 페닐임). 상기과 같은 기의 제 1 부류의 예는, 4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일, 4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일, 4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일 및 4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일이고; 그 다음의 예는 1,3-디히드로인돌-1-일, 1,3-디히드로-벤조이미다졸-1-일, 3H-벤조옥사졸-3-일, 3,4-디히드로-퀴놀린-1-일, 2,3-디히드로-벤조[1,4]옥사진-4-일, 1,3-디히드로-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일 및 3H-옥사졸로[4,5-b]피리딘-3-일이다. 상기 언급된 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 명백하게 정의된 바와 같이 단일-, 이중- 또는 삼중치환된다.

[0105]

옥소 치환기가 존재하는 경우, 상기과 같은 옥소 치환기는 바람직하게는 비방향족 헤테로원자에 대하여 알파 위치, 특히 분자의 나머지에 부착된 비방향족 질소에 대하여 알파 위치에 존재한다. 상기 융합된 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리가 1 개의 탄소 원자에 의해 분리된 2 개의 헤테로원자를 함유하는 경우 (예컨대 1,3-디히드로-벤조이미다졸-1-일, 3H-벤조옥사졸-3-일 또는 1,3-디히드로-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일), 바람직하게는 옥소 치환기는 상기 분리된 탄소 원자 상에 존재하고, 여기서 존재하는 경우, 남아있는 치환기는 (C_{1-4}) 알킬, (C_{1-4}) 알콕시 및 할로젠 (특히 (C_{1-4}) 알킬)로부터 선택된다.

[0106]

특히, 상기 언급된 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 분자의 나머지에 부착된 비방향족 질소에 대하여 알파 위치에 있는 옥소로 단일치환되거나, 또는 자유 원자가를 갖는 고리 질소 원자가 존재하는 경우, 상기 질소 원자 상에서 (C_{1-4}) 알킬로 단일치환되거나, 이중치환되거나 (여기서 하나의 치환기는 분자의 나머지에 부착된 비방향족 질소에 대하여 알파 위치에 있는 옥소이고, 나머지 치환기는 (C_{1-4}) 알킬, (C_{1-4}) 알콕시 및 할로젠 (특히 자유 원자가를 갖는 질소 원자 상의, 특히 (C_{1-4}) 알킬), 또는 삼중치환된다 (여기서, 하나의 치환기는 분자의 나머지에 부착된 비방향족 질소에 대하여 알파 위치에 있는 옥소이고, 나머지 치환기는 둘 모두 상기 옥소 치환기에 대하여 알파 위치에 있는 메틸 또는 플루오로임). 상기 헤테로시클릴이 5-원 헤테로아릴 고리를 포함하는 경우, 상기과 같은 기는 바람직하게는 비방향족 질소 원자 상에서 (C_{1-4}) 알킬로 치환된다.

- [0107] 상기와 같은 헤테로시클릴기의 특정한 예는, 3H-벤조옥사졸-2-온-3-일, 2,3-디히드로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 1,3-디히드로-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온-3-일, 1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온-1-일, 3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온-1-일, 2,3-디히드로-인돌-1-일, 1,3-디히드로-인돌-2-온-1-일, 2,3-디히드로-벤조[1,4]옥사진-4-일, 4H-벤조[1,4]옥사진-3-온-4-일, 3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일, 3,4-디히드로-1H-퀴놀린-2-온-1-일 및 2,3-디히드로-1H-퀴놀린-4-온-1-일; 또한, 2,3-디히드로-벤조푸란-5-일, 4H-벤조[1,4]옥사진-3-온-6-일이다. 추가의 특정한 예는 5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일, 5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일, 5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일, 5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 2-옥소-3H-옥사졸로[4,5-b]피리딘-3-일, 4-플루오로-2-옥소-3H-벤조옥사졸-3-일, 2,3-디옥소-1H-인돌-1-일, 4-메틸-2-옥소-3H-벤조옥사졸-3-일, 3,3-디플루오로-2-옥소-1,3-디히드로-인돌-1-일 및 3,3-디메틸-2-옥소-1,3-디히드로-인돌-1-일이다.
- [0108] 용어 "시아노" 는 -CN 기를 의미한다.
- [0109] 용어 "옥소" 는 =O 기를 의미하고, 즉 옥소로 치환된 탄소 원자는 카르보닐기 -(C=O)- 이다.
- [0110] 용어 "(C_{x-y})알콕시-(C_{x'-y'})알킬" 은, 알킬기가 상기 정의된 바와 같은 (C_{x-y})알킬-O-(C_{x'-y'})알킬기를 의미한다. 예는 2-메톡시-에틸이다.
- [0111] 용어 "(C_{x-y})알콕시-(C_{x'-y'})알콕시" 는, 알킬기가 상기 정의된 바와 같은 (C_{x-y})알킬-O-(C_{x'-y'})알킬-O- 기를 의미한다. 예는 2-메톡시-에톡시이다.
- [0112] -CO-(C₁₋₄)알킬기의 예는 -CO-CH₃ 이고; 마찬가지로, -CO-(C₁₋₄)알콕시기의 예는 -CO-OCH₃ 이다.
- [0113] 본 발명의 추가의 구현예는 하기에 기재되는 바와 같다:
- [0114] 6) 본 발명의 추가의 구현예는, 식 중, X 가 N 을 나타내는, 구현예 1) 또는 4) 에 따른 화학식 (I) 의 화합물에 관한 것이다.
- [0115] 7) 또 다른 구현예는, 식 중, (R¹)_n 이 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; 히드록시; (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알콕시; 히드록시-(C₁₋₄)알킬; 히드록시-(C₂₋₄)알콕시; (C₁₋₄)알킬-술폰닐; 및 페닐로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 임의적 치환기를 나타내는, 구현예 1) 내지 6) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0116] 8) 또 다른 구현예는, 식 중, (R¹)_n 이 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; 히드록시; 및 히드록시-(C₁₋₄)알킬 (특히 메틸, 클로로, 히드록시, 및 히드록시메틸) 로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 임의적 치환기 (특히 1 개의 임의적 치환기) 를 나타내는, 구현예 1) 내지 6) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0117] 9) 또 다른 구현예는, 식 중, (R¹)_n 이 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; 할로젠; 히드록시; 및 히드록시-(C₁₋₄)알킬 (특히 메틸, 클로로, 히드록시 및 히드록시메틸) 로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 임의적 치환기 (특히 1 개의 임의적 치환기) 를 나타내는, 구현예 1) 내지 6) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0118] 10) 또 다른 구현예는, 하기와 같은, 구현예 1) 내지 3), 또는 6) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:
- [0119] A. (R¹)_n 은 부재이거나, 또는
- [0120] B. (R¹)_n 은 1 또는 2 개의 치환기를 나타내고; 여기서
- [0121] · 상기 치환기 중 하나는 고리 A 의 브릿지헤드 원자 중 하나에 대하여 메타 위치에 부착되고, 여기서 상기기와 같은 메타 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; 히드록시로 임의로 단일치환된 (C₃₋₆)시클로알킬; (C₁₋₃)알콕시-(C₁₋₄)알킬; (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알콕시; 히드록시-

(C₁₋₄)알킬; 히드록시-(C₂₋₄)알콕시; 히드록시; (C₁₋₄)알킬-술포닐; 페닐; (C₁₋₄)알킬로 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴; -CO-(C₁₋₄)알킬; -CO-(C₁₋₄)알콕시; -(CH₂)_q-NR⁶R⁷ (식 중, R⁶ 및 R⁷ 은 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₄)알킬을 나타내고; q 는 정수 0, 1 또는 2 를 나타냄); 및 -L-헤테로시클릴 (여기서, -L- 은 -O- 또는 -(CH₂)_r- (식 중, r 은 정수 0, 1 또는 2 를 나타냄) 을 나타내고; 헤테로시클릴은 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 모노시클릭 포화 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1 개의 치환기로 임의로 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 및

[0122] · 존재 하는 경우, 상기 치환기 중 다른 하나는, 고리 A 의 브릿지헤드 원자에 대하여 다른 메타 또는 오르토 위치에 부착되고, 여기서 상기 와 같은 메타 또는 오르토 위치에 있는 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; 할로젠; 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨; 또는

[0123] C. (R¹)_n 은 1 개의 치환기를 나타내고; 여기서 상기 치환기는 고리 A 의 브릿지헤드 원자 중 하나에 대하여 오르토 위치에 부착되고, 여기서 상기 오르토 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; 할로젠; 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0124] 11) 또 다른 구현예는, 하기와 같은, 구현예 1) 내지 3), 또는 6) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:

[0125] A. (R¹)_n 은 부재이거나, 또는

[0126] B. (R¹)_n 은 1 또는 2 개의 치환기를 나타내고; 여기서

[0127] · 상기 치환기 중 하나는 고리 A 의 브릿지헤드 원자 중 하나에 대하여 메타 위치에 부착되고, 여기서 상기 와 같은 메타 치환기는 (C₁₋₄)알킬; 메톡시; 트리플루오로메틸; 트리플루오로메톡시; 할로젠; 시아노; 히드록시로 임의로 단일치환된 시클로프로필; 메톡시-에톡시; 히드록시-(C₁₋₂)알킬; 히드록시-에톡시; 히드록시; 메틸-술포닐; 페닐; 트리아졸릴, 및 메틸로 임의로 치환된 옥사디아졸릴로부터 선택되는 5-원 헤테로아릴; -CO-메틸; -CO-메톡시; -(CH₂)_q-NR⁶R⁷ (식 중, R⁶ 및 R⁷ 은 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고; q 는 정수 0, 1 또는 2 를 나타냄); -O-(아제티딘-3-일); 및 -(CH₂)_r-헤테로시클릴 (여기서, r 은 정수 0, 1 또는 2 를 나타내고, 헤테로시클릴은 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐 및 테트라히드로피라닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 메틸, 메톡시 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1 개의 치환기로 임의로 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 및

[0128] · 존재하는 경우, 상기 치환기 중 다른 하나는 고리 A 의 브릿지헤드 원자 중 하나에 대하여 다른 메타 또는 오르토 위치에 부착되고, 여기서 상기 와 같은 메타 또는 오르토 위치에 있는 치환기는 메틸; 메톡시; 트리플루오로메틸; 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨; 또는

[0129] C. (R¹)_n 은 1 개의 치환기를 나타내고; 여기서 상기 치환기는 고리 A 의 브릿지헤드 원자 중 하나에 대하여 오르토 위치에 부착되고, 여기서 상기 오르토 치환기는 메틸; 메톡시; 트리플루오로메틸; 플루오로; 클로로; 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0130] 12) 또 다른 구현예는, 하기와 같은, 구현예 1) 내지 3), 또는 6) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:

[0131] A. (R¹)_n 은 부재이거나, 또는

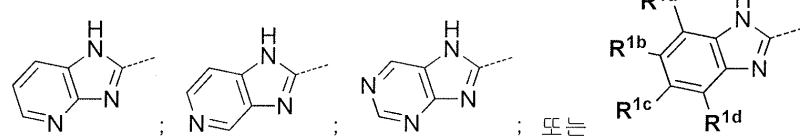
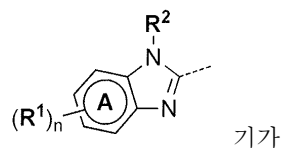
[0132] B. (R¹)_n 은 1 개의 치환기를 의미하고; 여기서 상기 치환기는 고리 A 의 브릿지헤드 원자 중 하나에 대하여 메타 위치에 부착되고; 여기서 상기 메타 치환기는 (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 히드록시로 임의로 단일치환된 (C₃₋₆)시클로알킬; (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알콕시; 히드록시-(C₁₋₄)알킬; 히드록시-(C₂₋₄)알콕시; (C₁₋₄)알킬로 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴; -(CH₂)_q-NR⁶R⁷ (식 중, R⁶ 및 R⁷ 은 독립적으로 수소 또는

(C₁₋₄)알킬을 나타내고; **q** 는 정수 0, 1 또는 2 를 나타냄); 및 **-L-**헤테로시클릴 (여기서, **-L-** 은 -O- 또는 -(CH₂)_r- (식 중, **r** 은 정수 0, 1 또는 2 를 나타냄) 을 나타내고; 헤테로시클릴은 독립적으로 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 모노시클릭 포화 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1 개의 치환기로 임의로 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

C. (R¹)_n 은 2 개의 할로젠 치환기를 나타내거나; 또는

D. (R¹)_n 은 1 개의 치환기를 나타내고; 여기서 상기 치환기는 고리 A 의 브릿지헤드 원자 중 하나에 대하여 오르토 위치에 부착되고, 여기서 상기 오르토 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; 할로젠; 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 선택됨.

13) 또 다른 구현예는,



를 나타내는, 구현예 1) 내지 3) 또는 6) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:

[식 중,

· R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d} 는 모두 수소를 나타내거나;

또는

· R^{1a} 및 R^{1d} 는 둘 모두 수소를 나타내고;

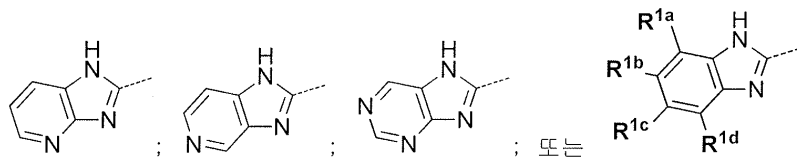
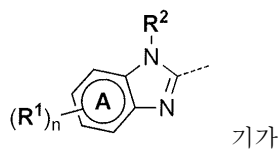
· R^{1b} 및 R^{1c} 중 하나는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; 히드록시로 임의로 단일치환된 (C₃₋₆)시클로알킬; (C₁₋₃)알콕시-(C₁₋₄)알킬; (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알콕시; 히드록시-(C₁₋₄)알킬; 히드록시-(C₂₋₄)알콕시; 히드록시; (C₁₋₄)알킬-술포닐; 페닐; (C₁₋₄)알킬로 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴; -CO-(C₁₋₄)알킬; -CO-(C₁₋₄)알콕시; -(CH₂)_q-NR⁶R⁷ (식 중, R⁶ 및 R⁷ 은 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₄)알킬을 나타내고; **q** 는 정수 0, 1 또는 2 를 나타냄); 및 **-L-**헤테로시클릴 (여기서, **-L-** 은 -O- 또는 -(CH₂)_r- (식 중, **r** 은 정수 0, 1 또는 2 를 나타냄) 을 나타내고; 헤테로시클릴은 독립적으로 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 모노시클릭 포화 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1 개의 치환기로 임의로 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

· R^{1b} 및 R^{1c} 중 다른 하나는 수소, (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

또는

· R^{1a} 및 R^{1d} 중 하나는 할로젠이고; 나머지 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d} 는 모두 수소를 나타냄].

14) 또 다른 구현예는,



[0150] 를 나타내는, 구현예 1) 내지 3), 또는 6) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:

[0151] [식 중,

[0152] · R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 모두 수소를 나타내거나;

[0153] 또는

[0154] · R^{1b} 및 R^{1c} 중 하나는 (C_{1-4})알킬; 메톡시; 트리플루오로메틸; 트리플루오로메톡시; 할로젠; 시아노; 히드록시로 임의로 단일치환된 시클로프로필; 메톡시-에톡시; 히드록시-(C_{1-2})알킬; 히드록시-에톡시; 히드록시; 메틸-술포닐; 페닐; 트리아졸릴, 및 메틸로 임의로 치환된 옥사디아졸릴로부터 선택되는 5-원 헤테로아릴; -CO-메틸; -CO-메톡시; $-(CH_2)_q-NR^6R^7$ (식 중, R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고; q 는 정수 0, 1 또는 2 를 나타냄); -O-(아제티딘-3-일); 및 $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴 (여기서, r 은 정수 0, 1 또는 2 를 나타내고, 헤테로시클릴은 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐 및 테트라히드로피라닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 메틸, 메톡시 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1 개의 치환기로 임의로 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0155] · 나머지 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 모두 수소를 나타내거나;

[0156] 또는

[0157] · R^{1b} 및 R^{1c} 중 하나는 메틸; 메톡시; 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0158] · R^{1a} 및 R^{1d} 중 하나, 또는 R^{1b} 및 R^{1c} 중 다른 하나는 메틸; 메톡시; 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0159] · 나머지 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 모두 수소를 나타내거나;

[0160] 또는

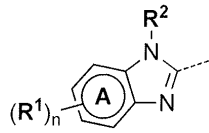
[0161] · R^{1a} 및 R^{1d} 중 하나는 메틸; 메톡시; 트리플루오로메틸; 할로젠 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 선택되고; 및

[0162] · 나머지 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 모두 수소를 나타냄].

[0163] 15) 또 다른 구현예는, 식 중, R^2 가 수소 또는 (C_{1-4})알킬을 나타내는, 구현예 1) 내지 14) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0164] 16) 또 다른 구현예는, 식 중, R^2 가 수소를 나타내는, 구현예 1) 내지 14) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

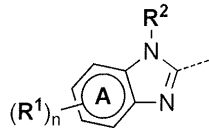
[0165] 17) 또 다른 구현예는, 식 중, 고리 A 가 벤젠, 피리딘 또는 피리미딘 고리로부터 선택되고,



[0166] 기가

[0167] 벤조이미다졸-2-일, 이미다조[4,5-b]피리딘-2-일, 이미다조[4,5-c]피리딘-2-일 또는 퓨린-8-일기를 나타내고; 여기서 상기 기는 독립적으로 비치환되거나, 명백하게 정의된 바와 같이 R^2 및/또는 $(R^1)_n$ 로 치환되는 (여기서, 하위 구현예에서, 이미다조[4,5-b]피리딘-2-일, 이미다조[4,5-c]피리딘-2-일 및 퓨린-8-일기는 특히 비치환됨), 구현예 1) 내지 3), 또는 6) 내지 15) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

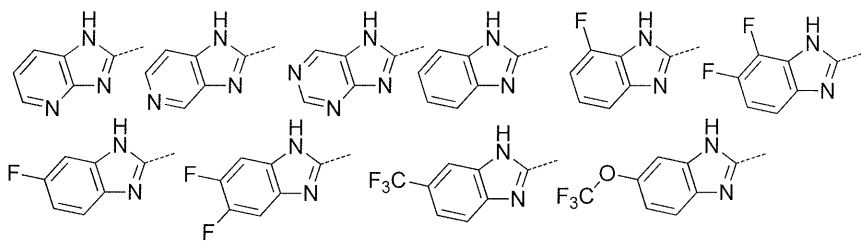
[0168] 18) 또 다른 구현예는,



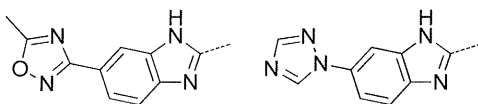
[0169] 기가

[0170] 하기 군 A, B, C 및 D 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택되는 기를 나타내는, 구현예 1) 내지 3), 또는 6) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:

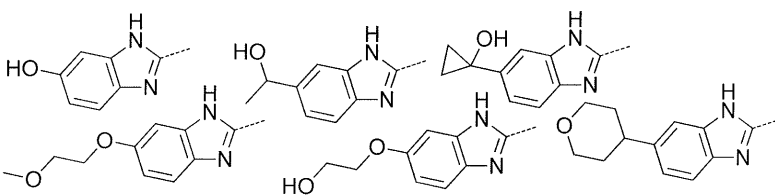
A.



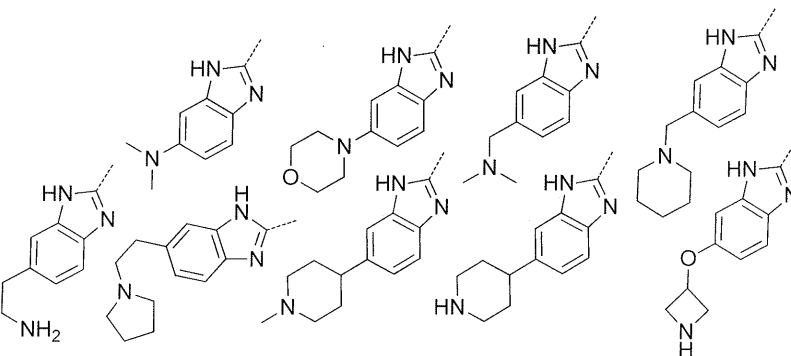
B.



C.



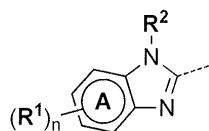
D.



[0171]

[0172] (여기서, 상기 열거된 벤조이미다졸, 이미다조[4,5-b]피리딘, 이미다조[4,5-c]피리딘 및 퓨린 부분은 호변이성 질체 형태로 존재할 수 있는 것으로 이해됨).

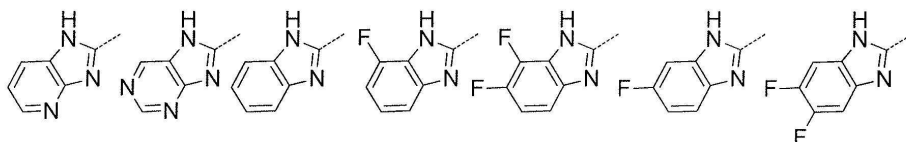
[0173] 19) 또 다른 구현에는,



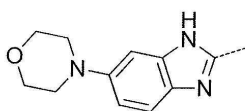
[0174] 기가

[0175] 하기 군 A, B 및 C 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택되는 기를 나타내는, 구현예 1) 내지 3), 또는 6) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:

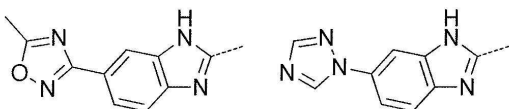
A.



B.



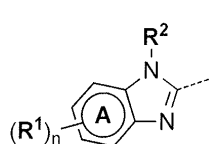
C.



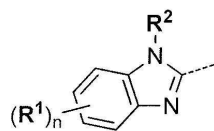
[0176]

[0177] (여기서, 상기 열거된 벤조이미다졸, 이미다조[4,5-b]피리딘 및 퓨린 부분은 호변이성질체 형태로 존재할 수 있는 것으로 이해됨).

[0178] 20) 또 다른 구현에는,



[0179] 기, 각각



[0179] 기, 각각

[0180] 벤조이미다졸-2-일, 4-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일, 5-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일, 4,5-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일, 5,6-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일, 5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일, 5,6-디클로로-1H-벤조이미다졸-2-일, 5-클로로-6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일, 5-클로로-6-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일, 5-클로로-4-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일, 5-클로로-6-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-2-일, 5-메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일, 7-메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일, 5,6-디메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일, 1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일, 4-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일, 5-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일, 5-에틸-1H-벤조이미다졸-2-일, 5-이소프로필-1H-벤조이미다졸-2-일, 5-tert.-부틸-1H-벤조이미다졸-2-일, 4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-2-일, 5-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-2-일, 5-트리플루오로메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일, 4-히드록시-1H-벤조이미다졸-2-일, 5-시아노-1H-벤조이미다졸-2-일, 5-메탄술포닐-1H-벤조이미다졸-2-일, 5-(2-히드록시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-일, 5-(2-메톡시-에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-일, 5-(히드록시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일 및 5-페닐-1H-벤조이미다졸-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 기인, 구현예 1) 내지 6) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0181] 21) 또 다른 구현에는, 식 중, R^3 이 수소, (C_{1-4}) 알킬, (C_{1-3}) 플루오로알킬; 할로젠; (C_{3-6}) 시클로알킬 (여기서, 임의로 1 개의 고리 탄소 원자는 산소에 의해 대체될 수 있음); 히드록시- (C_{1-4}) 알킬; 또는 페닐 (이는 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C_{1-4}) 알킬, (C_{1-4}) 알콕시, (C_{1-3}) 플루오로알킬, (C_{1-3}) 플루오로

알콕시, 할로젠 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨) (특히 비치환되거나, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₄)알콕시로 단일치환됨)) 을 나타내는, 구현예 1) 내지 20) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0182] 22) 또 다른 구현예는, 식 중, R^3 이 수소, (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₃)플루오로알킬; 할로젠; 또는 (C₃₋₆)시클로알킬 (여기서, 임의로 1 개의 고리 탄소 원자는 산소에 의해 대체될 수 있음) 을 나타내는, 구현예 1) 내지 20) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0183] 23) 또 다른 구현예는, 식 중, R^3 이 수소, 메틸, 에틸, 클로로, 브로모, 페닐, 2-메틸-페닐, 2-메톡시-페닐, 1-히드록시에틸, 이소프로필, 트리플루오로메틸, 시클로프로필 또는 옥세탄-3-일 (특히 수소 또는 트리플루오로메틸) 을 나타내는, 구현예 1) 내지 20) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0184] 24) 또 다른 구현예는, 식 중, R^3 이 트리플루오로메틸을 나타내는, 구현예 1) 내지 20) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0185] 25) 또 다른 구현예는, 식 중, R^4 및 $R^{4'}$ 가 독립적으로 수소, (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₃)알콕시-(C₁₋₄)알킬; $R^{12}R^{13}N-(CH_2)-$ (식 중, R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 (C₁₋₃)알킬을 나타냄) 을 나타내거나; 또는 R^4 및 $R^{4'}$ 가 함께 에틸렌 브릿지를 형성하는, 구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0186] 26) 또 다른 구현예는, 하기와 같은, 구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:

[0187] 식 중,

[0188] · X 는 CH, 또는 (특히) N 을 나타내고; p 는 정수 1 또는 2 를 나타내고 (특히 p 는 1 임); R^4 및 $R^{4'}$ 는 둘 모두 수소를 나타내거나; 또는

[0189] · X 는 N 을 나타내고; p 는 정수 1 을 나타내고; R^4 및 $R^{4'}$ 는 둘 모두 (C₁₋₄)알킬을 나타내거나; 또는

[0190] · X 는 N 을 나타내고; p 는 정수 1 또는 2 를 나타내고 (특히 p 는 1 임); R^4 는 수소를 나타내고; $R^{4'}$ 는 (C₁₋₃)알콕시-(C₁₋₄)알킬을 나타내고; $R^{12}R^{13}N-(CH_2)-$ (식 중, R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 (C₁₋₃)알킬; 또는 (특히) (C₁₋₄)알킬을 나타내거나; 또는

[0191] · X 는 N 을 나타내고; p 는 정수 1 을 나타내고; R^4 및 $R^{4'}$ 는 함께 에틸렌 브릿지를 형성함.

[0192] 27) 또 다른 구현예는, 하기와 같은, 구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:

[0193] 식 중, p 는 정수 1 을 나타내고; 및

[0194] · X 는 CH, 또는 (특히) N 을 나타내고; R^4 및 $R^{4'}$ 는 둘 모두 수소를 나타내거나; 또는

[0195] · X 는 N 을 나타내고; R^4 및 $R^{4'}$ 는 둘 모두 메틸을 나타내거나; 또는

[0196] · X 는 N 을 나타내고; R^4 는 수소를 나타내고; $R^{4'}$ 는 메틸을 나타냄.

[0197] 28) 또 다른 구현예는, 하기와 같은, 구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:

[0198] 식 중, p 는 정수 1 을 나타내고; 및

[0199] · R^4 및 $R^{4'}$ 는 둘 모두 수소를 나타내거나; 또는

[0200] · R^4 는 수소를 나타내고; $R^{4'}$ 는 메틸을 나타내고; 여기서 $R^{4'}$ 에 부착된 탄소 원자는 바람직하게는 절대 (R)-배치로 부착됨.

[0201] 29) 또 다른 구현예는, 하기와 같은, 구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:

[0202] 식 중, p 는 정수 1 을 나타내고; 및

- [0203] · R^4 는 수소를 나타내고; $R^{4'}$ 는 메틸을 나타내고; 여기서 $R^{4'}$ 에 부착된 탄소 원자는 바람직하게는 절대 (*R*)-배치로 부착됨.
- [0204] 30) 또 다른 구현에는, 하기와 같은, 구현예 1), 2), 또는 4) 내지 29) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:
- [0205] 식 중,
- [0206] · R^5 는 아틸을 나타내고, 여기서 상기 아틸은 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C_{1-4})알킬; (C_{1-4})알콕시; (C_{1-3})플루오로알킬; (C_{1-3})플루오로알콕시; 할로겐; 시아노; (C_{1-3})알콕시-(C_{1-4})알킬; (C_{1-3})알콕시-(C_{2-4})알콕시; 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0207] · R^5 는 5- 내지 10-원 헤테로아틸을 나타내고, 여기서 상기 헤테로아틸은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C_{1-4})알킬; (C_{1-4})알콕시; (C_{1-3})플루오로알킬; (C_{1-3})플루오로알콕시; 할로겐; 시아노; (C_{1-3})알콕시-(C_{1-4})알킬; (C_{1-3})알콕시-(C_{2-4})알콕시; 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0208] · R^5 는 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고 (특히 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환됨), 여기서 치환기는 (C_{1-4})알킬, (C_{1-4})알콕시, 할로겐 및 옥소로부터 독립적으로 선택됨.
- [0209] 31) 또 다른 구현에는, 하기와 같은, 구현예 1), 2), 또는 4) 내지 29) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:
- [0210] 식 중,
- [0211] · R^5 는 5- 내지 10-원 헤테로아틸을 나타내고, 여기서 상기 헤테로아틸은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C_{1-4})알킬; (C_{1-4})알콕시; (C_{1-3})플루오로알킬; (C_{1-3})플루오로알콕시; 할로겐; 시아노; (C_{1-3})알콕시-(C_{1-4})알킬; (C_{1-3})알콕시-(C_{2-4})알콕시; 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0212] · R^5 는 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 비방향족 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고 (특히 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환됨), 여기서 치환기는 (C_{1-4})알킬, (C_{1-4})알콕시, 할로겐 및 옥소로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0213] · R^5 는 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 방향족 탄소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C_{1-4})알킬, (C_{1-4})알콕시, 할로겐 및 옥소로부터 독립적으로 선택됨.
- [0214] 32) 또 다른 구현에는, 하기와 같은, 구현예 1), 2), 또는 4) 내지 29) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:
- [0215] 식 중,
- [0216] · R^5 는 5- 내지 10-원 헤테로아틸을 나타내고, 여기서 상기 헤테로아틸은 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C_{1-4})알킬; (C_{1-4})알콕시; (C_{1-3})플루오로알킬; 할로겐; 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0217] · R^5 는 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 비방향족 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로시클릴 기는 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고 (특히 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환됨), 여기서 치환기는 (C_{1-4})알킬, (C_{1-4})알콕

시, 할로젠 및 옥소로부터 독립적으로 선택됨 (특히 비치환되거나, (C_{1-4}) 알킬 또는 옥소로 단일치환됨).

[0218] 33) 또 다른 구현에는, 하기와 같은, 구현예 1), 2), 또는 4) 내지 29) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:

[0219] 식 중,

[0220] R^5 는 5- 또는 9-원 헤테로아릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1 내지 3 개의 헤테로원자 (여기서 상기 헤테로원자 중 하나는 질소이고, 존재하는 경우, 나머지 헤테로원자는 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택됨) 를 함유하는 5-원 모노시클릭 또는 9-원 바이시클릭 방향족 고리이고; 여기서 상기 헤테로아릴은 상기 질소 원자에서 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로아릴은 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-4}) 알콕시; (C_{1-3}) 플루오로알킬; 할로젠; 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0221] R^5 는 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 방향족 고리에 대하여 알파 위치에 있는 비방향족 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고 (특히 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환됨), 여기서 치환기는 (C_{1-4}) 알킬, (C_{1-4}) 알콕시, 할로젠 및 옥소로부터 독립적으로 선택됨 (특히 비치환되거나, (C_{1-4}) 알킬 또는 옥소로 단일치환됨).

[0222] 34) 또 다른 구현에는, 하기와 같은, 구현예 1), 2), 또는 6) 내지 29) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:

[0223] 식 중,

[0224] R^5 는 아릴을 나타내고, 여기서 상기 아릴은 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-4}) 알콕시; (C_{1-3}) 플루오로알킬; (C_{1-3}) 플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{2-4}) 알콕시; 히드록시; 히드록시- (C_{1-4}) 알킬; 5-원 헤테로아릴; 및 헤테로시클릴 (여기서 헤테로시클릴은 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5- 내지 7-원 모노시클릭 포화 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 자유 원자가를 갖는 질소 상에서 (C_{1-4}) 알킬로 임의로 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0225] R^5 는 5- 또는 6-원 헤테로아릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로아릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-4}) 알콕시; (C_{1-3}) 플루오로알킬; (C_{1-3}) 플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{2-4}) 알콕시; 히드록시; $-CO-(C_{1-4})$ 알콕시; 히드록시- (C_{1-4}) 알킬; $-(C_{1-3})$ 알킬렌- $NR^{10}R^{11}$ (식 중, R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 (C_{1-3}) 알킬을 나타냄); 페닐; 및 헤테로시클릴 (여기서 헤테로시클릴은 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5- 내지 7-원 모노시클릭 포화 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 자유 원자가를 갖는 질소 상에서 (C_{1-4}) 알킬로 임의로 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0226] R^5 는 9- 또는 10-원 헤테로아릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로아릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-4}) 알콕시; (C_{1-3}) 플루오로알킬; (C_{1-3}) 플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{2-4}) 알콕시; 히드록시; 및 히드록시- (C_{1-4}) 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0227] R^5 는 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 1 개의 질소 원자 및 임의로 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리에 융합된 페닐 또는 6-원 헤테로아릴 고리 (특히 페닐 또는 피리딘 고리) 로 이루어지고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 상기 비방향족 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-4}) 알콕시; (C_{1-3}) 플루오로알킬; (C_{1-3}) 플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{1-4}) 알킬; (C_{1-3}) 알콕시- (C_{2-4}) 알콕시; 히드록시; 및 히드록시- (C_{1-4}) 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

4)알킬, (C₁₋₄)알콕시, 할로젠 및 옥소로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0228] · R⁵는 9-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리에 융합된 피라졸 또는 이미다졸 고리로 이루어지고; 여기서 상기 헤테로시클릴기는 상기 피라졸 또는 이미다졸 고리의 방향족 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0229] · R⁵는 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 산소, 황 및 질소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리에 융합된 페닐 또는 6-원 헤테로아릴 고리 (특히 페닐 또는 피리딘 고리) 로 이루어지고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 방향족 탄소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, 할로젠 및 옥소로부터 독립적으로 선택됨.

[0230] 35) 또 다른 구현에는, 하기와 같은, 구현예 1), 2), 또는 6) 내지 29) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:

[0231] 식 중,

[0232] · R⁵는 5-원 헤테로아릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로아릴은 1 내지 3 개의 질소 원자를 함유하고; 여기서 상기 헤테로아릴은 상기 질소 원자 중 하나에서 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로아릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C₁₋₃)알콕시-(C₁₋₄)알킬; (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알콕시; 히드록시; -CO-(C₁₋₄)알콕시; 히드록시-(C₁₋₄)알킬; -(C₁₋₃)알킬렌-NR¹⁰R¹¹ (식 중, R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 (C₁₋₃)알킬을 나타냄); 페닐; 및 헤테로시클릴 (여기서 헤테로시클릴은 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5- 내지 7-원 모노시클릭 포화 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 자유 원자가를 갖는 질소 상에서 (C₁₋₄)알킬로 임의로 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0233] · R⁵는 5- 또는 6-원 헤테로아릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로아릴은 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하고; 여기서 상기 헤테로아릴은 고리 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로아릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; 할로젠; 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0234] · R⁵는 9- 또는 10-원 헤테로아릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로아릴은 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하고; 여기서 상기 헤테로아릴은 고리 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로아릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0235] · R⁵는 9-원 헤테로아릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로아릴은 1 내지 3 개의 질소 원자를 함유하는 바이시클릭 방향족 고리이고, 여기서 상기 헤테로아릴은 상기 질소 원자 중 하나에서 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로아릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C₁₋₃)알콕시-(C₁₋₄)알킬; (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알콕시; 히드록시; 및 히드록시-(C₁₋₄)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0236] · R⁵는 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 1 개의 질소 원자 및 임의로 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 추가의 헤테로원자를 함유하는

5- 또는 6-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리에 융합된 페닐 또는 6-원 헤테로아릴 고리 (특히 페닐 또는 피리딘 고리) 로 이루어지고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 상기 비방향족 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, 할로젠 및 옥소로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0237] · R⁵ 는 9-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리에 융합된 피라졸 또는 이미다졸 고리로 이루어지고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 상기 피라졸 또는 이미다졸 고리의 방향족 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택됨.

[0238] 36) 또 다른 구현에는, 하기와 같은, 구현예 1) 내지 29) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:

[0239] 식 중,

[0240] · R⁵ 는 피라졸릴 및 트리아졸릴로부터 선택되는 5-원 헤테로아릴이고; 여기서 상기 헤테로아릴은 방향족 질소 원자 중 하나에서 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로아릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 메틸; 트리플루오로메틸; 할로젠; -CH₂-N(CH₃)₂; 페닐; 및 질소 상에서 메틸로 임의로 치환된 피페리딘-4-일 [특히 메틸, 할로젠 및 트리플루오로메틸] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0241] · R⁵ 는 인다졸릴, 피롤로피리디닐, 인돌릴, 이미다조피리디닐, 벤조이미다졸릴 및 이미다조피리다지닐로부터 선택되는 9-원 헤테로아릴이고; 여기서 상기 헤테로아릴은 방향족 질소 원자 중 하나에서 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로아릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 메틸; 메톡시; 트리플루오로메틸; 할로젠; 시아노; 및 히드록시-메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; [특히 상기와 같은 9-원 헤테로아릴은 비치환됨]; 또는

[0242] · R⁵ 는 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 1 개의 질소 원자 및 임의로 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 5-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리에 융합된 페닐 또는 피리딘 고리로 이루어지고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 상기 비방향족 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 단일-, 이중- 또는 삼중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, 할로젠 및 옥소로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0243] · R⁵ 는 9-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리에 융합된 피라졸 또는 이미다졸 고리로 이루어지고; 여기서 상기 헤테로시클릴은 상기 피라졸 또는 이미다졸 고리의 방향족 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되고; 여기서 상기 헤테로시클릴기는 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택됨.

[0244] 37) 또 다른 구현에는, 식 중, R⁵ 가 5- 내지 10-원 헤테로아릴을 나타내는 경우, 상기 헤테로아릴이 피라졸릴, 트리아졸릴, 인다졸릴, 피롤로피리디닐, 인돌릴, 이미다조피리디닐, 벤조이미다졸릴 및 이미다조피리다지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 헤테로아릴은 비치환되거나, 명백하게 정의된 바와 같이 치환되는 (특히 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; 할로젠; 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨), 구현예 1) 내지 36) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0245] 38) 또 다른 구현에는, 식 중, R⁵ 가 5- 내지 10-원 헤테로아릴을 나타내는 경우, 상기 헤테로아릴이 피라졸릴 (특히 피라졸-1-일), 트리아졸릴 (특히 [1,2,4]-트리아졸-1-일, [1,2,3]-트리아졸-1-일, [1,2,3]-트리아졸-2-일), 옥사디아졸릴 (특히 [1,3,4]옥사디아졸-3-일), 인다졸릴 (특히 인다졸-1-일, 인다졸-3-일), 피롤로피리디닐 (특히 피롤로[2,3-c]피리딘-1-일, 피롤로[2,3-b]피리딘-1-일), 인돌릴 (특히 인돌-1-일, 1H-인돌-3-일, 1H-인돌-4-일), 이미다조피리디닐 (특히 이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 이미다조[4,5-c]피리딘-3-일, 이미다조

[4,5-b]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일), 벤조이미다졸릴 (특히 벤조이미다졸-1-일, 벤조이미다졸-2-일), 이미다조피리다지닐 (특히 이미다조[1,2-b]피리다진-2-일), 피라졸로피리디닐 (특히 피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일, 피라졸로[3,4-b]피리딘-2-일), 피롤로피라지닐 (특히 피롤로[2,3-b]피라진-5-일) 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또한, 상기 용어는 티아졸릴 (특히 티아졸-4-일, 티아졸-5-일), 피리디닐 (특히 피리딘-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-4-일), 벤조티오펜릴 (특히 벤조[b]티오펜-3-일), 벤조푸라닐 (특히 벤조푸란-3-일), 벤조이속사졸릴 (특히 벤조[d]이속사졸-3-일), 퀴놀리닐 (특히 퀴놀린-7-일, 퀴놀린-8-일) 및 퀴녹살리닐 (특히 퀴녹살린-6-일) 을 의미하고; 여기서 상기 헤테로아릴은 비치환되거나, 명백하게 정의된 바와 같이 치환되는 (특히 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; 할로젠; 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨), 구현예 1) 내지 36) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0246] 39) 또 다른 구현예는, 식 중, R⁵ 가 5- 내지 10-원 헤테로아릴을 나타내는 경우, 상기 헤테로아릴이 하기 군 A, B, C 및 D 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택되는, 구현예 1) 내지 36) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:

[0247] A. 3-메틸-피라졸-1-일, 3,5-디메틸-피라졸-1-일, 3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일, 3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일, 인다졸-1-일, 피롤로[2,3-c]피리딘-1-일, 피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 6-클로로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 7-클로로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일, 3-클로로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 2-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 3-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 6-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 6-메톡시-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 인돌-1-일, 5-플루오로-인돌-1-일, 6-플루오로-인돌-1-일, 7-플루오로-인돌-1-일, 4-클로로-인돌-1-일, 2-메틸-인돌-1-일, 7-메틸-인돌-1-일, 3-시아노-인돌-1-일, 7-시아노-인돌-1-일, 5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일, 5,6-디클로로-인돌-1-일, 4-메톡시-인돌-1-일, 5-클로로-6-메톡시-인돌-1-일, 6-트리플루오로메틸-인돌-1-일, 이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 이미다조[4,5-c]피리딘-3-일, 이미다조[4,5-b]피리딘-3-일, 피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일, 피라졸로[3,4-b]피리딘-2-일, 3-클로로-피롤로[2,3-b]피라진-5-일, 벤조이미다졸-1-일, 2-메틸-벤조이미다졸-1-일, 2-트리플루오로메틸-벤조이미다졸-1-일;

[0248] B. 피라졸-1-일, 4-클로로-피라졸-1-일, 5-메틸-피라졸-1-일, 4-메틸-피라졸-1-일, 3-메톡시카르보닐-피라졸-1-일, 4-디메틸아미노메틸-3-메틸-피라졸-1-일, 4-디메틸아미노메틸-3,5-디메틸-피라졸-1-일, 3-페닐-피라졸-1-일, 5-페닐-피라졸-1-일, 4-피페리딘-4-일-피라졸-1-일, 4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피라졸-1-일, [1,2,4]트리아졸-1-일, 3-브로모-[1,2,4]트리아졸-1-일, 3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일, 5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일, 3-디메틸아미노메틸-5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일, [1,2,3]트리아졸-2-일, 4-페닐-[1,2,3]트리아졸-1-일, 2-히드록시메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일;

[0249] C. 5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-3-일, 5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-3-일, 2-메틸-피리딘-5-일, 2,6-디메틸-피리딘-4-일, 4,6-디메틸-피리딘-2-일;

[0250] D. 2-메틸-티아졸-4-일, 2,4-디메틸-티아졸-5-일, 1H-인다졸-3-일, 인돌-3-일, 인돌-4-일, 5-클로로-1H-인돌-3-일, 5-플루오로-1H-인돌-3-일, 1-메틸-1H-인돌-3-일, 5-메톡시-1H-인돌-3-일, 5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일, 피리딘-3-일, 6-메톡시-벤조푸란-3-일, 벤조[b]티오펜-3-일, 5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일, 벤조[d]이속사졸-3-일, 5-메톡시-벤조[d]이속사졸-3-일, 5-메틸-벤조[d]이속사졸-3-일, 퀴녹살린-6-일, 퀴놀린-7-일, 퀴놀린-8-일, 2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 6-클로로-이미다조[1,2-b]피리다진-2-일.

[0251] 40) 또 다른 구현예는, 식 중, R⁵ 가 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내는 경우, 상기 헤테로시클릴이 1,3-디히드로인돌-1-일, 1,3-디히드로-벤조이미다졸-1-일, 3H-벤조옥사졸-3-일, 3,4-디히드로-1H-퀴놀린-1-일, 3,4-디히드로-4H-벤조[1,4]옥사진-4-일 및 1,3-디히드로-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 헤테로아릴은 비치환되거나, 명백하게 정의된 바와 같이 치환되는 [특히 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, 할로젠 및 옥소로부터 독립적으로 선택됨 (특히 비치환되거나, 단일- 또는 이중치환되고, 여기서 치환기는 (C₁₋₄)알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택되고; 여기서, 존재하는 경우, 옥소 치환기는 분자의 나머지에 부착된 질소에 대하여 알파 위치에 존재함)], 구현예 1) 내지 39) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0252] 41) 또 다른 구현예는, 식 중, R⁵ 가 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내는 경우, 상기 헤테로시클릴이 1,3-디히드로인돌-1-일, 1,3-디히드로-벤조이미다졸-1-일, 3H-벤조옥사졸-3-일, 3,4-디히드

로-1H-퀴놀린-1-일, 3,4-디히드로-4H-벤조[1,4]옥사진-4-일 및 1,3-디히드로-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 헤테로아릴은 비치환되거나, 명백하게 정의된 바와 같이 치환되는 [특히 비치환되거나, 분자의 나머지에 부착된 질소에 대하여 알파 위치에 있는 옥소로 단일치환되거나, 또는 이중치환됨 (여기서 하나의 치환기는 분자의 나머지에 부착된 질소에 대하여 알파 위치에 있는 옥소이고, 나머지 치환기는 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시 및 할로젠 (특히 (C₁₋₄)알킬) 으로부터 선택됨], 구현예 1) 내지 39) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0253] 42) 또 다른 구현예는, 식 중, R⁵ 가 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내는 경우, 상기 헤테로시클릴이 3H-벤조옥사졸-2-온-3-일, 2,3-디히드로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 1,3-디히드로-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온-3-일, 1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온-1-일, 3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온-1-일, 2,3-디히드로-인돌-1-일, 1,3-디히드로-인돌-2-온-1-일, 2,3-디히드로-벤조[1,4]옥사진-4-일, 4H-벤조[1,4]옥사진-3-온-4-일, 3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일, 3,4-디히드로-1H-퀴놀린-2-온-1-일, 2,3-디히드로-1H-퀴놀린-4-온-1-일, 2,3-디히드로-벤조푸란-5-일 및 4H-벤조[1,4]옥사진-3-온-6-일로 이루어진 군으로부터 선택되는, 구현예 1) 내지 39) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0254] 43) 또 다른 구현예는, 식 중, R⁵ 가 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내는 경우, 상기 헤테로시클릴이 1,3-디히드로인돌-1-일, 1,3-디히드로-벤조이미다졸-1-일, 3H-벤조옥사졸-3-일, 3,4-디히드로-1H-퀴놀린-1-일, 3,4-디히드로-4H-벤조[1,4]옥사진-4-일, 1,3-디히드로-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일, 4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일, 4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일, 4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일 및 4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 헤테로아릴은 비치환되거나, 명백하게 정의된 바와 같이 치환되는 [특히 비치환되거나, 분자의 나머지에 부착된 질소에 대하여 알파 위치에 있는 옥소로 단일치환되거나, 또는 이중치환됨 (여기서, 하나의 치환기는 분자의 나머지에 부착된 질소에 대하여 알파 위치에 있는 옥소이고, 나머지 치환기는 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시 및 할로젠 (특히 (C₁₋₄)알킬) 으로부터 선택됨], 구현예 1) 내지 39) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

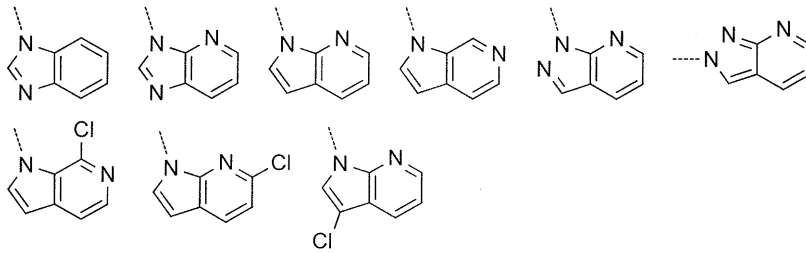
[0255] 44) 또 다른 구현예는, 식 중, R⁵ 가 9- 또는 10-원 부분 방향족 바이시클릭 헤테로시클릴을 나타내는 경우, 상기 헤테로시클릴이 하기 군 A 및 B 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택되는, 구현예 1) 내지 39) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:

[0256] A. 3H-벤조옥사졸-2-온-3-일, 2,3-디히드로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 1,3-디히드로-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온-3-일, 1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온-1-일, 3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온-1-일, 2,3-디히드로-인돌-1-일, 1,3-디히드로-인돌-2-온-1-일, 2,3-디히드로-벤조[1,4]옥사진-4-일, 4H-벤조[1,4]옥사진-3-온-4-일, 3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일, 3,4-디히드로-1H-퀴놀린-2-온-1-일, 2,3-디히드로-1H-퀴놀린-4-온-1-일, 2,3-디히드로-벤조푸란-5-일, 4H-벤조[1,4]옥사진-3-온-6-일;

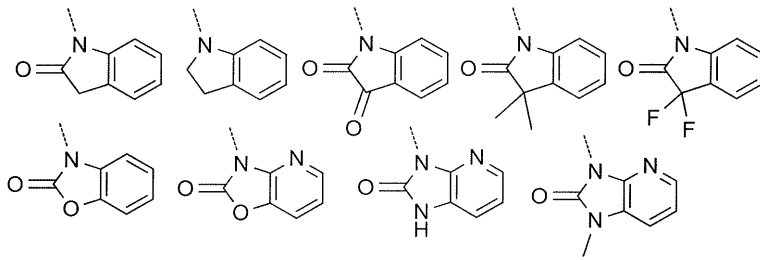
[0257] B. 5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일, 5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일, 5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일 및 5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 2-옥소-3H-옥사졸로[4,5-b]피리딘-3-일, 4-플루오로-2-옥소-3H-벤조옥사졸-3-일, 2,3-디옥소-1H-인돌-1-일, 4-메틸-2-옥소-3H-벤조옥사졸-3-일, 3,3-디플루오로-2-옥소-1,3-디히드로-인돌-1-일, 3,3-디메틸-2-옥소-1,3-디히드로-인돌-1-일.

[0258] 45) 또 다른 구현예는, 식 중, R⁵ 가 하기 군 A, B, C 및 D 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택되는 기를 나타내는, 구현예 1) 내지 29) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:

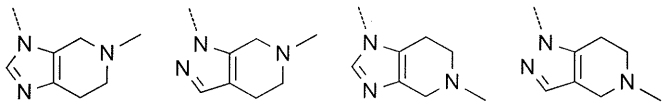
A.



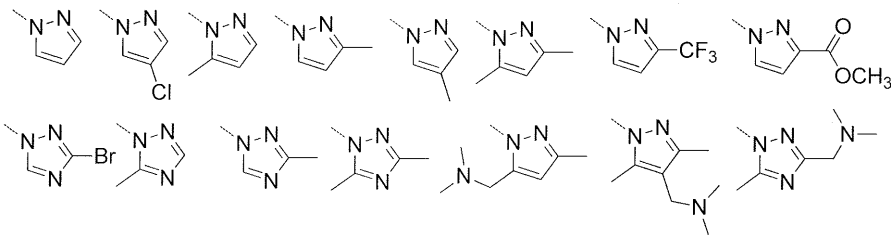
B.



C.



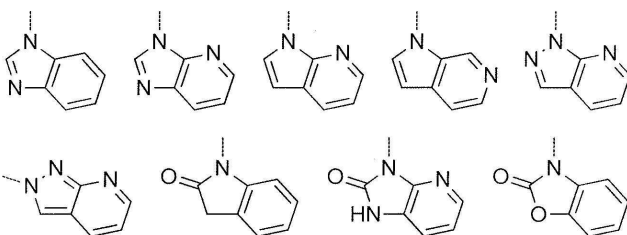
D.



[0259]

[0260]

46) 또 다른 구현예는, 식 중, R^5 가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 기를 나타내는, 구현예 1) 내지 29) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다:



[0261]

[0262]

(여기서, 각각의 상기 기 (및 이들 중, 특히 헤테로아릴기) 는 클로로로 임의로 단일치환될 수 있음).

[0263]

47) 따라서, 본 발명은 구현예 1) 에 정의된 바와 같은 화학식 (I) 의 화합물, 구현예 2) 에 정의된 바와 같은 화학식 (II) 의 화합물, 구현예 3) 에 정의된 바와 같은 화학식 (III) 의 화합물, 구현예 4) 에 정의된 바와 같은 화학식 (IV) 의 화합물; 구현예 5) 에 정의된 바와 같은 화학식 (V) 의 화합물, 및 이의 각각의 종속의 고려 하에서, 구현예 6) 내지 46) 중 어느 하나의 특징에 의해 추가로 한정되는 상기와 같은 화합물; 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 특히 CXCR3 수용체의 기능장애 또는 CXCR3 을 통해 신호를 전달하는 리간드의 기능장애와 관련된 장애, 예컨대 특히 자가면역 장애, 염증성 질환, 감염성 질환, 이식 거부반응, 섬유증, 신경퇴행성 장애 및 암의 치료에서의 약제로서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다. 따라서, 특히, 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V) 의 화합물과 관련된 하기 구현예가 가능하고, 의도되며, 여기서 개별화된 형태로 구체적인

로 개시된다:

1, 6+1, 13+1, 13+6+1, 16+1, 16+6+1, 16+13+1, 16+13+6+1, 17+1, 17+6+1, 17+13+1, 17+13+6+1, 17+16+1, 17+16+6+1, 17+16+13+1, 17+16+13+6+1, 18+1, 18+6+1, 28+1, 28+6+1, 28+13+1, 28+13+6+1, 28+16+1, 28+16+6+1, 28+16+13+1, 28+16+13+6+1, 28+17+1, 28+17+6+1, 28+17+13+1, 28+17+13+6+1, 28+17+16+1, 28+17+16+6+1, 28+17+16+13+1, 28+17+16+13+6+1, 28+18+1, 28+18+6+1, 35+1, 35+6+1, 35+13+1, 35+13+6+1, 35+16+1, 35+16+6+1, 35+16+13+1, 35+16+13+6+1, 35+17+1, 35+17+6+1, 35+17+13+1, 35+17+13+6+1, 35+17+16+1, 35+17+16+6+1, 35+17+16+13+1, 35+17+16+13+6+1, 35+18+1, 35+18+6+1, 35+28+1, 35+28+6+1, 35+28+13+1, 35+28+13+6+1, 35+28+16+1, 35+28+16+6+1, 35+28+16+13+1, 35+28+16+13+6+1, 35+28+17+1, 35+28+17+6+1, 35+28+17+13+1, 35+28+17+13+6+1, 35+28+17+16+1, 35+28+17+16+6+1, 35+28+17+16+13+1, 35+28+17+16+13+6+1, 35+28+18+1, 35+28+18+6+1, 39+1, 39+6+1, 39+13+1, 39+13+6+1, 39+16+1, 39+16+6+1, 39+16+13+1, 39+16+13+6+1, 39+17+1, 39+17+6+1, 39+17+13+1, 39+17+13+6+1, 39+17+16+1, 39+17+16+6+1, 39+17+16+13+1, 39+17+16+13+6+1, 39+18+1, 39+18+6+1, 39+28+1, 39+28+6+1, 39+28+13+1, 39+28+13+6+1, 39+28+16+1, 39+28+16+6+1, 39+28+16+13+1, 39+28+16+13+6+1, 39+28+17+1, 39+28+17+6+1, 39+28+17+13+1, 39+28+17+13+6+1, 39+28+17+16+1, 39+28+17+16+6+1, 39+28+17+16+13+1, 39+28+17+16+13+6+1, 39+28+18+1, 39+28+18+6+1, 39+35+1, 39+35+6+1, 39+35+13+1, 39+35+13+6+1, 39+35+16+1, 39+35+16+6+1, 39+35+16+13+1, 39+35+16+13+6+1, 39+35+17+1, 39+35+17+6+1, 39+35+17+13+1, 39+35+17+13+6+1, 39+35+17+16+1, 39+35+17+16+6+1, 39+35+17+16+13+1, 39+35+17+16+13+6+1, 39+35+18+1, 39+35+18+6+1, 39+35+28+1, 39+35+28+6+1, 39+35+28+13+1, 39+35+28+13+6+1, 39+35+28+16+1, 39+35+28+16+6+1, 39+35+28+16+13+1, 39+35+28+16+13+6+1, 39+35+28+17+1, 39+35+28+17+6+1, 39+35+28+17+13+1, 39+35+28+17+13+6+1, 39+35+28+17+16+1, 39+35+28+17+16+6+1, 39+35+28+17+16+13+1, 39+35+28+17+16+13+6+1, 39+35+28+18+1, 39+35+28+18+6+1, 44+1, 44+6+1, 44+13+1, 44+13+6+1, 44+16+1, 44+16+6+1, 44+16+13+1, 44+16+13+6+1, 44+17+1, 44+17+6+1, 44+17+13+1, 44+17+13+6+1, 44+17+16+1, 44+17+16+6+1, 44+17+16+13+1, 44+17+16+13+6+1, 44+18+1, 44+18+6+1, 44+28+1, 44+28+6+1, 44+28+13+1, 44+28+13+6+1, 44+28+16+1, 44+28+16+6+1, 44+28+16+13+1, 44+28+16+13+6+1, 44+28+17+1, 44+28+17+6+1, 44+28+17+13+1, 44+28+17+13+6+1, 44+28+17+16+1,

[0264]

44+28+17+16+6+1, 44+28+17+16+13+1, 44+28+17+16+13+6+1, 44+28+18+1,
 44+28+18+6+1, 44+35+1, 44+35+6+1, 44+35+13+1, 44+35+13+6+1, 44+35+16+1,
 44+35+16+6+1, 44+35+16+13+1, 44+35+16+13+6+1, 44+35+17+1, 44+35+17+6+1,
 44+35+17+13+1, 44+35+17+13+6+1, 44+35+17+16+1, 44+35+17+16+6+1,
 44+35+17+16+13+1, 44+35+17+16+13+6+1, 44+35+18+1, 44+35+18+6+1,
 44+35+28+1, 44+35+28+6+1, 44+35+28+13+1, 44+35+28+13+6+1, 44+35+28+16+1,
 44+35+28+16+6+1, 44+35+28+16+13+1, 44+35+28+16+13+6+1, 44+35+28+17+1,
 44+35+28+17+6+1, 44+35+28+17+13+1, 44+35+28+17+13+6+1, 44+35+28+17+16+1,
 44+35+28+17+16+6+1, 44+35+28+17+16+13+1, 44+35+28+17+16+13+6+1,
 44+35+28+18+1, 44+35+28+18+6+1, 44+39+1, 44+39+6+1, 44+39+13+1,
 44+39+13+6+1, 44+39+16+1, 44+39+16+6+1, 44+39+16+13+1, 44+39+16+13+6+1,
 44+39+17+1, 44+39+17+6+1, 44+39+17+13+1, 44+39+17+13+6+1, 44+39+17+16+1,
 44+39+17+16+6+1, 44+39+17+16+13+1, 44+39+17+16+13+6+1, 44+39+18+1,
 44+39+18+6+1, 44+39+28+1, 44+39+28+6+1, 44+39+28+13+1, 44+39+28+13+6+1,
 44+39+28+16+1, 44+39+28+16+6+1, 44+39+28+16+13+1, 44+39+28+16+13+6+1,
 44+39+28+17+1, 44+39+28+17+6+1, 44+39+28+17+13+1, 44+39+28+17+13+6+1,
 44+39+28+17+16+1, 44+39+28+17+16+6+1, 44+39+28+17+16+13+1,
 44+39+28+17+16+13+6+1, 44+39+28+18+1, 44+39+28+18+6+1, 44+39+35+1,
 44+39+35+6+1, 44+39+35+13+1, 44+39+35+13+6+1, 44+39+35+16+1,
 44+39+35+16+6+1, 44+39+35+16+13+1, 44+39+35+16+13+6+1, 44+39+35+17+1,
 44+39+35+17+6+1, 44+39+35+17+13+1, 44+39+35+17+13+6+1, 44+39+35+17+16+1,
 44+39+35+17+16+6+1, 44+39+35+17+16+13+1, 44+39+35+17+16+13+6+1,
 44+39+35+18+1, 44+39+35+18+6+1, 44+39+35+28+1, 44+39+35+28+6+1,
 44+39+35+28+13+1, 44+39+35+28+13+6+1, 44+39+35+28+16+1,
 44+39+35+28+16+6+1, 44+39+35+28+16+13+1, 44+39+35+28+16+13+6+1,
 44+39+35+28+17+1, 44+39+35+28+17+6+1, 44+39+35+28+17+13+1,
 44+39+35+28+17+13+6+1, 44+39+35+28+17+16+1, 44+39+35+28+17+16+6+1,
 44+39+35+28+17+16+13+1, 44+39+35+28+17+16+13+6+1, 44+39+35+28+18+1,
 44+39+35+28+18+6+1, 45+1, 45+6+1, 45+13+1, 45+13+6+1, 45+16+1, 45+16+6+1,
 45+16+13+1, 45+16+13+6+1, 45+17+1, 45+17+6+1, 45+17+13+1, 45+17+13+6+1,
 45+17+16+1, 45+17+16+6+1, 45+17+16+13+1, 45+17+16+13+6+1, 45+18+1,
 45+18+6+1, 45+28+1, 45+28+6+1, 45+28+13+1, 45+28+13+6+1, 45+28+16+1,
 45+28+16+6+1, 45+28+16+13+1, 45+28+16+13+6+1, 45+28+17+1, 45+28+17+6+1,

[0265]

45+28+17+13+1, 45+28+17+13+6+1, 45+28+17+16+1, 45+28+17+16+6+1,
45+28+17+16+13+1, 45+28+17+16+13+6+1, 45+28+18+1, 45+28+18+6+1;

2, 13+2, 16+2, 16+13+2, 17+2, 17+13+2, 17+16+2, 17+16+13+2, 18+2, 35+2,
35+13+2, 35+16+2, 35+16+13+2, 35+17+2, 35+17+13+2, 35+17+16+2,
35+17+16+13+2, 35+18+2, 36+2, 36+13+2, 36+16+2, 36+16+13+2, 36+17+2,
36+17+13+2, 36+17+16+2, 36+17+16+13+2, 36+18+2, 39+2, 39+13+2, 39+16+2,
39+16+13+2, 39+17+2, 39+17+13+2, 39+17+16+2, 39+17+16+13+2, 39+18+2,
39+35+2, 39+35+13+2, 39+35+16+2, 39+35+16+13+2, 39+35+17+2, 39+35+17+13+2,
39+35+17+16+2, 39+35+17+16+13+2, 39+35+18+2, 39+36+2, 39+36+13+2,
39+36+16+2, 39+36+16+13+2, 39+36+17+2, 39+36+17+13+2, 39+36+17+16+2,
39+36+17+16+13+2, 39+36+18+2, 44+2, 44+13+2, 44+16+2, 44+16+13+2, 44+17+2,
44+17+13+2, 44+17+16+2, 44+17+16+13+2, 44+18+2, 44+35+2, 44+35+13+2,
44+35+16+2, 44+35+16+13+2, 44+35+17+2, 44+35+17+13+2, 44+35+17+16+2,
44+35+17+16+13+2, 44+35+18+2, 44+36+2, 44+36+13+2, 44+36+16+2,
44+36+16+13+2, 44+36+17+2, 44+36+17+13+2, 44+36+17+16+2,
44+36+17+16+13+2, 44+36+18+2, 44+39+2, 44+39+13+2, 44+39+16+2,
44+39+16+13+2, 44+39+17+2, 44+39+17+13+2, 44+39+17+16+2,
44+39+17+16+13+2, 44+39+18+2, 44+39+35+2, 44+39+35+13+2, 44+39+35+16+2,
44+39+35+16+13+2, 44+39+35+17+2, 44+39+35+17+13+2, 44+39+35+17+16+2,
44+39+35+17+16+13+2, 44+39+35+18+2, 44+39+36+2, 44+39+36+13+2,
44+39+36+16+2, 44+39+36+16+13+2, 44+39+36+17+2, 44+39+36+17+13+2,
44+39+36+17+16+2, 44+39+36+17+16+13+2, 44+39+36+18+2, 45+2, 45+13+2,
45+16+2, 45+16+13+2, 45+17+2, 45+17+13+2, 45+17+16+2, 45+17+16+13+2,
45+18+2;

3, 18+3, 24+3, 24+18+3, 28+3, 28+18+3, 28+24+3, 28+24+18+3, 45+3, 45+18+3,
45+24+3, 45+24+18+3, 45+28+3, 45+28+18+3, 45+28+24+3, 45+28+24+18+3;

4, 6+4, 7+4, 7+6+4, 16+7+4, 16+7+6+4, 20+4, 20+6+4, 24+16+7+4, 24+16+7+6+4,
24+20+4, 24+20+6+4, 26+6+4, 26+16+7+4, 26+16+7+6+4, 26+20+4, 26+20+6+4,
26+24+16+7+4, 26+24+16+7+6+4, 26+24+20+4, 26+24+20+6+4, 32+4, 32+6+4,
32+7+4, 32+7+6+4, 32+16+7+4, 32+16+7+6+4, 32+20+4, 32+20+6+4, 32+24+16+7+4,
32+24+16+7+6+4, 32+24+20+4, 32+24+20+6+4, 32+26+6+4, 32+26+16+7+4,
32+26+16+7+6+4, 32+26+20+4, 32+26+20+6+4, 32+26+24+16+7+4,

[0266]

32+26+24+16+7+6+4, 32+26+24+20+4, 32+26+24+20+6+4, 37+32+4, 37+32+6+4,
 37+32+7+4, 37+32+7+6+4, 37+32+16+7+4, 37+32+16+7+6+4, 37+32+20+4,
 37+32+20+6+4, 37+32+24+16+7+4, 37+32+24+16+7+6+4, 37+32+24+20+4,
 37+32+24+20+6+4, 37+32+26+6+4, 37+32+26+16+7+4, 37+32+26+16+7+6+4,
 37+32+26+20+4, 37+32+26+20+6+4, 37+32+26+24+16+7+4,
 37+32+26+24+16+7+6+4, 37+32+26+24+20+4, 37+32+26+24+20+6+4, 42+32+4,
 42+32+6+4, 42+32+7+4, 42+32+7+6+4, 42+32+16+7+4, 42+32+16+7+6+4,
 42+32+20+4, 42+32+20+6+4, 42+32+24+16+7+4, 42+32+24+16+7+6+4,
 42+32+24+20+4, 42+32+24+20+6+4, 42+32+26+6+4, 42+32+26+16+7+4,
 42+32+26+16+7+6+4, 42+32+26+20+4, 42+32+26+20+6+4, 42+32+26+24+16+7+4,
 42+32+26+24+16+7+6+4, 42+32+26+24+20+4, 42+32+26+24+20+6+4, 42+37+32+4,
 42+37+32+6+4, 42+37+32+7+4, 42+37+32+7+6+4, 42+37+32+16+7+4,
 42+37+32+16+7+6+4, 42+37+32+20+4, 42+37+32+20+6+4, 42+37+32+24+16+7+4,
 42+37+32+24+16+7+6+4, 42+37+32+24+20+4, 42+37+32+24+20+6+4,
 42+37+32+26+6+4, 42+37+32+26+16+7+4, 42+37+32+26+16+7+6+4,
 42+37+32+26+20+4, 42+37+32+26+20+6+4, 42+37+32+26+24+16+7+4,
 42+37+32+26+24+16+7+6+4, 42+37+32+26+24+20+4, 42+37+32+26+24+20+6+4,
 46+4, 46+6+4, 46+7+4, 46+7+6+4, 46+16+7+4, 46+16+7+6+4, 46+20+4, 46+20+6+4,
 46+24+16+7+4, 46+24+16+7+6+4, 46+24+20+4, 46+24+20+6+4, 46+26+6+4,
 46+26+16+7+4, 46+26+16+7+6+4, 46+26+20+4, 46+26+20+6+4, 46+26+24+16+7+4,
 46+26+24+16+7+6+4, 46+26+24+20+4, 46+26+24+20+6+4;

5, 20+5, 46+5, 46+20+5.

[0267]

[0268]

상기 목록에서, 숫자는 상기 제시된 번호에 따른 구현예를 의미하고, 여기서 "+" 는 또 다른 구현예에 대한 종속을 나타낸다. 상이한 개별화된 구현예는 콤마 (,) 에 의해 구별된다. 다시 말해서, 예를 들어 "45+18+1" 은 구현예 1) 에 종속하는, 구현예 18) 에 종속하는, 구현예 45) 를 의미하고, 즉 구현예 "45+18+1" 은, 구현예 18) 및 45) 의 특징에 의해 추가로 한정된 구현예 1) 의 화합물에 해당한다.

[0269]

48) 구현예 1) 에 따른 화학식 (I) 의 화합물의 예는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0270]

2-벤조이미다졸-1-일-1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-에탄온;

[0271]

1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(2-메틸-벤조이미다졸-1-일)-에탄온;

[0272]

1-(2-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온;

[0273]

1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-인돌-1-일-에탄온;

[0274]

1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일)-에탄온;

[0275]

1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-피라졸-1-일)-에탄온;

[0276]

1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(2-메틸-티아졸-4-일)-에탄온;

[0277]

1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(6-클로로-이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-에탄온;

[0278]

1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-에탄온;

[0279]

1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온;

[0280]

1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(2,4-디메틸-티아졸-5-일)-에탄온;

[0281]

1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(5-메톡시-벤조[d]이소사졸-3-일)-에탄온;

- [0282] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3,5-디메틸-피라졸-1-일)-에탄온;
- [0283] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0284] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온;
- [0285] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온;
- [0286] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0287] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-에틸-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온;
- [0288] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메톡시메틸-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온;
- [0289] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메톡시메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0290] 1-{(R)-4-[4-(4-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온;
- [0291] 1-{(R)-2-메틸-4-[4-(4-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온;
- [0292] 1-{(R)-4-[4-(6-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온;
- [0293] 1-{(R)-4-[4-(6-tert-부틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온;
- [0294] 1-{(R)-4-[4-(5-메탄술폰닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온;
- [0295] 1-{(R)-4-[4-(5-클로로-6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온;
- [0296] 1-{(R)-4-[4-(5-클로로-6-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온;
- [0297] 1-{(R)-4-[4-(4,5-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온;
- [0298] 1-(2-{4-[4-(4-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온;
- [0299] 1-(2-{4-[4-(7-메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온;
- [0300] 1-메틸-3-(2-{4-[4-(5-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온;
- [0301] 1-메틸-3-(2-옥소-2-{4-[4-(5-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-에틸)-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온;
- [0302] 1-(2-{4-[4-(5-메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온;
- [0303] 1-(2-{4-[4-(6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온;

- [0304] 1-(2-{4-[4-(5,6-디클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온;
- [0305] 1-(2-{4-[4-(5,6-디메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온;
- [0306] 1-(2-{4-[4-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온;
- [0307] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-브로모-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온;
- [0308] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-에틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온;
- [0309] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온;
- [0310] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-페닐-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온;
- [0311] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-클로로-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온;
- [0312] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-(1-히드록시-에틸)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온;
- [0313] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-[1,4]디아제판-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온;
- [0314] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-[1,4]디아제판-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0315] 1-{(S)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온;
- [0316] 1-{(S)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0317] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0318] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-에틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0319] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-이소프로필-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0320] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0321] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(4-메톡시-인돌-1-일)-에탄온;
- [0322] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(5,6-디클로로-인돌-1-일)-에탄온;
- [0323] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(6-트리플루오로메틸-인돌-1-일)-에탄온;
- [0324] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(5-플루오로-인돌-1-일)-에탄온;
- [0325] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(6-플루오로-인돌-1-일)-에탄온;
- [0326] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(7-메틸-인돌-1-일)-에탄온;
- [0327] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(2-메틸-인돌-1-일)-에탄온;
- [0328] 1-(2-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-1H-인돌-3-카르보니트릴;
- [0329] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(4-클로로-인돌-1-일)-에탄온;
- [0330] 1-(2-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-1H-인돌-7-카르보니트릴;
- [0331] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(5-클로로-6-메톡시-인돌-1-일)-에탄온;
- [0332] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일)-에탄온;

- [0333] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(2-트리플루오로메틸-벤조이미다졸-1-일)-에탄온;
- [0334] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(6-클로로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-에탄온;
- [0335] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(2-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-에탄온;
- [0336] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-에탄온;
- [0337] 1-(2-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-1,3-디히드로-인돌-2-온;
- [0338] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(6-메톡시-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-에탄온;
- [0339] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(6-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-에탄온;
- [0340] 3-(2-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온;
- [0341] 1-((2S,6R)-4-[4-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2,6-디메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0342] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-시클로프로필-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0343] 1-메틸-3-(2-옥소-2-{4-[4-(6-트리플루오로메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-에틸)-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온;
- [0344] 2-(5-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-벤조이미다졸-1-일)-아세틸]-피페라진-1-일}-티아졸-4-일)-1H-벤조이미다졸-5-카르보니트릴;
- [0345] 1-(2-{4-[4-(6-히드록시메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온;
- [0346] 1-(2-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3,4-디히드로-1H-퀴놀린-2-온;
- [0347] 4-(2-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- [0348] 1-((1S*,5R*)-3-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-3,8-디아자-바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0349] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-브로모-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0350] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-o-톨릴-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0351] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-(2-메톡시-페닐)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0352] 1-((R)-4-[4-(6-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0353] 3-(2-((R)-4-[4-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸)-3H-벤조옥사졸-2-온;
- [0354] 2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-((R)-2-메틸-4-[4-(5-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-에탄온;
- [0355] 1-((R)-4-[4-(5-tert-부틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0356] 1-((R)-4-[4-(5-클로로-6-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-

b]피리딘-3-일-에탄온;

[0357] 2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-{(R)-4-[4-(6-이소프로필-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-에탄온;

[0358] 1-{(R)-4-[4-(5-클로로-6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;

[0359] 1-{(R)-4-[4-(4,5-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;

[0360] 1-{(R)-4-[4-(5,6-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;

[0361] 2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-{(R)-2-메틸-4-[4-(5-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-에탄온;

[0362] 1-{(R)-4-[4-(5-클로로-6-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;

[0363] 1-{(R)-4-[4-(5-클로로-4-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;

[0364] 2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-{(R)-2-메틸-4-[4-(4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-에탄온;

[0365] 1-{(R)-4-[4-(5-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;

[0366] 1-{(R)-4-[4-(4-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;

[0367] 2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-{(R)-2-메틸-4-[4-(1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-에탄온;

[0368] 1-{(R)-4-[4-(6-에틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;

[0369] 2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-{(R)-2-메틸-4-[4-(6-페닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-에탄온;

[0370] 1-[2-(4-{4-[5-(2-히드록시-에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸]-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온;

[0371] 1-[2-(4-{4-[5-(2-메톡시-에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸]-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온;

[0372] 1-(2-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-1,3-디히드로-인돌-2-온;

[0373] 3-(2-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온;

[0374] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-에탄온;

[0375] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(2,3-디히드로-벤조[1,4]옥사진-4-일)-에탄온;

[0376] 1-(2-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-2,3-디히드로-1H-퀴놀린-4-온;

[0377] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(7-플루오로-인돌-1-일)-에탄온;

[0378] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-인다졸-1-일-에탄온;

- [0379] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-피리딘-3-일-에탄온;
- [0380] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-에탄온;
- [0381] 1-(2-{4-[4-(4-히드록시-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온; 및
- [0382] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥세탄-3-일-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온.
- [0383] 49) 상기 열거된 화합물 이외에, 구현예 1)에 따른 화학식 (I)의 화합물의 추가에는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0384] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-에틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0385] 1-{(R)-4-[4-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0386] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-(2-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0387] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-m-톨릴-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0388] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-p-톨릴-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0389] 1-(2-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3,3-디메틸-1,3-디히드로-인돌-2-온;
- [0390] 3-(2-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-4-메틸-3H-벤조옥사졸-2-온;
- [0391] 3-(2-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-4-플루오로-3H-벤조옥사졸-2-온;
- [0392] 1-{(R)-4-[4-(5,6-디메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0393] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(2-히드록시메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-에탄온;
- [0394] 1-{(R)-4-[4-(6-히드록시메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0395] 1-{(R)-4-[4-(5,6-디메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0396] 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0397] 3-{4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-[(R)-3-메틸-4-(2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-아세틸)-피페라진-1-일]-티아졸-2-일}-프로피온산;
- [0398] 3-(2-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3H-옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-온;
- [0399] 4-(2-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-4H-옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-온;
- [0400] 1-{(R)-4-[4-(6-시클로프로필-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;

- [0401] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(4-페닐-[1,2,3]트리아졸-1-일)-에탄온;
- [0402] 1-{(R)-4-[4-(6-히드록시메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0403] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-에탄온;
- [0404] 1-(2-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-1H-인돌-2,3-디온;
- [0405] 2-벤조이미다졸-1-일-1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-에탄온;
- [0406] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-피라졸-1-일-에탄온;
- [0407] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-피라졸-1-일)-에탄온;
- [0408] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(4-클로로-피라졸-1-일)-에탄온;
- [0409] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-메틸-피라졸-1-일)-에탄온;
- [0410] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(3-페닐-피라졸-1-일)-에탄온;
- [0411] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온;
- [0412] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-에탄온;
- [0413] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(3-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-에탄온;
- [0414] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-히드록시메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0415] 1-{(R)-4-[4-(5-아세틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0416] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-퀴놀린-8-일-에탄온;
- [0417] 1-((R)-4-[4-[5-(1-히드록시-에틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0418] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(4-페닐-[1,2,3]트리아졸-1-일)-에탄온;
- [0419] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-디메틸아미노메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0420] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-피라졸로[3,4-b]피리딘-2-일-에탄온;
- [0421] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(2-피라졸-1-일-페닐)-에탄온;
- [0422] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-페닐-피라

졸-1-일)-에탄온;

- [0423] 1-(2-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸)-3,3-디플루오로-1,3-디히드로-인돌-2-온;
- [0424] 2-{5-[(R)-4-(2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-아세틸)-3-메틸-피페라진-1-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-일}-1H-벤조이미다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르;
- [0425] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일-에탄온;
- [0426] 2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-((R)-4-[4-[5-(2-메톡시-에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-에탄온;
- [0427] 1-((R)-4-[4-[5-(2-히드록시-에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0428] 1-((R)-4-[4-[5-(1-히드록시-시클로프로필)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0429] 1-(2-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸)-3,3-디플루오로-1,3-디히드로-인돌-2-온;
- [0430] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(3-브로모-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온;
- [0431] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(4-메틸-피라졸-1-일)-에탄온;
- [0432] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(3,5-디메틸-피라졸-1-일)-에탄온;
- [0433] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일)-에탄온;
- [0434] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-[1,2,4]트리아졸-1-일-에탄온;
- [0435] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-에탄온;
- [0436] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-에탄온;
- [0437] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-에탄온;
- [0438] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-에탄온;
- [0439] 1-(2-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸)-1H-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르;
- [0440] 1-((R)-2-메틸-4-[4-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온;
- [0441] 1-((R)-4-[4-(6-디메틸아미노-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온;
- [0442] 2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-((R)-4-[4-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-에탄온;
- [0443] 1-((R)-2-메틸-4-[4-(1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-2-피라졸

-1-일-에탄온;

- [0444] 1-((R)-4-{4-[1-(2-메톡시-에틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-2-메틸-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온;
- [0445] 2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-((R)-4-[4-(3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-에탄온;
- [0446] 2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-((R)-2-메틸-4-[4-(9H-퓨린-8-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-에탄온;
- [0447] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(6-메틸-피리딘-3-일)-에탄온;
- [0448] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-에탄온;
- [0449] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-에탄온;
- [0450] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(4-디메틸아미노메틸-3-메틸-피라졸-1-일)-에탄온;
- [0451] 1-((R)-2-메틸-4-[4-(6-피페리딘-1-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온;
- [0452] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온;
- [0453] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온;
- [0454] 1-((R)-4-[4-(6-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온;
- [0455] 1-((R)-4-{4-[6-(3-메톡시-피롤리딘-1-일메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-2-메틸-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온;
- [0456] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(4,6-디메틸-피리딘-2-일)-에탄온;
- [0457] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-디메틸아미노메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;
- [0458] 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-{4-[6-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-에탄온;
- [0459] 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-{4-[6-(테트라히드로-피란-4-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-에탄온;
- [0460] 1-((R)-4-{4-[5-(2-아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온;
- [0461] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(4-피페리딘-4-일-피라졸-1-일)-에탄온;
- [0462] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피라졸-1-일]-에탄온;
- [0463] 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일)-에탄온;
- [0464] 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-{4-[6-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-

2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-에탄온;

[0465] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일)-에탄온;

[0466] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-에탄온;

[0467] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(1,4,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일)-에탄온;

[0468] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-디메틸아미노메틸-피페라진-1-일}-2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온;

[0469] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(4-디메틸아미노메틸-3,5-디메틸-피라졸-1-일)-에탄온;

[0470] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-디메틸아미노메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온;

[0471] 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(3-디메틸아미노메틸-5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온;

[0472] 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-{(R)-2-메틸-4-[4-(5-트리플루오로메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-에탄온;

[0473] 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-{(R)-2-메틸-4-[4-(6-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-에탄온;

[0474] 1-((R)-4-[4-[6-(아제티딘-3-일옥시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온;

[0475] 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-{(R)-2-메틸-4-[4-(6-피페리딘-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-에탄온;

[0476] 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-{(R)-2-메틸-4-[4-(6-[1,2,4]트리아졸-1-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-에탄온;

[0477] 1-[2-(5-{(R)-4-[2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세틸]-3-메틸-피페라진-1-일}-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-피롤리딘-2-온;

[0478] 1-{(S)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온;

[0479] 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-[4-[6-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-에탄온;

[0480] 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-{(R)-4-[4-(4-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-에탄온;

[0481] 1-{(R)-4-[4-(4,5-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온; 및

[0482] 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-{(R)-2-메틸-4-[2-트리플루오로메틸-4-(4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-에탄온.

[0483] 화합물, 염, 약학적 조성물, 질환 등에 대하여 복수의 형태가 사용된 경우, 이는 또한 단일 화합물, 염, 질환 등을 의미하는 것으로 의도된다.

[0484] 구현예 1) 내지 49) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화학식 (I) 의 화합물에 대한 임의의 언급은 또한 적절하고 편리한 것으로서, 상기와 같은 화합물의 염 (및 특히 약학적으로 허용가능한 염) 을 의미하는 것으로 이해된다.

- [0485] 용어 "약학적으로 허용가능한 염" 은 비독성, 무기 또는 유기 산 및/또는 염기 부가 염을 의미한다. ["Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217] 을 참조할 수 있다.
- [0486] 본 발명은 또한 동위원소 라벨된, 특히 ^2H (듀테륨) 라벨된 화학식 (I) 의 화합물을 포함하고, 상기 화합물은 하나 이상의 원자가 각각 동일한 원자 번호를 갖지만, 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량과는 상이한 원자 질량을 갖는 원자로 대체된 것을 제외하고는, 화학식 (I) 의 화합물과 동일하다. 동위원소 라벨된, 특히 ^2H (듀테륨) 라벨된 화학식 (I) 의 화합물 및 이의 염은 본 발명의 범위에 속한다. 수소의 더 무거운 동위원소인 ^2H (듀테륨) 로의 치환은 보다 큰 대사 안정성을 유도하여, 예컨대 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여 요구량을 야기할 수 있거나, 또는 시토크롬 P450 효소의 감소된 억제를 유도하여, 예컨대 개선된 안전성 프로파일을 야기할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 화학식 (I) 의 화합물은 동위원소 라벨되지 않거나, 또는 단지 하나 이상의 듀테륨 원자로만 라벨된다. 하위 구현예에서, 화학식 (I) 의 화합물은 전혀 동위원소 라벨되지 않는다. 동위원소 라벨된 화학식 (I) 의 화합물은 적합한 시약 또는 출발 물질의 적절한 동위원소 변형을 사용하여, 하기 기재되는 방법과 유사하게 제조될 수 있다.
- [0487] 용어 "내지" 가 수치 범위를 기재하는데 사용되는 경우, 지시된 범위의 양 끝점은 명백하게 범위 내에 포함되는 것으로 이해된다. 예를 들어: 온도 범위가 40℃ 내지 80℃ 로 기재되는 경우, 이는 양 끝점 40℃ 및 80℃ 가 범위에 포함된다는 것을 의미하고; 또는 변수가 1 내지 4 의 정수로 정의되는 경우, 이는 변수가 정수 1, 2, 3 또는 4 라는 것을 의미한다.
- [0488] 나아가, 본 원에 사용된 바, 용어 "실온" 은 약 25℃ 의 온도를 의미한다.
- [0489] 온도에 관하여 사용되지 않는 한, 수치 "X" 앞에 놓인 용어 "약" 은, 본 출원에서 X - (X 의 10%) 내지 X + (X 의 10%) 의 간격, 및 바람직하게는 X - (X 의 5%) 내지 X + (X 의 5%) 의 간격을 의미한다. 온도의 특정 한 경우, 온도 "Y" 앞에 놓인 용어 "약" 은, 본 출원에서 온도 (Y - 10℃) 내지 (Y + 10℃), 및 바람직하게는 (Y - 5℃) 내지 (Y + 5℃) 의 간격을 의미한다.
- [0490] 구현예 1) 내지 49) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화학식 (I) 의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 예컨대 장내 (예컨대, 특히 경구) 또는 비경구 투여 (국소 적용 또는 흡입 포함) 를 위한 약학적 조성물의 형태로, 약제로서 사용될 수 있다.
- [0491] 약학적 조성물의 제조는 당업자에게 친숙할 수 있는 방식으로 (예를 들어, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins] 참조), 상기 기재된 화학식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 임의로 기타 치료적으로 유용한 물질과의 조합으로, 적합한, 비독성, 불활성, 치료적으로 상용가능한 고체 또는 액체 담체 물질, 및 요구되는 경우, 통상의 약학적 보조제와 함께 생약 투여 형태로 제공함으로써, 달성될 수 있다.
- [0492] 본 발명은 또한 구현예 1) 내지 49) 중 어느 하나에 따른 화학식 (I) 의 화합물의 약학적 활성량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 본원에 언급된 질환 또는 장애의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0493] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 상기 투여량은 1일 1 mg 내지 1000 mg, 특히 1일 5 mg 내지 500 mg, 더욱 특히 1일 25 mg 내지 400 mg, 특히 1일 50 mg 내지 200 mg 으로 이루어진다.
- [0494] 의심의 여지를 없애기 위하여, 화합물이 특정한 질환의 예방 또는 치료에 유용한 것으로서 기재되는 경우, 상기 와 같은 화합물은 마찬가지로 상기 질환의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 사용하는데 적합하다.
- [0495] 본 발명의 또 다른 측면은 환자에서의 상기 언급된 바와 같은 질환 또는 장애의 예방 또는 치료 방법으로서, 구현예 1) 내지 49) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화학식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 약학적 활성량을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0496] 구현예 1) 내지 49) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화학식 (I) 에 따른 화합물 [및 특히 구현예 24) 에 정의된 특징을 포함하는 화합물] 은 CXCR3 수용체의 기능장애 또는 CXCR3 를 통해 신호를 전달하는 리간드의 기능장애와 관련된 장애의 예방 또는 치료에 유용하다.
- [0497] CXCR3 수용체 또는 이의 리간드의 기능장애와 관련된 상기와 같은 장애는 인간 CXCR3 수용체의 조절자가 요구되는 질환 또는 장애이다. 상기 언급된 장애는 특히 자가면역 장애, 염증성 질환, 감염성 질환, 이식 거부반

응, 섬유증, 신경퇴행성 장애 및 암을 포함하는 것으로 정의될 수 있다.

[0498] 자가면역 장애는 류마티스성 관절염 (RA); 다발성 경화증 (MS); 염증성 장 질환 (IBD; 크론병 및 궤양성 대장염 포함); 전신 홍반성 루푸스 (SLE); 건선; 건선성 관절염; 루푸스 신염; 간질성 방광염; 복강 질환; 항인지질 증후군; 하시모토 (Hashimoto) 갑상선염과 같은 갑상선염; 림프구성 갑상선염; 중증 근무력증; 제 1 형 당뇨병; 포도막염; 상공막염; 공막염; 카와사키 (Kawasaki) 질환, 포도막망막염; 후측 포도막염; 베체트 (Behcet) 질환 관련 포도막염; 포도막수막염 증후군; 알레르기성 뇌척수염; 비염, 결막염, 피부염과 같은 아토피성 질환; 및 류마티스성 열 및 감염 후 사구체신염을 포함하는 감염 후 자가면역 질환을 포함하는 것으로 정의될 수 있다.

하위 구현예에서, 자가면역 장애에는 류마티스성 관절염 (RA); 다발성 경화증 (MS); 크론병 및 궤양성 대장염을 포함하는 염증성 장 질환; 전신 홍반성 루푸스 (SLE); 루푸스 신염; 간질성 방광염; 복강 질환; 및 제 1 형 당뇨병이 포함된다.

[0499] 염증성 질환은 천식; COPD, 죽상동맥경화증; 심근염; 건성안 질환; 염증성 근병증; 유육종증; 특히 유육종증 관련 폐동맥 고혈압; 및 비만을 포함하는 것으로 정의될 수 있다.

[0500] 감염성 질환은 각종 감염원에 의해 매개되는 질환 및 이로부터 유래된 합병증; 예컨대 말라리아, 뇌 말라리아, 한센병, 결핵, 인플루엔자, 톡소플라즈마 원충, 탕기열, B 및 C 형 간염, 단순 포진, 리슈마니아 (leishmania), 클라미디아 트라코마티스 (chlamydia trachomatis), 라임병, 웨스트 나일 바이러스를 포함하는 것으로 정의될 수 있다.

[0501] 이식 거부반응은 신장, 간, 심장, 폐, 췌장, 각막 및 피부와 같은 이식된 기관의 거부반응; 줄기 세포 이식에 의해 야기된 이식편-대-숙주 (graft-versus-host) 질환; 및 만성 동종이식편 맥관병을 포함하는 것으로 정의될 수 있다.

[0502] 섬유증은 간경화증, 특발성 폐 섬유증, 신장 섬유증, 심내막근 섬유증, 전신성 경피증 및 관절섬유증을 포함하는 것으로 정의될 수 있다.

[0503] 신경퇴행성 장애는 신경퇴행 및 신경세포사를 포함하는 병태, 예컨대 다발성 경화증 (재발성 경감 다발성 경화증 및 진행성 다발성 경화증 포함), 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴 무도병, HIV 관련 치매, 프리온 매개 신경퇴행, 뇌전증, 뇌졸중, 뇌 허혈, 뇌성마비, 시신경척수염, 임상적 독립 증후군, 알퍼스병, 루게릭병 (ALS), 노인성 치매, 루이소체를 갖는 치매, 레트 (Rett) 증후군, 척수 외상, 외상성 뇌손상, 삼차 신경병증, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증, Guillain-Barre 증후군, 설인신경통, 경도 인지력 감퇴, 인지력 감퇴, 척수성 근위축 및 뇌 말라리아를 포함하는 것으로 정의될 수 있다.

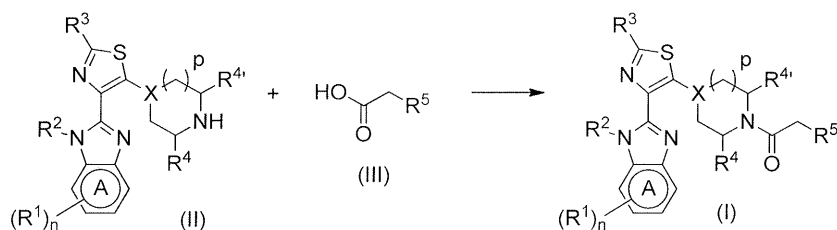
[0504] 암은 모든 종류의 암, 예컨대 대장암, 직장암, 유방암, 폐암, 비(非)소세포폐암, 전립선암, 식도암, 위암, 간암, 담도암, 비장암, 신장암, 방광암, 자궁암, 난소암, 자궁경부암, 고환암, 갑상선암, 췌장암, 뇌종양, 혈액종양, 호염기성 선종, 프로락틴종, 고프로락틴혈증, 선종, 자궁내막암, 결장암; 만성 림프구성 백혈병 (CLL); 및 특히 상기 암들의 전이성 확장을 포함하는 것으로 정의될 수 있다.

[0505] **화학식 (I)의 화합물의 제조**

[0506] 본 발명의 추가적인 측면은 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법이다. 본 발명의 화학식 (I)에 따른 화합물은 상업적으로 이용가능하거나 널리 공지된 출발 물질로부터, 실험부에 기재된 방법에 따라, 유사한 방법에 의해; 또는 하기 요약된 일반적인 순서 (여기서, 고리 A, X, $(R^1)_n$, R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , m, n, 및 p는 화학식 (I)에 대하여 정의된 바와 같음)에 따라 제조될 수 있다. 여기서 사용된 기타 약어는 명백하게 정의되어 있거나, 실험부에 정의된 바와 같다. 일부 경우에, 일반기 $(R^1)_n$, R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$ 및 R^5 는 하기 반응식에 예시된 조합체와 상용가능하지 않을 수 있기 때문에, 보호기 (PG)의 사용이 요구될 수 있다. 보호기의 사용은 당업계에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, ["Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999] 참조). 상기 논의에 있어서, 상기와 같은 보호기는 필요에 따라 준비된다고 추정될 수 있다. 수득된 화합물은 또한 그 자체가 공지된 방식으로, 이의 염, 특히 약학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있다.

[0507] 일반적인 제조 경로:

[0508] 화학식 (I) 의 화합물의 제조



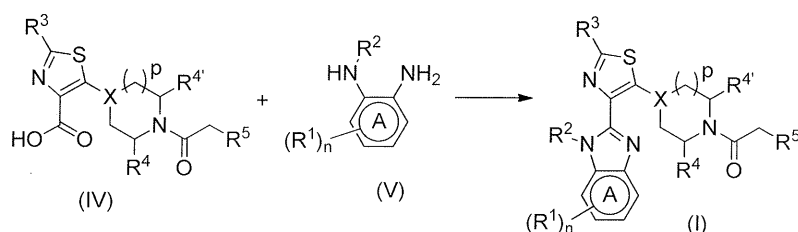
반응식 1

[0509]

[0510] 화학식 (I) 의 화합물은 바람직하게는 약 실온의 온도에서, 임의로 TEA, DIPEA 또는 *N*-메틸모르폴린과 같은 적합한 염기의 존재 하에서 및 DCM, THF, DMF 또는 이들의 혼합물과 같은 적합한 용매 중에서, HOBT, EDCI, DCC, HATU, PyBOP, TBTU, HOAT 또는 이들의 조합물, 또는 이들의 중합체 지지된 형태와 같은 표준 펩티드 커플링 방법을 사용하여, 구조 II 의 화합물과 구조 III 의 화합물을 커플링시켜 제조할 수 있다 (반응식 1).

[0511]

대안적으로, 화학식 (I) 의 화합물은 반응식 2 에 기재된 바와 같이 수득할 수 있다.



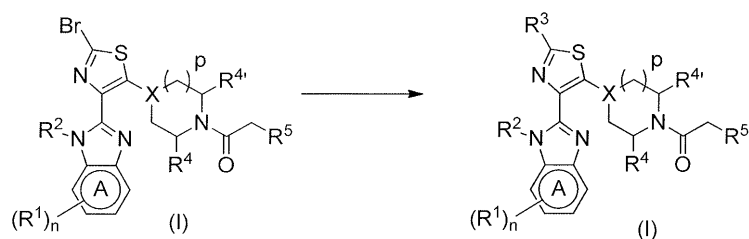
반응식 2

[0512]

[0513] 구조 IV 의 화합물을 화학식 (I) 의 화합물의 합성 (반응식 1) 에 대하여 상기 기재된 바와 같은 아마이드 커플링을 위한 표준 방법을 사용하여, 구조 V 의 화합물과 커플링시킬 수 있다. 수득된 중간체를 산성 매질 중에서 가열, 바람직하게는 아세트산, POCl₃ 또는 수성 HCl 중에서 환류시킴으로써 바로 다음 고리화 단계에 연결시켜, 화학식 (I) 의 화합물을 수득할 수 있다. 상기 중간체를 또한 고리화 전, NaHSO₄ 및/또는 NaHCO₃ 또는 이들의 중합체 지지된 형태를 이용하여 후처리하거나, 또는 분취용 LC-MS 로 정제할 수 있다.

[0514]

화학식 (I) 의 화합물 (식 중, R³ 은 메틸, 에틸 또는 페닐임) 을 수득하는 또 다른 가능한 경로는 반응식 3 에 제시되어 있다. 화학식 (I) 의 화합물 (식 중, R³ 은 브롬임) 을 물/톨루엔 중에서 및 약 100℃ 의 온도로의 가열 하에서, 트리스클로헥실포스핀과 같은 리간드의 존재 하에서, K₃PO₄, Pd(OAc)₂ 과 같은 스즈키 (Suzuki) 조건을 사용하여, 화학식 R³-B(OR)₂ (식 중, R 은 수소 또는 알킬임) 의 시약을 사용하여, 화학식 (I) 의 화합물 (식 중, R³ 은 페닐임) 로 전환시킬 수 있다.



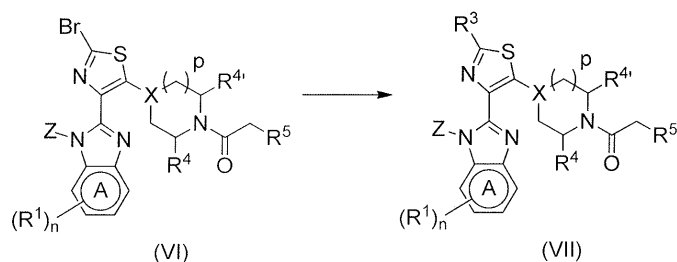
반응식 3

[0515]

[0516] 나아가, 화학식 (I) 의 화합물 (식 중, R³ 은 브롬임) 을 디옥산과 같은 적합한 용매 중에서 및 바람직하게는 90℃ 내지 110℃ 로의 가열 하에서, 1,1'-비스(디페닐포스핀)페로센 디클로로팔라듐-(II)-클로라이드 착물과 같은 적합한 팔라듐 촉매의 존재 하에서, 네기쉬 (Negishi) 반응을 위한 표준 조건을 사용하여, 화학식 Zn-(R³)₂

의 시약을 사용하여, 화학식 (I) 의 화합물 (식 중, R^3 은 메틸 또는 에틸임) 로 전환시킬 수 있다.

[0517] 대안적으로, 화학식 (I) 의 화합물 (식 중, R^3 은 아릴 또는 1-히드록시-에틸임) 을 반응식 4 에 제시된 합성 경로에 따라 수득할 수 있다.



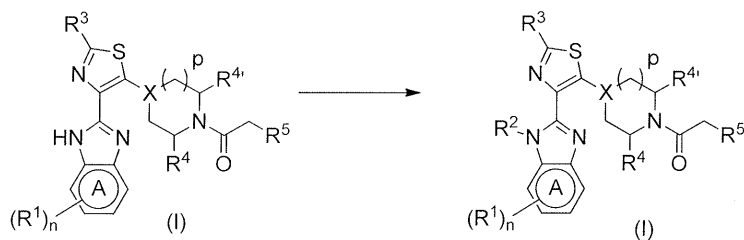
반응식 4

[0518]

[0519] 구조 VI 의 중간체 (식 중, Z 는 SEM 과 같은 벤즈이미다졸 고리를 위한 적합한 보호기임) 를 MeCN 과 같은 적합한 용매 중에서 및 바람직하게는 80℃ 내지 100℃ 로의 가열 하에서, $Pd(PPh_3)_4$ 또는 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 과 같은 적합한 팔라듐 촉매의 존재 하에서, 수성 Na_2CO_3 또는 K_2CO_3 과 같은 적합한 염기의 존재 하에서, 스즈키 반응을 위한 표준 조건을 사용하여, 화학식 $R^3-B(OR)_2$ (식 중, R 은 수소 또는 알킬임) 의 시약을 사용하여, 구조 VII 의 중간체 (식 중, R^3 은 아릴임) 로 전환시킬 수 있다. 상기 SEM 보호기를 이어서 TBAF 를 사용하여 절단 하여, 화학식 (I) 의 화합물 (식 중, R^3 은 아릴임) 을 유도할 수 있다.

[0520] 뿐만 아니라, 구조 VI 의 중간체를 또한 톨루엔 중에서 및 약 95℃ 로의 가열 하에서, 트리부틸(1-에톡시비닐) 주석 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 을 사용하여, 스틸 (Stille) 반응을 위한 표준 조건을 사용하여, 구조 VII 의 중간체 (식 중, R^3 은 1-히드록시-에틸임) 로 전환시킬 수 있다. 수득한 아세톡시 유도체는 약 실온의 온도에서, MeOH 중에서 $NaBH_4$ 를 사용하여 환원시킬 수 있다. 이어서 Z 기를 절단하여, 화학식 (I) 의 화합물 (식 중, R^3 은 1-히드록시-에틸임) 을 유도할 수 있다.

[0521] 대안적으로, 화학식 (I) 의 화합물 (식 중, R^2 는 수소가 아님) 은 THF 또는 DMF 과 같은 적합한 용매 중에서 및 실온 내지 환류의 온도에서, NaH 와 같은 염기를 사용하여, R^2X (식 중, X 는 요오드, 브롬 또는 염소임) 과 같은 시약을 사용하여, 화학식 I 의 화합물 (식 중, R^2 는 수소임) 을 알킬화 반응시킴으로써 제조할 수 있다 (반응식 5 참조).

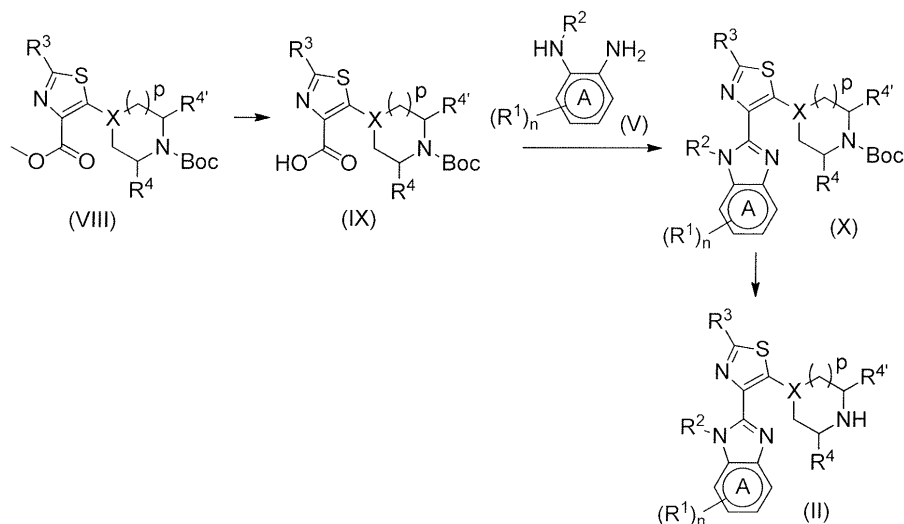


반응식 5

[0522]

[0523] 구조 II 의 화합물의 제조

[0524] 구조 II 의 화합물은 반응식 6 에 제시된 경로를 사용하여 제조할 수 있다.



반응식 6

[0525]

[0526]

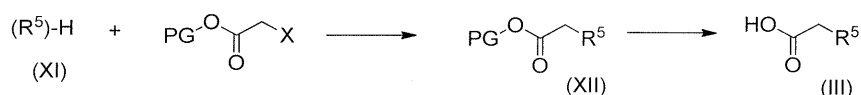
구조 VIII 의 화합물의 메틸 에스테르 관능기는 EtOH, MeOH, THF, 물 또는 이들의 혼합물과 같은 적합한 용매 중에서 및 실온 내지 60℃ 의 온도에서, 바람직하게는 NaOH 또는 LiOH 를 사용하여, 표준 염기성 조건 하에서 절단할 수 있다. 구조 IX 의 중간체를 구조 V 의 디아민 화합물과 커플링시킨 후, 반응식 2 에서 화학식 (I) 의 화합물의 합성을 위해 기재된 절차에 따라 고리화시킬 수 있다. 이어서, 구조 X 의 중간체의 Boc 보호기를 바람직하게는 약 실온의 온도에서, EA, 디옥산, Et₂O, EtOH 또는 이들의 혼합물과 같은 적합한 용매 중에서 HCl 을 사용하여, 또는 DCM 중에서 TFA 를 사용하여, 표준 산성 조건 하에서 절단하여, 구조 II 의 화합물을 수득할 수 있다.

[0527]

구조 III 의 화합물의 제조

[0528]

구조 III 의 화합물은 시판되거나 또는 하기 제시되는 경로 (R^5 는 질소-연결된 헤테로시클릴 고리를 나타냄) 에 따라 합성할 수 있다 (반응식 7).



반응식 7

[0529]

[0530]

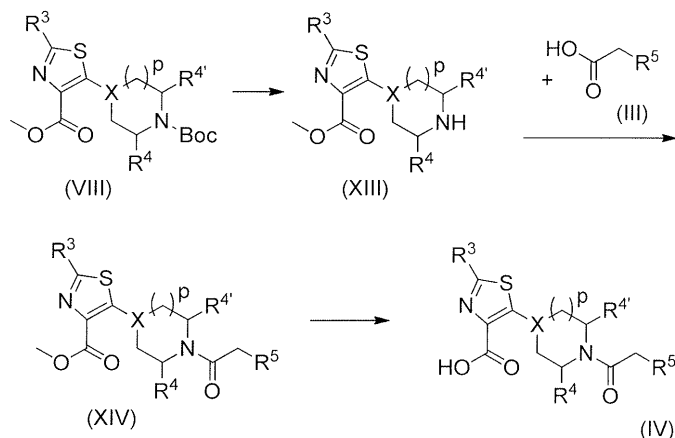
구조 XI 의 화합물 (유리된 NH 를 함유하는 헤테로시클릴 고리를 나타내는 (R^5)-H) 을, THF 또는 DMF 와 같은 적합한 용매 중에서 및 실온 내지 120℃ 의 온도에서, Cs₂CO₃, K₂CO₃ 또는 NaH 와 같은 염기의 존재 하에서, 화학식 X-CH₂-COO(PG) (식 중, X 는 Cl 또는 Br 이고, PG 는 산 관능기를 위한 적합한 보호기임) 의 아세트산 유도체를 사용하여 알킬화시킬 수 있다. 구조 XII 의 중간체를 탈보호하여 구조 III 의 화합물을 유도한다. 적합한 산 관능기 보호기 및 보호 및 탈보호 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다 (특히 ["Protective groups in organic synthesis", Greene T. W. and Wuts P. G. M., Wiley-Interscience, 1999] 참조).

[0531]

구조 IV 의 화합물의 제조

[0532]

구조 IV 의 화합물은 상기 기재된 반응 조건을 사용하여, 하기 반응식 8 에 기재된 경로에 따라 제조할 수 있다.



반응식 8

[0533]

[0534] 구조 VIII 의 화합물로부터 출발하여, Boc 을 절단한 후, 구조 III 의 화합물과 아미드 커플링시킬 수 있다. 마지막으로, 메틸 에스테르를 절단하여, 구조 IV 의 화합물을 유도한다.

[0535]

구조 V 의 화합물의 제조

[0536]

구조 V 의 화합물은 시판되거나, 문헌 절차에 따라 또는 이와 유사하게 제조할 수 있다. 시판되지 않는 위치 4 에서 한번 치환된 1,2-디아민은, 10℃ 내지 실온의 온도에서, 아세트산 무수물 및 질산을 사용하여 해당 파라-치환된 아민을 니트로화 반응시킨 후, 약 70℃ 의 온도에서, 디옥산 및 6M HCl 중에서 가열하여 제조할 수 있다. 파라-치환된 아세트아미드로부터 출발하여, 0℃ 에서, 질산 및 황산의 혼합물을 사용하여 니트로화 반응시킨 후, 당업자에게 널리 공지된 방법에 따라, 산성 또는 염기성 조건 하에서 아세테이트를 절단하였다. 수득한 1-아미노-2-니트로 유도체를 약 실온의 온도에서, 임의로 물의 존재 하에서, EtOH 또는 MeOH 과 같은 적합한 용매 중에서, 암모늄 포르메이트 또는 수소 및 Pd/C 과 같은 표준 조건을 사용하여, 구조 V 의 1,2-디아미노 화합물로 환원시킬 수 있다. 대안적으로, 상기 니트로기를 약 실온의 온도에서, MeOH 중에서, 염화아연 및 염화암모늄의 존재 하에서 환원시킬 수 있다.

[0537]

대안적으로, 위치 4 에서 한번 치환된 1,2-디아민은, 톨루엔/물 중에서 및 약 100℃ 로의 가열 하에서, K₃PO₄ 와 같은 적합한 염기의 존재 하에서, 트리시클로헥실포스핀과 같은 적합한 리간드를 사용하여, 팔라듐 아세테이트 와 같은 적합한 팔라듐 촉매의 존재 하에서, 적합한 보론산 또는 에스테르 및 4-브로모-2-니트로아닐린을 이용하여 스즈키 반응을 수행함으로써 제조할 수 있다. 또는, 상기 스즈키 반응은 DMF 중에서 및 약 85℃ 로의 가열 하에서, K₃PO₄ 와 같은 적합한 염기의 존재 하에서, K₃PO₄ 와 같은 적합한 염기의 존재 하에서, 디클로로 (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센) 팔라듐 (II) 디클로로메탄 부가물과 같은 적합한 팔라듐 촉매의 존재 하에서, 3,4-디아미노페닐보론산 피나콜 에스테르 및 적합한 시약을 이용하여 수행할 수 있다.

[0538]

위치 4 에서 한번 치환된 1,2-디아민으로의 또 다른 경로는, 약 실온에서, DCM 중에서, DIPEA 의 존재 하에서, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드와 같은 표준 조건을 사용하여, 4-아세트아미도벤즈알데히드를 이용하여 환원성 아민화 반응을 수행하는 것으로 이루어진다.

[0539]

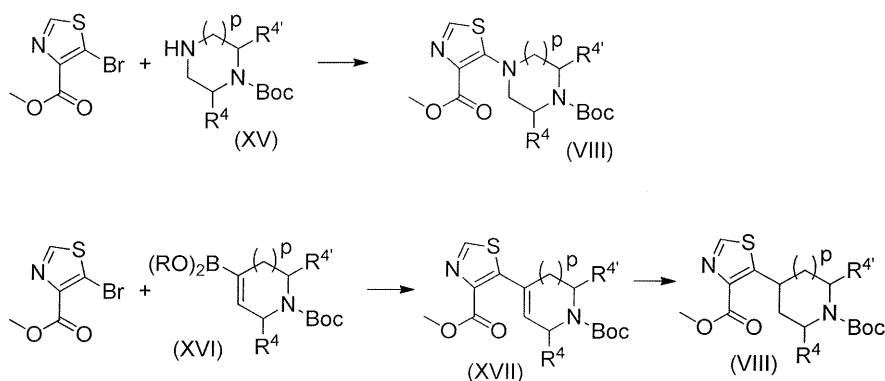
위치 4 에서 한번 치환된 1,2-디아민은 또한 DMF 와 같은 적합한 용매 중에서 및 100℃ 내지 120℃ 의 온도에서, TEA 또는 NaH 와 같은 염기의 존재 하에서, 적합한 아민 또는 알코올 유도체 및 5-클로로-2-니트로아닐린 또는 5-플루오로-2-니트로아닐린을 이용하여, 친핵성 방향족 치환을 수행함으로써 제조할 수 있다.

[0540]

구조 VIII 의 화합물의 제조

[0541]

메틸 5-브로모-1,3-티아졸-4-카복실레이트를 MeCN, DMSO 또는 NMP 와 같은 적합한 용매 중에서 및 80℃ 내지 120℃ 의 온도에서, K₂CO₃, DIPEA 또는 DBU 와 같은 적합한 염기의 존재 하에서, 방향족 친핵성 치환 유형의 반응으로, 구조 XV 의 유도체와 반응시킬 수 있다 (하기 반응식 9 참조).

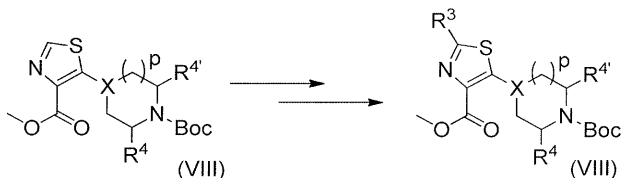


반응식 9

[0542]

[0543]

대안적으로, 메틸 5-브로모-1,3-티아졸-4-카르복실레이트를 디옥산과 같은 적합한 용매 중에서 및 바람직하게는 약 100℃ 로의 가열 하에서, Pd(PPh₃)₄ 와 같은 적합한 팔라듐 촉매의 존재 하에서, 수성 K₂CO₃ 과 같은 적합한 염기의 존재 하에서, 스즈키 유형의 반응으로, 화학식 XVI 의 보론산 유도체 (식 중, R 은 수소 또는 알킬임) 와 반응시킬 수 있다. 수득한 구조 XVII 의 중간체를 수소 분위기 하에서 및 약 50℃ 로의 가열 하에서, EtOH/AcOH 중의 Pd/C 과 같은, 알켄 부분의 환원을 위한 표준 조건을 사용하여, 구조 VIII 의 화합물로 추가로 변형시킬 수 있다.



반응식 10

[0544]

[0545]

구조 VIII 의 화합물 (식 중, R³ 은 수소임) 을 바람직하게는 약 50℃ 의 온도에서, MeCN 과 같은 적합한 용매 중에서, 각각 NBS 또는 NCS 를 사용하여, 구조 VIII 의 화합물 (식 중, R³ 은 브롬 또는 클로라이드임) 로 추가로 변형시킬 수 있다 (반응식 10 참조). 구조 VIII 의 화합물 (식 중, R³ 은 -CH₂-N-(Me)₂ 임) 은 약 90℃ 의 온도에서, MeCN 및 DMF 의 혼합물 중에서, 구조 VIII 의 화합물 (식 중, R³ 은 H 임) 을 에센모저 (Eschenmoser) 염과 반응시켜 합성할 수 있다.

[0546]

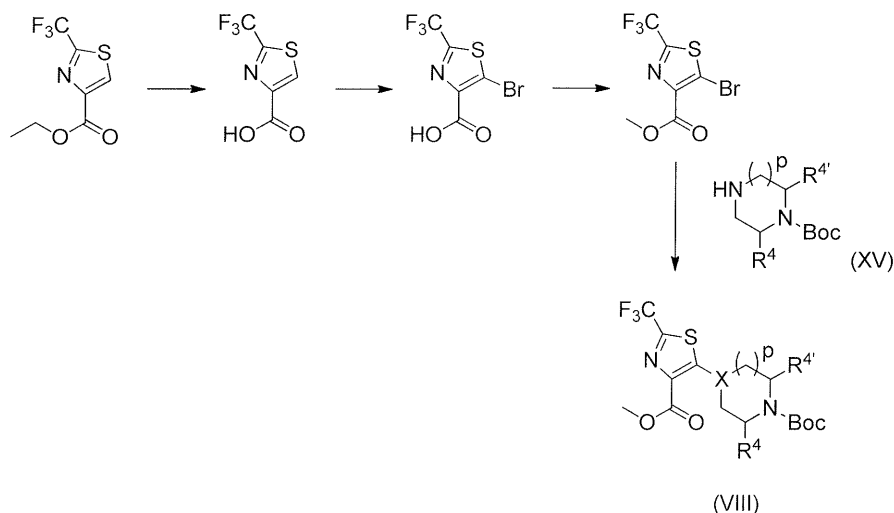
구조 VIII 의 화합물 (식 중, R³ 은 -CH₂-OH 임) 은 THF 와 같은 적합한 용매 중에서 및 약 -78℃ 의 온도에서, 리튬 디이소프로필아미드와 같은 염기의 존재 하에서, 구조 VIII 의 화합물 (식 중, R³ 은 H 임) 을 DMF 와 반응시켜 제조할 수 있다. 이어서, 수득한 알데히드 유도체를 NaBH₄ 와 같은 표준 환원제를 사용하여 환원시킬 수 있다.

[0547]

구조 VIII 의 화합물 (식 중, R³ 은 트리플루오로메틸임) 은 DMF 중에서 및 약 100℃ 의 온도로의 가열 하에서, CuI, AsPh₃ 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐-(0)-클로로포름 부가물의 존재 하에서, 구조 VIII 의 화합물 (식 중, R³ 은 브롬임) 을 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세테이트로 처리함으로써 수득할 수 있다.

[0548]

구조 VIII 의 화합물 (식 중, R³ 은 트리플루오로메틸임) 의 제조를 위한 또 다른 경로는 하기 반응식 11 에 기재되어 있다.



반응식 11

[0549]

[0550]

에틸 2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-카르복실레이트의 에틸 에스테르를 염기성 매질 중에서 표준 조건을 사용하여 절단하고, 수득한 산 유도체를 약 -78°C 의 온도에서, THF 중에서, n-부틸 리튬 및 브롬으로 처리한다. 수득한 브롬화 화합물을 MeOH 중에서 및 약 70°C 온도로의 가열 하에서, 황산을 사용하여 에스테르화시킬 수 있다. 구조 XV 의 화합물로 상기 기재된 조건을 사용하여 친핵성 방향족 치환시켜, 구조 VIII 의 화합물 (식 중, R^3 은 트리플루오로메틸임) 을 유도한다.

[0551]

또한, 구조 VIII 의 화합물 (식 중, R^3 은 시클로프로필임) 은 반응식 3 에 기재된 조건을 사용하여, 스즈키 유형의 반응으로, 구조 VIII 의 화합물 (식 중, R^3 은 브롬임) 을 처리함으로써 수득할 수 있다.

[0552]

뿐만 아니라, 구조 VIII 의 화합물 (식 중, R^3 은 이소프로필임) 은 물 및 MeCN 의 혼합물 중에서 및 약 80°C 온도로의 가열 하에서, 구조 VIII 의 화합물 (식 중, R^3 은 브롬임) 을 이소프로페닐보론산 피나콜 에스테르, Na_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 로 처리하는 스즈키 반응에 의해 수득할 수 있다. 상기 이소프로페닐기를 수소 분위기 하에서의 MeOH 중의 Pd/C 와 같은, 알켄 부분의 환원을 위한 표준 조건을 사용하여 추가로 환원시켜, 구조 VIII 의 화합물 (식 중, R^3 은 이소프로필임) 을 수득할 수 있다.

[0553]

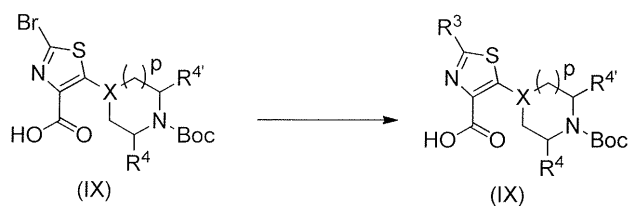
대안적으로, 구조 VIII 의 화합물 (식 중, R^3 은 수소임) 을 DMSO 와 같은 적합한 용매 중에서 및 바람직하게는 약 실온의 온도에서, $\text{Fe}(\text{II})\text{SO}_4$, H_2SO_4 및 H_2O_2 의 존재 하에서, 시약으로서 3-요오도-옥세탄을 사용하여, 미니스키 (Minisci) 반응에 의해 구조 VIII 의 화합물 (식 중, R^3 은 옥세탄임) 로 변형시킬 수 있다.

[0554]

구조 IX 의 화합물의 제조

[0555]

구조 IX 의 화합물 (식 중, R^3 은 브롬임) 을 반응식 4 에 기재된 바와 같이 스즈키 반응을 위한 표준 조건을 사용하여, 화학식 $\text{R}^3\text{-B}(\text{OR})_2$ (식 중, R 은 수소 또는 알킬임) 의 시약을 사용하여, 구조 IX 의 화합물 (식 중, R^3 은 아틸임) 로 전환시킬 수 있다 (반응식 12 참조).



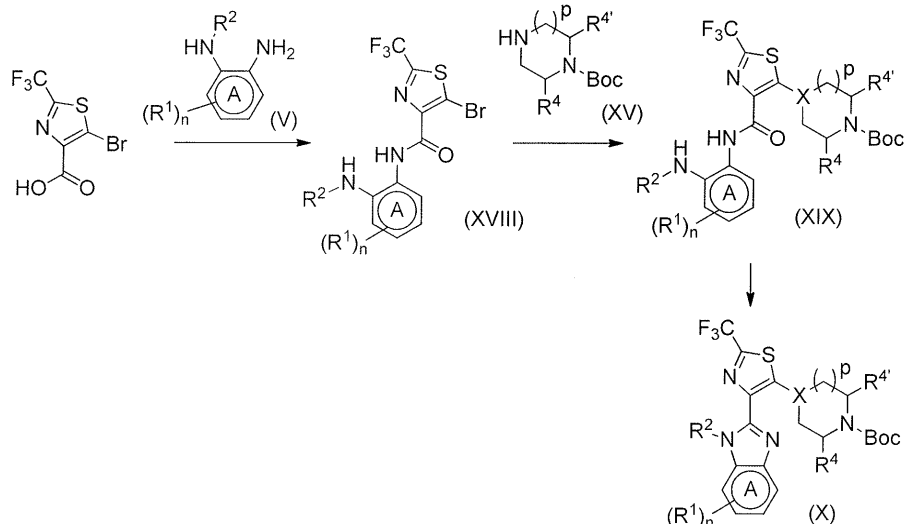
반응식 12

[0556]

[0557]

구조 X 의 화합물의 제조

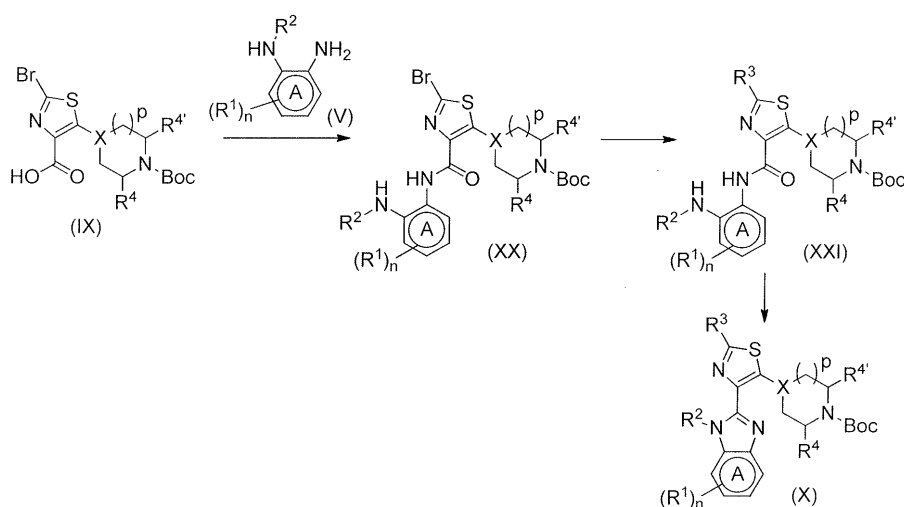
[0558] R^3 이 트리플루오로메틸인 경우, 구조 X의 화합물은 반응식 13에 제시된 경로를 사용하여 제조할 수 있다. 5-브로모-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-카복실산을 amid 커플링 반응을 위한 표준 프로토콜에 따라, 구조 V의 화합물과 반응시킨다. 그 후, 수득한 구조 XVIII의 amid를 구조 XV의 화합물을 이용하여 친핵성 방향족 치환 반응시켜, 구조 XIX의 화합물을 수득한다. 상기 기재된 조건을 사용하여 고리화 반응시켜, 구조 X의 벤즈이미다졸 유도체를 수득한다.



반응식 13

[0559]

[0560] 구조 X의 화합물 (식 중, R^3 은 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 임) 은 amid 커플링 반응을 위한 표준 조건을 사용하여, 구조 IX의 화합물 (식 중, R^3 은 Br 임) 을 구조 V의 화합물과 반응시킴으로써, 반응식 14에 기재된 바와 같이 제조하여, 구조 XX의 amid 유도체를 수득할 수 있다. 상기 구조 XX의 화합물을 수성 탄산나트륨 및 DMF의 혼합물 중에서 및 약 100°C 온도로의 가열 하에서, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 와 같은 팔라듐 촉매의 존재 하에서, 2-에톡시카르보닐비닐보르산 피나콜 에스테르를 사용하여, 스즈키 반응을 위한 조건에 적용시킬 수 있다. 이어서 이중 결합을 환원시키고 (EtOH 중에서, 수소, 차콜 상의 팔라듐), 상기 기재된 조건을 사용하여 고리화 반응시켜, 구조 X의 벤즈이미다졸 유도체 (식 중, R^3 은 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 임) 를 수득한다.



반응식 14

[0561]

[0562] 구조 XI, XV 및 XVI의 화합물의 제조

[0563] 구조 XI, XV 및 XVI의 화합물은 시판되거나, 또는 문헌 절차에 따라 또는 이와 유사하게 제조할 수 있다.

[0564] 화학식 (I) 의 화합물이 거울상이성질체의 혼합물 형태로 수득되는 경우, 상기 거울상이성질체는 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 분리시킬 수 있다: 예컨대 부분입체이성질체 염의 형성 및 분리, 또는 Regis Whelk-OI(R,R) (10 μ m) 컬럼, Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μ m) 컬럼, 또는 Daicel ChiralPak IA (10 μ m) 또는 AD-H (5 μ m) 컬럼과 같은 카이랄 고정상을 통한 HPLC. 카이랄 HPLC 의 통상의 조건은 용리액 A (EtOH 또는 iPrOH, TEA, 디에틸아민과 같은 아민의 존재 또는 부재 하에서) 및 용리액 B (헥산) 의 등용매 혼합물이다 (유량 0.8 내지 150 mL/분).

[0565] **실험부:**

[0566] **약어** (이하 및 상기 상세한 설명에 사용된 바):

[0567]	Ac	아세틸
[0568]	aq.	수성
[0569]	Boc	<i>tert.</i> -부틸옥시카르보닐
[0570]	Br	폭넓은 (broad)
[0571]	Brine	NaCl 포화 수용액
[0572]	BSA	소 혈청 알부민
[0573]	Bu	부틸 (예컨대, <i>t</i> BuLi = <i>tert.</i> -BuLi = 3차 부틸 리튬)
[0574]	Cbz	벤질옥시카르보닐
[0575]	CC	실리카겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피
[0576]	CDI	1,1'-카르보닐디이미다졸
[0577]	CHO	중국 햄스터 난소
[0578]	conc.	농축된
[0579]	CV	컬럼 부피
[0580]	d	이중항
[0581]	dba	디벤질리덴아세톤
[0582]	DBU	1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔
[0583]	DCC	1,3-디시클로헥실카르보디이미드
[0584]	DCM	디클로로메탄
[0585]	DEA	디에틸아민
[0586]	DETA	디에틸렌트리아민
[0587]	DIPEA	<i>N</i> -에틸디이소프로필아민
[0588]	DMAP	4-디메틸아미노피리딘
[0589]	DME	1,2-디메톡시에탄
[0590]	DMF	디메틸포름아미드
[0591]	DMP	데스-마틴 (Dess-Martin) 페리오디난
[0592]	DMSO	디메틸설폭시드
[0593]	Dppf	1,1'-비스(디페닐포스파닐) 페로센
[0594]	EA	에틸 아세테이트
[0595]	EDCI	<i>N</i> -(3-디메틸아미노프로필)- <i>N'</i> -에틸카르보디이미드 (HCl 염으로)

[0596]	Eq	당량
[0597]	Et	에틸
[0598]	EtOH	에탄올
[0599]	FBS	소태아 혈청
[0600]	FLIPR	형광 이미지 플레이트 판독기
[0601]	Fluo-4-AM	2-([2-(2-{5-[비스(카르복시메틸)아미노]-2-메틸페녹시}에톡시)-4-(2,7-디플루오로-6-히드록시-3-옥소-3H-잔텐-9-일)페닐](카르복시메틸)아미노)아세트산
[0602]	G418	(2R,3S,4R,5R,6S)-5-아미노-6-[(1R,2S,3S,4R,6S)-4,6-디아미노-3-[(2R,3R,4R,5R)-3,5-디히드록시-5-메틸-4-메틸아미노옥산-2-일]옥시-2-히드록시시클로헥실]옥시-2-(1-히드록시에틸)옥산-3,4-디올
[0603]	h	시간(들)
[0604]	HATU	2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0605]	HBSS	헝크 (Hank) 평형 염 용액
[0606]	HEPES	4-(2-히드록시에틸)-피페라진-1-에탄술포산
[0607]	Hept	헵탄
[0608]	Hex	헥산
[0609]	HOAT	7-아자-1-히드록시벤조트리아졸
[0610]	HOBt	1-히드록시벤조트리아졸, 수화물
[0611]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0612]	iPr	이소프로필
[0613]	iPrOH	이소프로판올
[0614]	LC	액체 크로마토그래피
[0615]	M	몰 농도 [mol L ⁻¹]
[0616]	Me	메틸
[0617]	MeCN	아세토니트릴
[0618]	MeOH	메탄올
[0619]	MS	질량 분광법
[0620]	min.	분(들)
[0621]	N	노르말 (normality)
[0622]	NaOtBu	나트륨 <i>tert.</i> (3차) 부톡시드
[0623]	NBS	<i>N</i> -브로모-숙신이미드
[0624]	NCS	<i>N</i> -클로로-숙신이미드
[0625]	NMP	1-메틸-2-피롤리돈
[0626]	org.	유기
[0627]	Pd/C	탄소상 팔라듐
[0628]	PG	보호기
[0629]	Ph	페닐

- [0630] PL- 중합체 지지된
- [0631] PL-HCO₃ HCO₃⁻ 4차 아민 염 함유 StratoSpheresTM Solid Phase Extraction 카트리지
- [0632] PyBOP 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피콜리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트
- [0633] q 사중항
- [0634] RT 실온
- [0635] s 단일항
- [0636] Sat. 포화
- [0637] sec 2차
- [0638] SEMC1 (2-클로로메톡시에틸)-트리메틸실란
- [0639] Si-DCC 시리카결합 DCC
- [0640] t 삼중항
- [0641] TBAF 테트라부틸암모늄 플루오라이드
- [0642] TBTU 0-벤조트리아졸-1-일-N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
- [0643] tBu tert-부틸
- [0644] TEA 트리에틸아민
- [0645] TFA 트리플루오로아세트산
- [0646] THF 테트라히드로푸란
- [0647] t_R 체류 시간

[0648] **I. 화학**

[0649] 하기 실시예는 본 발명의 생물학적 활성 화합물의 제조를 예시하는 것으로, 이의 범위를 한정하려는 것은 아니다.

[0650] 일반사항: 모든 온도는 섭씨 (°C) 로 표시된다. 달리 언급되지 않는 한, 반응은 실온에서, 아르곤 분위기 하에서 일어나고, 자석 교반바가 장착된 화염 건조된 (flame dried) 둥근바닥 플라스크 내에서 수행된다.

[0651] 사용한 특징화 방법:

[0652] LC-MS 체류 시간은 하기 용리 조건을 사용하여 수득하였다:

[0653] A) LC-MS (A):

[0654] Acquity UPLC Column Manager (60°C) 에서 온도조절된, Waters 사의 Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm 2.1x50 mm ID 컬럼을 사용하였다. 2 가지 용리 용매는 하기와 같았다: 용매 A = 물 + 0.05% TFA; 용매 B = 아세트니트릴 + 0.045% TFA. 용리액 유량은 1.2 mL/분이었고, 용리 시작으로부터 시간 t 의 함수로의 용리 혼합 비율의 특징은 하기 표에 요약되어 있다 (2 개의 연속적인 시간 지점 사이에서 선형 구배를 사용함):

t (분)	0	1.4	1.9	2.0
용매 A (%)	98	2	2	98
용매 B (%)	2	98	98	2

[0655]

[0656] B) LC-MS (B):

[0657] Zorbax SB-Aq, 3.5 μm, 4.6x50 mm 컬럼을 40°C 로 온도조절하였다. 2 가지 용리 용매는 하기와 같았다: 용매 A = 물 + 0.04% TFA; 용매 B = 아세트니트릴. 용리액 유량은 4.5 mL/분이었고, 용리 시작으로부터 시간 t 의 함수로의 용리 혼합 비율의 특징은 하기 표에 요약되어 있다 (2 개의 연속적인 시간 지점 사이에서 선형

구배를 사용함):

t (분)	0	1.0	1.45	1.55
용매 A (%)	95	5	5	95
용매 B (%)	5	95	95	5

C) LC-MS (C):

Waters XBridge C18, 2.5 μ m, 4.6x30 mm 컬럼을 40°C 로 온도조절하였다. 2 가지 용리 용매는 하기와 같았다: 용매 A= 물 + 0.04% TFA; 용매 B = 아세트오니트릴. 용리액 유량은 4.5 mL/분이었고, 용리 시작으로부터 시간 t 의 함수로의 용리 혼합 비율의 특징은 하기 표에 요약되어 있다 (2 개의 연속적인 시간 지점 사이에서 선행 구배를 사용함):

t (분)	0	1.0	1.45	1.55
용매 A (%)	95	5	5	95
용매 B (%)	5	95	95	5

D) LC-MS (D):

Ascentis Express C18, 2.7 μ m, 2.1x50 mm 컬럼을 50°C 로 온도조절하였다. 2 가지 용리 용매는 하기와 같았다: 용매 A= 아세트오니트릴; 용매 B = 물 + 0.05% NH₄OH + 2% 아세트오니트릴. 용리액 유량은 1.4 mL/분이었고, 용리 시작으로부터 시간 t 의 함수로의 용리 혼합 비율의 특징은 하기 표에 요약되어 있다 (2 개의 연속적인 시간 지점 사이에서 선행 구배를 사용함):

t (분)	0	2.0	2.3	2.35	2.50
용매 A (%)	5	95	95	5	5
용매 B (%)	95	5	5	95	95

E) LC-MS (E):

Zorbax Extend-C18, 5 μ m, 4.6x50 mm 컬럼을 온도조절하지 않았다. 2 가지 용리 용매는 하기와 같았다: 용매 A= 물 + 0.1% NH₄OH; 용매 B = 아세트오니트릴. 용리액 유량은 4.5 mL/분이었고, 용리 시작으로부터 시간 t 의 함수로의 용리 혼합 비율의 특징은 하기 표에 요약되어 있다 (2 개의 연속적인 시간 지점 사이에서 선행 구배를 사용함):

t (분)	0	0.8	1.2	1.45	1.55
용매 A (%)	98	60	5	5	98
용매 B (%)	2	40	95	95	2

F) LC-MS (F):

Waters XBridge C18, 5 μ m, 4.6x50 mm 컬럼을 온도조절하지 않았다. 2 가지 용리 용매는 하기와 같았다: 용매 A= 물 + 0.1% NH₄OH; 용매 B = 아세트오니트릴. 용리액 유량은 4.5 mL/분이었고, 용리 시작으로부터 시간 t 의 함수로의 용리 혼합 비율의 특징은 하기 표에 요약되어 있다 (2 개의 연속적인 시간 지점 사이에서 선행 구배를 사용함):

t (분)	0	0.75	1.45	1.55
용매 A (%)	95	5	5	98
용매 B (%)	5	95	95	2

[0671] G) LC-MS (G):

[0672] Acquity UPLC Column Manager (60℃) 에서 온도조절된, Waters 사의 Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm, 2.1x50 mm ID 컬럼을 사용하였다. 2 가지 용리 용매는 하기와 같았다: 용매 A = 물 + 0.05% TFA; 용매 B = 아세트오니트릴 + 0.045% TFA. 용리액 유량은 1 mL/분이었고, 용리 시작으로부터 시간 t 의 함수로의 용리 혼합 비율의 특징은 하기 표에 요약되어 있다 (2 개의 연속적인 시간 지점 사이에서 선행 구배를 사용함):

t (분)	0	1.4	1.8	1.9	2.0
용매 A (%)	98	5	2	2	98
용매 B (%)	2	95	98	98	2

[0673]

[0674] 사용한 분취용 LC-MS 방법:

[0675] 하기에 기재된 조건을 사용하여 분취용 LC-MS 에 의한 정제를 수행하였다.

[0676] I) 분취용 LC-MS (I):

[0677] X-Bridge 컬럼 (Waters C18, 10 μm OBD, 30x75 mm) 을 사용하였다. 2 가지 용리 용매는 하기와 같았다: 용매 A = 물 + 0.5% NH₄OH; 용매 B = 아세트오니트릴. 용리액 유량은 75 mL/분이었고, 용리 시작으로부터 시간 t 의 함수로의 용리 혼합 비율의 특징은 하기 표에 요약되어 있다 (2 개의 연속적인 시간 지점 사이에서 선행 구배를 사용함):

t (분)	0	4.0	6.0	6.4
용매 A (%)	80	5	5	80
용매 B (%)	20	95	95	20

[0678]

[0679] II) 분취용 LC-MS (II):

[0680] X-Bridge 컬럼 (Waters Prep C18, 5 μm OBD, 19x50 mm) 을 사용하였다. 2 가지 용리 용매는 하기와 같았다: 용매 A = 물 + 0.1% NH₄OH; 용매 B = 아세트오니트릴 + 0.1% NH₄OH. 용리액 유량은 40 mL/분이었고, 용리 시작으로부터 시간 t 의 함수로의 용리 혼합 비율의 특징은 하기 표에 요약되어 있다 (2 개의 연속적인 시간 지점 사이에서 선행 구배를 사용함):

t (분)	0	0.2	0.3	3.2	3.3	4.3	4.4
용매 A (%)	90	90	80	50	5	5	95
용매 B (%)	10	10	20	50	95	95	5

[0681]

[0682] III) 분취용 LC-MS (III):

[0683] Gemini 컬럼 (Phenomenex NX 10 μm, 30x1000 mm) 을 사용하였다. 2 가지 용리 용매는 하기와 같았다: 용매 A = 물 + 0.5% NH₄OH; 용매 B = 아세트오니트릴. 용리액 유량은 100 mL/분이었고, 용리 시작으로부터 시간 t 의 함수로의 용리 혼합 비율의 특징은 하기 표에 요약되어 있다 (2 개의 연속적인 시간 지점 사이에서 선행 구배를 사용함):

t (분)	0	0.6	7.8	9.2	9.5	10.0
용매 A (%)	90	90	5	5	90	90
용매 B (%)	10	10	95	95	10	10

[0684]

[0685] IV) 분취용 LC-MS (IV):

[0686] X-Bridge 컬럼 (Waters Prep C18 5 μm, 19x50 mm) 을 사용하였다. 2 가지 용리 용매는 하기와 같았다: 용매 A = 물 + 0.1% NH₄OH; 용매 B = 아세트오니트릴 + 0.1% NH₄OH. 용리액 유량은 40 mL/분이었고, 용리 시작

으로부터 시간 t 의 함수로의 용리 혼합 비율의 특징은 하기 표에 요약되어 있다 (2 개의 연속적인 시간 지점 사이에서 선행 구배를 사용함):

t (분)	0	0.2	0.3	3.2	3.3	4.3	4.4
용매 A (%)	75	75	65	35	95	95	5
용매 B (%)	25	25	35	65	5	5	95

[0687]

[0688]

V) 분취용 LC-MS (V):

[0689]

Gemini 컬럼 (Phenomenex NX 10 μ m, 30x1000 mm) 을 사용하였다. 2 가지 용리 용매는 하기와 같았다: 용매 A = 물 + 0.5% 포름산; 용매 B = 아세트오니트릴. 용리액 유량은 100 mL/분이었고, 용리 시작으로부터 시간 t 의 함수로의 용리 혼합 비율의 특징은 하기 표에 요약되어 있다 (2 개의 연속적인 시간 지점 사이에서 선행 구배를 사용함):

t (분)	0	0.6	7.8	9.2	9.5	10.0
용매 A (%)	90	90	5	5	90	90
용매 B (%)	10	10	95	95	10	10

[0690]

[0691]

VI) 분취용 LC-MS (VI):

[0692]

Gemini 컬럼 (Phenomenex NX 10 μ m, 30x1000 mm) 을 사용하였다. 2 가지 용리 용매는 하기와 같았다: 용매 A = 물 + 0.5% NH_4OH ; 용매 B = 아세트오니트릴. 용리액 유량은 100 mL/분이었고, 용리 시작으로부터 시간 t 의 함수로의 용리 혼합 비율의 특징은 하기 표에 요약되어 있다 (2 개의 연속적인 시간 지점 사이에서 선행 구배를 사용함):

t (분)	0	0.6	7.8	9.2	9.5	10.0
용매 A (%)	80	80	5	5	80	80
용매 B (%)	20	20	95	95	20	20

[0693]

[0694]

VII) 분취용 LC-MS (VII):

[0695]

Gemini 컬럼 (Phenomenex NX 10 μ m, 30x1000 mm) 을 사용하였다. 2 가지 용리 용매는 하기와 같았다: 용매 A = 물 + 0.5% NH_4OH ; 용매 B = 아세트오니트릴. 용리액 유량은 100 mL/분이었고, 용리 시작으로부터 시간 t 의 함수로의 용리 혼합 비율의 특징은 하기 표에 요약되어 있다 (2 개의 연속적인 시간 지점 사이에서 선행 구배를 사용함):

t (분)	0	0.6	7.8	9.2	9.5	10.0
용매 A (%)	60	60	5	5	60	60
용매 B (%)	40	40	95	95	40	40

[0696]

[0697]

VIII) 분취용 LC-MS (VIII):

[0698]

XBridge 컬럼 (Waters Prep C18 5 μ m, 19x50 mm) 을 사용하였다. 2 가지 용리 용매는 하기와 같았다: 용매 A = 물 + 0.1% NH_4OH ; 용매 B = 아세트오니트릴 + 0.1% NH_4OH . 용리액 유량은 40 mL/분이었고, 용리 시작으로부터 시간 t 의 함수로의 용리 혼합 비율의 특징은 하기 표에 요약되어 있다 (2 개의 연속적인 시간 지점 사이에서 선행 구배를 사용함):

t (분)	0	0.2	0.3	4.4	4.5	5.6	5.7	6.5
용매 A (%)	75	75	65	65	5	5	95	95
용매 B (%)	25	25	35	35	95	95	5	5

IX) 분취용 LC-MS (IX):

Gemini 컬럼 (Phenomenex 페닐 C6, 5 μ m, 30x750 mm) 을 사용하였다. 2 가지 용리 용매는 하기와 같았다: 용매 A = 물 + 0.5% NH_4OH ; 용매 B = 아세트오니트릴. 용리액 유량은 100 mL/분이었고, 용리 시작으로부터 시간 t 의 함수로의 용리 혼합 비율의 특징은 하기 표에 요약되어 있다 (2 개의 연속적인 시간 지점 사이에서 선행 구배를 사용함):

t (분)	0	0.6	5.85	6.90	7.30	7.50
용매 A (%)	95	95	10	5	90	90
용매 B (%)	5	5	90	95	10	10

X) 분취용 LC-MS (X):

Gemini 컬럼 (Phenomenex NX, 10 μ m, 30x1000 mm) 을 사용하였다. 2 가지 용리 용매는 하기와 같았다: 용매 A = 물 + 0.5% 포름산; 용매 B = 아세트오니트릴. 용리액 유량은 100 mL/분이었고, 용리 시작으로부터 시간 t 의 함수로의 용리 혼합 비율의 특징은 하기 표에 요약되어 있다 (2 개의 연속적인 시간 지점 사이에서 선행 구배를 사용함):

t (분)	0	0.6	6.66	7.80	8.53
용매 A (%)	95	95	80	5	5
용매 B (%)	5	5	20	95	95

XI) 분취용 LC-MS (XI):

Gemini 컬럼 (Phenomenex NX, 10 μ m, 30x1000 mm) 을 사용하였다. 2 가지 용리 용매는 하기와 같았다: 용매 A = 물 + 0.5% 포름산; 용매 B = 아세트오니트릴. 용리액 유량은 100 mL/분이었고, 용리 시작으로부터 시간 t 의 함수로의 용리 혼합 비율의 특징은 하기 표에 요약되어 있다 (2 개의 연속적인 시간 지점 사이에서 선행 구배를 사용함):

t (분)	0	0.6	6.66	7.80	8.53
용매 A (%)	95	95	60	5	5
용매 B (%)	5	5	40	95	95

사용한 분취용 HPLC 방법:

하기에 기재된 조건을 사용하여 분취용 HPLC 에 의한 정제를 수행하였다.

I) 분취용 HPLC (I):

Macherey-Nagel 컬럼 (Nucleosil 50-10 10 mm, 21x100 mm) 을 사용하였다. 3 가지 용리 용매는 하기와 같았다: 용매 A = Hept; 용매 B = EA; 용매 C = MeOH. 용리액 유량은 40 mL/분이었고, 용리 시작으로부터 시간 t 의 함수로의 용리 혼합 비율의 특징은 하기 표에 요약되어 있다 (2 개의 연속적인 시간 지점 사이에서 선행 구배를 사용함):

t (분)	0	0.5	7	7.5	8.3	8.4	9.7
용매 A (%)	90	90	60	0	0	0	0
용매 B (%)	10	10	40	50	50	30	30
용매 C (%)	0	0	0	50	50	70	70

[0713]

[0714]

사용한 분취용 카이랄 HPLC 방법:

[0715]

하기에 기재된 조건을 사용하여 분취용 카이랄 HPLC 에 의한 정제를 수행하였다.

[0716]

I) 분취용 카이랄 HPLC (I):

[0717]

ChiralPak IA 컬럼 (5 μ m, 21x100 mm) 을 사용하였다. 용리 용매는 Hept/EtOH/DEA 50/50/0.1 (18 mL/분의 유량으로 15 분 동안 실행) 이었다.

[0718]

II) 분취용 카이랄 HPLC (II):

[0719]

ChiralCel OD-H 컬럼 (5 μ m, 20x250 mm) 을 사용하였다. 용리 용매는 Hept/EtOH/DEA 50/50/0.1 (16 mL/분의 유량으로 120 분 동안 실행) 이었다.

[0720]

실시예 1: 2-벤조이미다졸-1-일-1-[4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일]-에탄온:

[0721]

1.1. 4-(4-메톡시카르보닐-티아졸-5-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[0722]

MeCN (120mL) 중의 메틸 5-브로모-1,3-티아졸-4-카르복실레이트 (10g) 의 용액에, 1-Boc-피페라진 (8.56g) 및 이어서 DBU (10.1mL) 를 첨가하였다. 수득한 용액을 80℃ 에서 5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EA 와 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기상을 추가로 물로 세정하였다. 조합한 수성층을 EA 로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 미정제물을 CC (Biotage, SNAP 100g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 2CV 동안 10, 12CV 에 걸쳐 10 → 50, 3CV 동안 50) 로 정제하여, 7.65g 의 황색 오일을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.79 분; [M+H]⁺: 328.37.

[0723]

1.2. 4-(4-카르복시-티아졸-5-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[0724]

EtOH (60ml) 중의 중간체 1.1 (7650mg) 의 용액에, NaOH 2M (40ml) 을 첨가하였다. 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, pH 5 에 이를 때까지 2M HCl (35mL) 을 첨가하였다. 물 및 DCM 을 첨가하였다. 수성상을 추가로 DCM 으로 추출하였다. 조합한 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시켜, 6.03g 의 담황색 분말을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.69 분; [M+H]⁺: 314.35.

[0725]

1.3. 4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[0726]

DCM (150mL) 중의 중간체 1.2 (6.03g) 의 용액에, HOBT (2.86g) 및 이어서 EDCI (4.04g) 및 DIPEA (9.88mL) 를 첨가하였다. 수득한 혼합물을 20 분 동안 교반하였다. o-페닐렌디아민 (2.12g) 을 첨가하고, 수득한 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성상을 DCM 으로 2회 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 수득한 황색 오일을 아세트산 (50mL) 중에 용해시키고, 상기 혼합물을 80℃ 에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 톨루엔 을 첨가하고, 상기 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 미정제물을 CC (Biotage, SNAP 100g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 10CV 에 걸쳐 5 → 25, 3CV 동안 25, 6CV 에 걸쳐 25 → 45, 5CV 동안 45) 로 정제하여, 2.45g 의 담황색 미세 바늘을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.71 분; [M+H]⁺: 386.32.

[0727]

1.4. 2-(5-피페라진-1-일-티아졸-4-일)-1H-벤조이미다졸, 이중 히드로클로라이드 염:

[0728]

EA (15 ml) 중의 중간체 1.3 (2.35g) 의 현탁액에, EA (40 ml) 중의 HCl 3M 을 첨가하였다. 상기 현탁액은 바로 주황색 용액으로 변했다. 5 분 후, 침전이 형성되기 시작하였다. 상기 현탁액을 실온에서 4.5 시간 동안 교반하였다. HCl 을 공기의 스트림 하에서 부분적으로 제거하였다. 용매를 감압 하에서 제거하

고, 잔류물을 고진공에서 건조시켜, 2.36g 의 황색 분말을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.40 분; $[M+H]^+$: 286.34.

1.5. 2-벤조이미다졸-1-일-1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-에탄온:

DCM (1mL) 중의 중간체 1.4 (25mg), 벤조이미다졸-1-일-아세트산 (11.2mg), HATU (26.5mg) 및 DIPEA (54 μ L) 의 혼합물을 2.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 DMF 중에 용해시키고, 분취용 LC-MS (I) 로 정제하여, 13mg 의 베이지색 고체를 수득하였다. LC-MS (A): t_R = 0.44 분; $[M+H]^+$: 444.2.

실시예 2 내지 실시예 7 을 적합한 산 유도체로부터 출발하여, 실시예 1, 단계 1.5 에 기재된 절차에 따라 합성하였다. 실시예 2 내지 실시예 7 의 LC-MS 데이터는 하기 표에 나열되어 있다. LC-MS 조건은 LC-MS (A) 를 사용하였다.

실시예 번호	명칭	t_R	$[M+H]^+$
2	1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(2-메틸-벤조이미다졸-1-일)-에탄온	0.45	458.3
3	1-(2-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온	0.61	474.3
4	1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-인돌-1-일-에탄온	0.71	443.2
5	1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일)-에탄온	0.66	462.2
6	1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-피라졸-1-일)-에탄온	0.51	408.2
7	1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(2-메틸-티아졸-4-일)-에탄온	0.51	425.2

실시예 8: 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(6-클로로-이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-에탄온:

6-클로로이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)아세트산 (12.7mg) 에, DMF/DIPEA (0.5mL, 5/1) 중의 중간체 1.4 (20.8mg) 의 용액 및 DMF (0.5mL) 중의 HOAT (8.17mg) 의 용액 및 이어서 Si-DCC (0.96mmol/g, 180mg) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 40℃ 에서 24 시간 동안 교반하였다. PL-HCO₃ (2.06mmol/g, 120mg) 및 PL-DETA (7.99mmol/g, 23mg) 를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 추가로 3 시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, 1mL DCM/MeOH 1:1 로 5회 세정하고, 수득한 용액을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 DMSO/MeCN 1:4 (0.5mL) 중에 용해시키고, 분취용 LC-MS (II) 로 정제하여, 14mg 의 백색 고체를 수득하였다. LC-MS (A): t_R = 0.57 분; $[M+H]^+$: 479.2.

실시예 9 내지 실시예 13 을 적합한 산 유도체로부터 출발하여, 실시예 8 에 기재된 절차에 따라 합성하였다. 실시예 9 내지 실시예 13 의 LC-MS 데이터는 하기 표에 나열되어 있다. LC-MS 조건은 LC-MS (A) 를 사용하였다.

실시에 번호	명칭	t _R	[M+H] ⁺
9	1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-에탄온	0.42	458.2
10	1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온	0.41	423.2
11	1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(2,4-디메틸-티아졸-5-일)-에탄온	0.44	438.9
12	1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(5-메톡시-벤조[d]이소사졸-3-일)-에탄온	0.67	475.2
13	1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3,5-디메틸-피라졸-1-일)-에탄온	0.52	422.2

[0736]

[0737]

실시예 14: 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:

[0738]

14.1. 이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-아세트산 벤질 에스테르:

[0739]

DMF (80mL) 중의 4-아자벤조이미다졸 (4.75g) 의 갈색 용액에, 벤질 브로모아세테이트 (6.58mL) 및 이어서 Cs₂CO₃ (25.9g) 를 첨가하였다. 수득한 연갈색 현탁액을 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EA 로 희석하고, 물 및 포화 수성 NH₄Cl 로 2회 세정하였다. 수성층을 EA 로 2회 추출하였다. 조합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 미정제물을 CC (Biotage, SNAP 100g 카트리지, 용매 A: DCM; 용매 B: DCM/MeOH 8:2; %B 의 구배: 3CV 에 걸쳐 0 → 5, 5CV 동안 5, 5CV 에 걸쳐 5 → 15, 3CV 동안 15%B) 로 정제하여, 4.99g 의 목적하는 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (C): t_R = 0.59 분; [M+H]⁺: 267.86.

[0740]

14.2. 이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-아세트산:

[0741]

MeOH (30mL) 및 아세트산 (0.3mL) 중의 중간체 14.1 (4.99g) 의 황색 현탁액에, 아르곤 하에서 Pd/C (10%, 994mg) 를 첨가하였다. 플라스크를 아르곤을 이용하여 3회 탈기 및 재충전한 후, 수소를 사용하여 2회 탈기 및 재충전하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서, 수소 하에서, 5 시간 동안 교반하고, 셀리트 상에서 여과하고, 셀리트를 MeOH 로 세정하였다. 여과액을 증발시키고, 진공에서 건조시켜, 2.41g 의 회백색 고체를 수득하고, 이를 정제 없이 사용하였다. LC-MS (C): t_R = 0.15 분; [M+H]⁺: 178.24.

[0742]

14.3. 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:

[0743]

벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.45 분; [M+H]⁺: 445.1.

[0744]

실시예 15: 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:

[0745]

벤조이미다졸-1-일-아세트산을 2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아세트산으로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.55 분; [M+H]⁺: 444.2.

- [0746] 실시예 16: 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:
- [0747] 16.1. (R)-4-(4-메톡시카르보닐-티아졸-5-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [0748] NMP (30mL) 중의 메틸 5-브로모-1,3-티아졸-4-카르복실레이트 (3g) 의 용액에, (R)-1-N-Boc-2-메틸피페라진 (2.76g) 및 이어서 DIPEA (10.1mL) 를 첨가하였다. 수득한 용액을 120℃ 에서 1.5 일 동안, 실온에서 1 주 일에 걸쳐 및 120℃ 에서 7 일 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 EA 로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃, 1M HCl 및 포화 수성 NaCl 로 세정하였다. 수성상을 EA 로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 미정제물을 CC (Biotage, SNAP 100g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 10CV 동안 0, 5CV 에 걸쳐 0 → 10, 5CV 동안 10, 5CV 에 걸쳐 10 → 20, 5CV 동안 20, 5CV 에 걸쳐 20 → 30, 5CV 동안 30) 로 정제하여, 1.42g 의 황색 오일을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.84 분; [M+H]⁺: 342.08.
- [0749] 16.2. (R)-4-(4-카르복시-티아졸-5-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [0750] 중간체 1.1 을 중간체 16.1 로 대체하고, 2M NaOH 대신 1M NaOH 를 사용하여, 실시예 1 단계 1.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.69 분; [M+H]⁺: 314.35.
- [0751] 16.3. (R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [0752] DCM (10mL) 중의 중간체 16.2 (540mg) 의 용액에, o-페닐렌디아민 (202mg) 및 이어서 HATU (941mg) 및 DIPEA (367 μL) 을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 2.5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 DCM 으로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 물로 세정하였다. 수성상을 DCM 으로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 CC (Biotage, SNAP 25g 카트리지, 용매 A: DCM; 용매 B: MeOH; %B 의 구배: 5CV 동안 0, 5CV 에 걸쳐 0 → 3, 10CV 동안 3) 로 정제하였다. 수득한 주황색 오일 (850mg) 을 아세트산 (5mL) 중에 용해시키고, 상기 혼합물을 90℃ 에서 5 시간 동안 교반하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 포화 수성 NH₄Cl 및 포화 수성 NaHCO₃ 로 세정하였다. 수성상을 DCM 으로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제물을 CC (30g 실리카겔, 용리액 Hept/EA 7/3 + 0.1% TEA) 로 정제하여, 280mg 의 황색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.72 분; [M+H]⁺: 400.03.
- [0753] 16.4. 2-[5-((R)-3-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-4-일]-1H-벤조이미다졸, 이중 히드로클로라이드 염:
- [0754] 디옥산 중의 4M HCl (5 ml) 중의 중간체 16.3 (280mg) 의 현탁액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여, 260mg 의 베이지색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.42 분; [M+H]⁺: 300.02.
- [0755] 16.5. 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:
- [0756] 중간체 1.4 를 중간체 16.4 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아세트산으로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.58 분; [M+H]⁺: 458.2.
- [0757] 실시예 17: 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [0758] 중간체 1.4 를 중간체 16.4 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.47 분; [M+H]⁺: 459.3.
- [0759] 실시예 18: 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:

- [0760] 18.1. 2-[5-((R)-3-에틸-피페라진-1-일)-티아졸-4-일]-1H-벤조이미다졸, 이중 히드로클로라이드 염:
- [0761] 단계 16.1 에서 (R)-1-N-Boc-2-메틸피페라진을 (R)-1-N-Boc-2-에틸피페라진으로 대체하여, 실시예 16, 단계 16.1 내지 16.4 에 기재된 방법에 따라 4 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.45 분; $[M+H]^+$: 314.18.
- [0762] 18.2. 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-에틸-피페라진-1-일)-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:
- [0763] 중간체 1.4 를 중간체 18.1 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아세트산으로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.63 분; $[M+H]^+$: 472.3.
- [0764] 실시예 19: 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메톡시메틸-피페라진-1-일)-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:
- [0765] 19.1. 2-[5-((R)-3-메톡시메틸-피페라진-1-일)-티아졸-4-일]-1H-벤조이미다졸, 이중 히드로클로라이드 염:
- [0766] 단계 16.1 에서 (R)-1-N-Boc-2-메틸피페라진을 (R)-1-N-Boc-2-메톡시메틸피페라진으로 대체하여, 실시예 16, 단계 16.1 내지 16.4 에 기재된 방법에 따라 4 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.43 분; $[M+H]^+$: 329.97.
- [0767] 19.2. 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메톡시메틸-피페라진-1-일)-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:
- [0768] 중간체 1.4 를 중간체 19.1 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아세트산으로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.6 분; $[M+H]^+$: 488.3.
- [0769] 실시예 20: 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메톡시메틸-피페라진-1-일)-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:
- [0770] 중간체 1.4 를 중간체 19.1 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.5 분; $[M+H]^+$: 489.1.
- [0771] 실시예 21: 1-((R)-4-[4-(4-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:
- [0772] 21.1. 5-((R)-3-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르, 히드로클로라이드 염:
- [0773] 중간체 1.3 을 중간체 16.1 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.39 분; $[M+H]^+$: 242.10.
- [0774] 21.2. 5-[(R)-3-메틸-4-(2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-아세틸)-피페라진-1-일]-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르:
- [0775] DCM (5mL) 중의 2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아세트산 (592mg) 의 용액에, HOBT (499mg) 및 이어서 EDCI (709mg) 및 DIPEA (1.21mL) 를 첨가하였다. 수득한 혼합물을 5 분 동안 교반하였다. 중간체 21.1 (933mg) 을 첨가하고, 수득한 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 1M NaHCO₃ (30mL) 로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기상을 물로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 미정제물을 CC (Biotage, SNAP 50g 카트리지, 용매 A: DCM; 용매 B: MeOH; %B 의 구배: 16CV 에 걸쳐 0 → 15) 로 정제하여, 1.29g 의 갈색 오일을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.64 분; $[M+H]^+$: 400.31.
- [0776] 21.3. 5-[(R)-3-메틸-4-(2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-아세틸)-피페라진-1-일]-티아졸-4-카르복실산:

[0777] 중간체 16.1 을 중간체 21.2 로 대체하여, 실시예 16 단계 16.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다.

LC-MS (B): $t_R = 0.56$ 분; $[M+H]^+$: 385.91.

[0778] 21.4. 1- $\{(R)-4-[4-(4\text{-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일})\text{-티아졸-5-일}]\text{-2-메틸-피페라진-1-일}\}\text{-2-피롤로}[2,3\text{-b}]\text{피리딘-1-일-에탄온}$:

[0779] DCM (1mL) 중의 3-플루오로벤젠-1,2-디아민 (13.5mg), 중간체 21.3 (40.1mg), HATU (39.5mg) 및 DIPEA (55 μ L) 의 현탁액을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. PL-HCO₃ (500mg, 2.11mmol/g) 을 첨가하고, 상기 혼합물을 추가로 1 시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, DCM 으로 세정하고, 수득한 용액을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 AcOH (3mL) 중에 용해시키고, 70°C 에서 20 시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 분취용 LC-MS (III) 로 정제하여, 10mg 의 백색 고체를 수득하였다. LC-MS (A): $t_R = 0.69$ 분; $[M+H]^+$: 476.3.

[0780] 실시예 22 내지 실시예 28 을 적합한 디아민 유도체로부터 출발하여, 실시예 21 에 기재된 절차에 따라 합성하였다. 실시예 22 내지 실시예 28 의 LC-MS 데이터는 하기 표에 나열되어 있다. LC-MS 조건은 LC-MS (A) 를 사용하였다.

실시예 번호	명칭	t_R	$[M+H]^+$
22	1- $\{(R)-2\text{-메틸-4-[4-(4\text{-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일})\text{-티아졸-5-일}]\text{-피페라진-1-일}\}\text{-2-피롤로}[2,3\text{-b}]\text{피리딘-1-일-에탄온}$	0.62	472.3
23	1- $\{(R)-4-[4-(6\text{-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일})\text{-티아졸-5-일}]\text{-2-메틸-피페라진-1-일}\}\text{-2-피롤로}[2,3\text{-b}]\text{피리딘-1-일-에탄온}$	0.7	492.3
24	1- $\{(R)-4-[4-(6\text{-tert-부틸-1H-벤조이미다졸-2-일})\text{-티아졸-5-일}]\text{-2-메틸-피페라진-1-일}\}\text{-2-피롤로}[2,3\text{-b}]\text{피리딘-1-일-에탄온}$	0.77	514.3
25	1- $\{(R)-4-[4-(5\text{-메탄술폰닐-1H-벤조이미다졸-2-일})\text{-티아졸-5-일}]\text{-2-메틸-피페라진-1-일}\}\text{-2-피롤로}[2,3\text{-b}]\text{피리딘-1-일-에탄온}$	0.63	536.2
26	1- $\{(R)-4-[4-(5\text{-클로로-6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일})\text{-티아졸-5-일}]\text{-2-메틸-피페라진-1-일}\}\text{-2-피롤로}[2,3\text{-b}]\text{피리딘-1-일-에탄온}$	0.79	510.2
27	1- $\{(R)-4-[4-(5\text{-클로로-6-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일})\text{-티아졸-5-일}]\text{-2-메틸-피페라진-1-일}\}\text{-2-피롤로}[2,3\text{-b}]\text{피리딘-1-일-에탄온}$	0.73	506.2
28	1- $\{(R)-4-[4-(4,5\text{-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일})\text{-티아졸-5-일}]\text{-2-메틸-피페라진-1-일}\}\text{-2-피롤로}[2,3\text{-b}]\text{피리딘-1-일-에탄온}$	0.81	494.2

[0781]

[0782] 실시예 29: 1-(2-{4-[4-(4-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온:

[0783] 29.1. 5-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-벤조이미다졸-1-일)-아세틸]-피페라진-1-일}-티아졸-4-카르복실산:

[0784] 단계 21.1 에서 중간체 16.1 대신 중간체 1.1 로부터 출발하고, 단계 21.2 에서 2-(1H-피콜로[2,3-b]피리딘-1-일)아세트산 대신 (3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로 -벤조이미다졸-1-일)-아세트산을 사용하여, 실시예 21, 단계 21.1 내지 21.3 에 기재된 방법에 따라 3 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.60 분; $[M+H]^+$: 402.11.

[0785] 29.2. 1-(2-{4-[4-(4-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온:

[0786] 중간체 21.3 을 중간체 29.1 로 대체하고, 3-플루오로벤젠-1,2-디아민을 3-클로로-벤젠-1,2-디아민으로 대체하여, 실시예 21 단계 21.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.75 분; $[M+H]^+$: 508.2.

[0787] 실시예 30 내지 실시예 37 을 적합한 디아민 유도체로부터 출발하여, 실시예 29 단계 29.2 에 기재된 절차에 따라 합성하였다. 실시예 30 내지 실시예 37 의 LC-MS 데이터는 하기 표에 나열되어 있다. LC-MS 조건은 LC-MS (A) 를 사용하였다.

실시예 번호	명칭	t_R	$[M+H]^+$
30	1-(2-{4-[4-(7-메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온	0.63	504.3
31	1-메틸-3-(2-{4-[4-(5-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온	0.65	488.3
32	1-메틸-3-(2-옥소-2-{4-[4-(5-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-에틸)-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온	0.79	542.2
33	1-(2-{4-[4-(5-메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온	0.63	504.2
34	1-(2-{4-[4-(6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온	0.64	492.2
35	1-(2-{4-[4-(5,6-디클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온	0.84	542.1
36	1-(2-{4-[4-(5,6-디메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온	0.62	534.3
37	1-(2-{4-[4-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온	0.75	522.2

[0788]

[0789] 실시예 38: 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-브로모-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-피콜로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:

- [0790] 38.1. 4-(2-브로모-4-메톡시카르보닐-티아졸-5-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [0791] MeCN (60mL) 중의 중간체 1.1 (3.94g) 의 갈색 용액에, NBS (2.21g) 를 첨가하였다. 수득한 용액을 50℃ 에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시켰다. 미정제물을 EA 로 희석하고, Hept 를 첨가하였다. 수득한 현탁액을 여과하고, 분말을 Hept 로 세정하고, 여과액을 진공에서 증발시켜, 4.71g (순도 80%) 의 갈색 수지를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.90 분; $[M+H]^+$: 407.96.
- [0792] 38.2. 4-(2-브로모-4-카르복시-티아졸-5-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [0793] 중간체 16.1 을 중간체 38.1 로 대체하고, 용매로서 MeOH 대신 MeOH/THF (2/1) 를 사용하여, 실시예 16 단계 16.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.79 분; $[M+H]^+$: 393.84.
- [0794] 38.3. 2-(2-브로모-5-피페라진-1-일-티아졸-4-일)-1H-벤조이미다졸, 이중 히드로클로라이드 염:
- [0795] 중간체 16.2 를 중간체 38.2 로 대체하여, 실시예 16 단계 16.3 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.46 분; $[M+H]^+$: 365.97.
- [0796] 38.4. 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-브로모-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:
- [0797] 중간체 1.4 를 중간체 38.3 으로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-아세트산으로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.63 분; $[M+H]^+$: 522.2.
- [0798] 실시예 39: 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-에틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:
- [0799] 실온에서, 아르곤 하에서, 실시예 38 (50mg), 1,1'-비스(디페닐포스핀)페로센 디클로로팔라듐-(II)-클로라이드 착물 (DCM 1/1 중, 3.91mg) 및 디옥산 (1.5mL) 을 바이알에 충전하고, 밀봉하고, 아르곤을 이용하여 3회 탈기 및 재충전하였다. 디에틸아연 (톨루엔 중의 1.5M) 을 첨가하였다. 수득한 주황색 현탁액을 100℃ 에서 1.5 시간 동안 진탕하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (0.5mL) 을 적가하여 켄칭하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 수득한 갈색 고체를 분취용 LC-MS (I) 로 정제하여, 17mg 의 베이지색 고체를 수득하였다. LC-MS (A): t_R = 0.65 분; $[M+H]^+$: 472.3.
- [0800] 실시예 40: 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:
- [0801] 디에틸아연 (톨루엔 중의 1.5M) 을 디메틸아연 (톨루엔 중의 2M) 으로 대체하여, 실시예 39 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.6 분; $[M+H]^+$: 458.2.
- [0802] 실시예 41: 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-페닐-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:
- [0803] 41.1. 1-(4-{2-브로모-4-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:
- [0804] THF (6mL) 중의 실시예 38 (542mg) 의 황색 용액에, 0℃ 에서, NaH (62mg, 미네랄 오일 중의 60%) 를 첨가하였다. 수득한 담황색 발포성 현탁액을 0℃ 에서, 아르곤 하에서, 15 분 동안 교반한 후, SEMC1 (182mg) 을 첨가하고, 1.25 시간 동안 교반을 지속하였다. 상기 반응 혼합물을 물을 첨가하여 켄칭하였다. 상을 분리하고, 유기층을 물 및 염수로 세정하였다. 수성층을 EA 로 2회 추출하였다. 조합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, 고진공에서 건조시켰다. 미정제물을 CC (Biotage, SNAP 25g 카트리지, 용매 A: DCM; 용매 B: DCM/MeOH 8/2; %B 의 구배: 4CV 동안 5, 6CV 에 걸쳐 5 → 15, 3CV 동안 15) 로 정제하여, 530 mg 의 연황색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.91 분; $[M+H]^+$: 652.48.
- [0805] 41.2.

1-(4-{2-페닐-4-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:

[0806] MeCN (1mL) 및 1M Na₂CO₃ (1mL) 중의 중간체 41.1 (50mg), 페닐보론산 (9.83mg), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2.69mg) 의 혼합물을 80℃ 에서 24 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고, EA 로 희석하고, 물 및 염수로 2회 세정하였다. 수성층을 EA 로 2회 추출하였다. 조합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 미정제물을 CC (Biotage, SNAP 10g 카트리지, 용매 A: DCM; 용매 B: DCM/MeOH 8/2; %B 의 구배: 5CV 동안 5, 5CV 에 걸쳐 5 → 15, 5CV 동안 15) 로 정제하여, 28mg 의 갈색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.94 분; [M+H]⁺: 650.64.

[0807] 41.3. 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-페닐-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:

[0808] THF (0.5mL) 중의 중간체 41.2 (26mg) 의 갈색 용액에, 실온에서, TBAF (0.16mL, THF 중의 1M) 를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 70℃ 에서 20.5 시간 동안 가열하였다. 2 번의 부가적인 당량의 TBAF 를 첨가하고, 상기 혼합물을 70℃ 에서 3.5 시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 포화 수성 NaHCO₃ 을 첨가하고, 상기 혼합물을 DCM 으로 2 회 추출하였다. 조합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 미정제물을 분취용 LC-MS (I) 로 정제하여, 2mg 의 황색 고체를 수득하였다. LC-MS (A): t_R = 0.76 분; [M+H]⁺: 520.2.

[0809] 실시예 42: 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-클로로-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:

[0810] 42.1. 4-(2-클로로-4-메톡시카르보닐-티아졸-5-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[0811] NBS 를 NCS 로 대체하여, 실시예 38 단계 38.1 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (C): t_R = 0.85 분; [M+H]⁺: 362.24.

[0812] 42.2. 4-(4-카르복시-2-클로로-티아졸-5-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[0813] 중간체 16.1 을 중간체 42.1 로 대체하고, EtOH 대신 MeOH/THF 1/1 을 사용하여, 실시예 16 단계 16.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (C): t_R = 0.72 분; [M+H]⁺: 348.26.

[0814] 42.3. 4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-클로로-티아졸-5-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[0815] 중간체 16.2 를 중간체 42.2 로 대체하여, 실시예 16 단계 16.3 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (C): t_R = 0.69 분; [M+H]⁺: 420.35.

[0816] 42.4. 5-[(R)-3-메틸-4-(2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-아세틸)-피페라진-1-일]-티아졸-4-카르복실산:

[0817] 중간체 16.3 을 중간체 42.3 으로 대체하여, 실시예 16 단계 16.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (C): t_R = 0.57 분; [M+H]⁺: 319.96.

[0818] 42.5. 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-클로로-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:

[0819] 중간체 1.4 를 중간체 42.4 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아세트산으로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.63 분; [M+H]⁺: 478.2.

[0820] 실시예 43: rac-1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-(1-히드록시-에틸)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:

[0821] 43.1. 1-(4-{2-아세틸-4-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:

- [0822] 톨루엔 (5mL) 중의 중간체 41.1 (250mg) 의 용액에, 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 (0.163mL) 및 이어서 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (26.9mg) 를 첨가하였다. 수득한 황색 현탁액을 95℃ 에서, 아르곤 하에서, 19.5 시간 동안 교반하였다. 1.2 당량의 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 및 0.1 당량의 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 를 첨가하고, 상기 혼합물을 추가로 95℃ 에서 3.5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 디옥산 (3.3mL) 및 2M HCl (1.6mL) 중에 용해시켰다. 수득한 진갈색 에멀전을 실온에서 밤새 격렬하게 교반하였다. pH 9 에 이를 때까지, 1M NaOH (3.5mL) 를 첨가하였다. 물을 첨가하고, 상기 혼합물을 DCM 으로 3 회 추출하였다. 조합한 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 미정제물을 CC (Biotage, SNAP 10g 카트리지, 용매 A: DCM; 용매 B: DCM/MeOH 8/2; %B 의 구배: 5CV 동안 5, 3CV 에 걸쳐 5 → 15, 7CV 동안 15) 로 정제하여, 191mg 의 진황색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.91 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 616.63.
- [0823] 43.2. *rac-1-(4-{2-(1-히드록시-에틸)-4-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:*
- [0824] MeOH (1mL) 중의 중간체 43.1 (40mg) 의 황색 용액에, 아르곤 하에서, 실온에서, NaBH_4 (2.5mg) 를 첨가하였다. 수득한 발포성 갈색 현탁액을 실온에서 진탕하였다. 상기 반응 혼합물을 물을 첨가하여 켄칭하고, DCM 으로 3 회 추출하였다. 조합한 유기층을 증발시키고, 고진공에서 건조시켜, 33mg 의 갈색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.82 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 618.05.
- [0825] 43.3. *rac-1-(4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-(1-히드록시-에틸)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:*
- [0826] 중간체 41.2 를 중간체 43.2 로 대체하여, 실시예 41 단계 41.3 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.57 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 488.3.
- [0827] 실시예 44: 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-[1,4]디아제판-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:
- [0828] 44.1. 4-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-(1,4-디아제판-1-일)티아졸, 이중 히드로클로라이드 염:
- [0829] (R)-1-N-Boc-2-메틸피페라진을 tert-부틸-1,4-디아제판-1-카르복실레이트로 대체하고, DIPEA 를 DBU 로 대체하고, 단계 16.1 에서 80℃ 로 가열하여, 실시예 16, 단계 16.1 내지 16.4 에 기재된 방법에 따라 4 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.43 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 300.00.
- [0830] 44.2. 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-[1,4]디아제판-1-일}-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:
- [0831] 중간체 1.4 를 중간체 44.1 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아세트산으로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.57 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 458.3.
- [0832] 실시예 45: 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-[1,4]디아제판-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [0833] 중간체 1.4 를 중간체 44.1 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.47 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 459.3.
- [0834] 실시예 46: 1-((S)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:
- [0835] 46.1. 2-[5-((S)-3-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-4-일]-1H-벤조이미다졸, 이중 히드로클로라이드 염:
- [0836] (R)-1-N-Boc-2-메틸피페라진을 (S)-1-N-Boc-2-메틸피페라진으로 대체하고, 단계 16.1 에서 DIPEA 를 DBU 로 대체하고, 단계 16.2 에서 EtOH 대신 MeOH/THF 2.5/1 을 사용하여, 실시예 16, 단계 16.1 내지 16.4 에 기재된

방법에 따라 4 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.42$ 분; $[M+H]^+$: 300.02.

[0837] 46.2. 1-((S)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-에탄온:

[0838] 중간체 1.4 를 중간체 46.1 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아세트산으로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): $t_R = 0.58$ 분; $[M+H]^+$: 458.3.

[0839] 실시예 47: 1-((S)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:

[0840] 중간체 1.4 를 중간체 46.1 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): $t_R = 0.47$ 분; $[M+H]^+$: 459.2.

[0841] 실시예 48: 1-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:

[0842] 48.1. 4-(4-메톡시카르보닐-티아졸-5-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[0843] 포화 수성 K_2CO_3 (1.5mL) 및 디옥산 (3mL) 중의 메틸 5-브로모-1,3-티아졸-4-카르복실레이트 (250mg), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (348mg), $Pd(PPh_3)_4$ (67.1mg) 의 혼합물을 마이크로파에서, 125°C 에서, 아르곤 하에서, 1 시간 동안 교반하였다. EA 을 첨가하고, 상기 혼합물을 물 및 염수로 세정하였다. 수성층을 EA 로 추출하였다. 조합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제물을 CC (Biotage, SNAP 25g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 5CV 동안 0, 5CV 에 걸쳐 0 → 10, 5CV 동안 10, 5CV 에 걸쳐 10 → 20, 5CV 동안 20, 5CV 에 걸쳐 20 → 30, 10CV 동안 30) 로 정제하여, 187mg 의 황색 오일을 수득하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.84$ 분; $[M+H]^+$: 325.05.

[0844] 48.2. 4-(4-메톡시카르보닐-티아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[0845] EtOH (5mL) 중의 중간체 48.1 (180mg) 의 용액에, 아르곤 하에서, Pd/C (10%, 29mg) 를 첨가하였다. 플라스크를 아르곤을 이용하여 3회 탈기 및 재충전한 후, 수소를 사용하여 2회 탈기 및 재충전하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서, 수소 하에서 교반하였다. 3 시간 후, 0.05 당량의 Pd 를 첨가하고, 0.75 시간 후 이어서 1 당량의 TEA 를 첨가하였다. 1.5 시간 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 50°C 까지 밤새 가열하였다. 2 당량의 AcOH 를 첨가하고, 상기 혼합물을 50°C 에서 4 시간 동안 가열하였다. 0.05 당량의 Pd 를 첨가하고, 20 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 셀리트 상에서 여과하고, 여과액을 아르곤 하에서, Pd/C (10%, 29mg) 과 반응시켰다. 플라스크를 아르곤을 이용하여 3회 탈기 및 재충전한 후, 수소를 사용하여 2회 탈기 및 재충전하였다. 상기 반응 혼합물을 50°C 에서, 수소 하에서, 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 셀리트 상에서 여과하고, 감압 하에서 증발시켜, 143mg 의 황색 왁스를 수득하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.85$ 분; $[M+H]^+$: 327.21.

[0846] 48.3. 4-(4-카르복시-티아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[0847] 중간체 16.1 을 중간체 48.2 로 대체하여, 실시예 16 단계 16.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.73$ 분; $[M+H]^+$: 313.22.

[0848] 48.4. 2-(5-피페리딘-4-일-티아졸-4-일)-1H-벤조이미다졸:

[0849] HATU 와의 반응 후, 후처리를 수행하지 않는 것을 제외하고는, 중간체 16.2 를 중간체 48.3 으로 대체하여, 실시예 16 단계 16.3 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. 나아가, BOC 기를 AcOH 처리 중 제거하였다. (C): $t_R = 0.45$ 분; $[M+H]^+$: 285.14.

- [0850] 48.5. 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [0851] 중간체 1.4 를 중간체 48.4 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.51 분; $[M+H]^+$: 444.3.
- [0852] 실시예 49: 1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-에틸-피페라진-1-일]-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [0853] 중간체 1.4 를 중간체 18.1 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.51 분; $[M+H]^+$: 473.3.
- [0854] 실시예 50: 1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-이소프로필-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [0855] 50.1. (R)-4-(2-브로모-4-메톡시카르보닐-티아졸-5-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [0856] 중간체 1.1 을 중간체 16.1 로 대체하여, 실시예 38 단계 38.1 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.93 분; $[M+H]^+$: 420.30.
- [0857] 50.2. (R)-4-(2-이소프로페닐-4-메톡시카르보닐-티아졸-5-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [0858] MeCN (4mL) 및 1M Na₂CO₃ (4mL) 중의 이소프로페닐보론산 피나콜 에스테르 (0.246mL), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42.2mg), 중간체 50.1 (500mg) 의 혼합물을 80℃ 에서, 아르곤 하에서, 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고, EA 로 희석하고, 물로 2회 및 염수로 1회 세정하였다. 수성층을 EA 로 추출하였다. 조합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 증발시켜, 575mg 의 갈색 오일을 수득하였다. CC (Biotage, SNAP 10g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 6CV 동안 10, 3CV 에 걸쳐 10 → 30, 5CV 동안 30) 로 정제하여, 343mg 의 담황색 왁스를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.96 분; $[M+H]^+$: 382.03.
- [0859] 50.3. (R)-4-(2-이소프로필-4-메톡시카르보닐-티아졸-5-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [0860] 중간체 50.2 (296mg) 를 함유한 플라스크에, 아르곤 하에서 Pd/C (10%, 41mg) 및 이어서 MeOH (3mL) 를 첨가하였다. 상기 플라스크를 아르곤을 이용하여 3회 탈기 및 재충전한 후, H₂ 를 이용하여 3회 탈기 및 재충전하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서, H₂ 하에서, 1.75 시간 동안 교반하고, 셀리트 상에서 여과하였다. 상기 셀리트를 MeOH 로 세정하고, 여과액을 진공에서 증발시켜, 294mg 의 백색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.94 분; $[M+H]^+$: 384.20.
- [0861] 50.4. (R)-4-(4-카르복시-2-이소프로필-티아졸-5-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [0862] 중간체 16.1 을 중간체 50.3 으로 대체하고, EtOH 대신 MeOH/THF 1:1 을 사용하고, 50℃ 로 가열하여, 실시예 16 단계 16.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.87 분; $[M+H]^+$: 369.78.
- [0863] 50.5. (R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-이소프로필-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [0864] 중간체 16.2 를 중간체 50.4 로 대체하여, 실시예 16 단계 16.3 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.83 분; $[M+H]^+$: 442.52.
- [0865] 50.6. (R)-4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-이소프로필-5-(3-메틸피페라진-1-일)티아졸, 이중 히드로클로라이드 염:
- [0866] 중간체 16.3 을 중간체 50.5 로 대체하여, 실시예 16 단계 16.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다.

LC-MS (B): $t_R = 0.83$ 분; $[M+H]^+$: 442.52.

[0867] 50.7. 1- $\{(R)-4-[4-(1H\text{-벤조이미다졸-2-일})-2\text{-이소프로필-티아졸-5-일}]-2\text{-메틸-피페라진-1-일}\}-2\text{-이미다조}$
[4,5-*b*]-피리딘-3-일-에탄온:

[0868] 중간체 1.4 를 중간체 50.6 으로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1
단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): $t_R = 0.61$ 분; $[M+H]^+$: 501.3.

[0869] 실시예 51: 1- $\{(R)-4-[4-(1H\text{-벤조이미다졸-2-일})-2\text{-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}]-2\text{-메틸-피페라진-1-일}\}-2\text{-이미다조}$
[4,5-*b*]-피리딘-3-일-에탄온:

[0870] 51.1. (R)-4-(4-메톡시카르보닐-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸
에스테르:

[0871] DMF (40mL) 중의 중간체 50.1 (2g) 의 용액에, CuI (4.53g), AsPh₃ (601mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐
-(0)-클로로포름 부가물 (246mg) 및 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세테이트 (4.57g) 를 순서대로
첨가하였다. 수득한 현탁액을 100℃ 에서 4 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고, 질소를
이용하여 30 분 동안 에탄올아민 용액 (물 중의 50%) 으로 흘려보냈다. 잔류물을 건조될 때까지
증발시켰다. CC (Biotage, SNAP 100g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 1CV 동안 0, 5CV
에 걸쳐 0 → 10, 3CV 동안 10, 5CV 에 걸쳐 10 → 30, 3CV 동안 20, 5CV 에 걸쳐 20 → 30, 3CV 동안 30, 5CV 에
걸쳐 30 → 50) 로 정제하여, 1.26g 의 황색 오일을 수득하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.97$ 분; $[M+H]^+$:
409.96.

[0872] 51.2. (R)-4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)티아졸, 이중 히드로클로
라이드 염:

[0873] 단계 16.2 에서 중간체 16.1 을 중간체 51.1 로 대체하여, 실시예 16, 단계 16.2 내지 16.4 에 기재된 방법에
따라 3 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.55$ 분; $[M+H]^+$: 367.94.

[0874] 51.3. 1- $\{(R)-4-[4-(1H\text{-벤조이미다졸-2-일})-2\text{-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}]-2\text{-메틸-피페라진-1-일}\}-2\text{-이미}$
다조[4,5-*b*]-피리딘-3-일-에탄온:

[0875] 중간체 1.4 를 중간체 51.2 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1 단
계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): $t_R = 0.66$ 분; $[M+H]^+$: 527.2.

[0876] 실시예 52: 1- $\{4-[4-(1H\text{-벤조이미다졸-2-일})\text{-티아졸-5-일}]\text{-피페라진-1-일}\}-2\text{-}(4\text{-메톡시-인돌-1-일})\text{-에탄}$
온:

[0877] 52.1. (4-메톡시-인돌-1-일)-아세트산:

[0878] DMF (10mL) 중의 4-메톡시인돌 (294mg) 의 용액에, K₂CO₃ (829mg) 를 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후,
에틸클로로아세테이트 (0.426mL) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 120℃ 에서 밤새 교반하고, 냉각시키
고, 여과하였다. 고체를 DCM 으로 세정하고, 여과액을 진공에서 농축시켰다. CC (실리카겔, EA/MeOH
9/1) 및 이어서 분취용 HPLC (I) 후, 수득한 물질을 1M NaOH/THF (20mL, 1/1) 중에 용해시켰다. 상기 혼합
물을 실온에서 밤새 교반하고, 1M HCl (8mL) 로 중화시키고, 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에
용해시키고, 수득한 현탁액을 여과하였다. 상기 여과액을 진공에서 증발시켜, 340mg 의 베이지색 분말을 수
득하였다. LC-MS (D): $t_R = 0.76$ 분; $[M+H]^+$: 206.1.

[0879] 52.2. 1- $\{4-[4-(1H\text{-벤조이미다졸-2-일})\text{-티아졸-5-일}]\text{-피페라진-1-일}\}-2\text{-}(4\text{-메톡시-인돌-1-일})\text{-에탄온}$:

[0880] 중간체 52.1 (30.8mg) 에, DMF/DIPEA (0.54mL, 5/1) 중의 중간체 1.4 (35.8mg) 의 용액 및 DMF (0.45mL) 중의
HOAT (20.4mg) 의 용액을 첨가하였다. DMF (0.9mL) 및 DIPEA (0.9mL) 를 첨가하고, 완전히 용해될 때까지
상기 혼합물을 가열하였다. Si-DCC (0.93mmol/g, 322.6mg) 를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 50℃ 에서 밤
새 가열하였다. 냉각시킨 후, 이를 DCM/MeOH 1/1 로 사전조건화된 PL-HCO₃ 카트리지를 통해 여과하였다.

상기 카트리지를 추가로 DCM/MeOH 1/1 로 세정하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 미정제물을 분취용 LC-MS (IV) 로 정제하여, 19mg 의 백색 고체를 수득하였다. LC-MS (A): t_R = 0.7 분; $[M+H]^+$: 473.3.

[0881]

실시예 53 내지 실시예 64 를 적합한 인돌 유도체로부터 출발하여, 실시예 52, 단계 52.1 및 52.2 에 기재된 절차에 따라 합성하였다. 실시예 53 내지 실시예 64 의 LC-MS 데이터는 하기 표에 나열되어 있다. LC-MS 조건은 LC-MS (A) 를 사용하였다.

실시예 번호	명칭	t_R	$[M+H]^+$
53	1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(5,6-디클로로-인돌-1-일)-에탄온	0.86	511.1
54	1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(6-트리플루오로메틸-인돌-1-일)-에탄온	0.84	511.2
55	1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(5-플루오로-인돌-1-일)-에탄온	0.73	461.2
56	1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(6-플루오로-인돌-1-일)-에탄온	0.74	461.2
57	1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(7-메틸-인돌-1-일)-에탄온	0.74	457.3
58	1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(2-메틸-인돌-1-일)-에탄온	0.75	457.2
59	1-(2-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-1H-인돌-3-카르보니트릴	0.69	468.2
60	1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(4-클로로-인돌-1-일)-에탄온	0.79	477.2
61	1-(2-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-1H-인돌-7-카르보니트릴	0.71	468.2
62	1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(5-클로로-6-메톡시-인돌-1-일)-에탄온	0.78	507.2
63	1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일)-에탄온	0.79	475.3

[0882]

	일)-에탄온		
64	1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(2-트리플루오로메틸-벤조이미다졸-1-일)-에탄온	0.67	512.2

[0883]

- [0884] 실시예 65: 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(6-클로로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-에탄온:
- [0885] 65.1. (6-클로로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-아세트산 *tert*-부틸 에스테르:
- [0886] 4-아자벤조이미다졸을 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘으로 대체하여, 실시예 14, 단계 14.1 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.93 분; $[M+H]^+$: 267.28.
- [0887] 65.2. (6-클로로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-아세트산, 히드로클로라이드 염:
- [0888] 중간체 16.3 을 중간체 65.1 로 대체하여, 실시예 16, 단계 16.4 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.68 분; $[M+H]^+$: 211.31.
- [0889] 65.3.
1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(6-클로로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-에탄온:
- [0890] 중간체 52.1 을 중간체 65.2 로 대체하여, 실시예 52, 단계 52.2 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.72 분; $[M+H]^+$: 478.2.
- [0891] 실시예 66: 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(2-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-에탄온:
- [0892] 66.1. (2-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-아세트산:
- [0893] 단계 14.1 에서 4-아자벤조이미다졸을 2-메틸-7-아자인돌로 대체하여, 실시예 14, 단계 14.1 및 단계 14.2 에 기재된 방법에 따라 2 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.44 분; $[M+H]^+$: 191.11.
- [0894] 66.2. 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(2-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-에탄온:
- [0895] 중간체 52.1 을 중간체 66.1 로 대체하여, 실시예 52, 단계 52.2 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.58 분; $[M+H]^+$: 458.3.
- [0896] 실시예 67: 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-에탄온:
- [0897] 67.1. 3-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘:
- [0898] 톨루엔 (15mL) 중의 2,3-디클로로피리딘 (500mg), 알릴아민 (0.254mL), NaOtBu (1.19g), Pd₂dba₃ (37.9mg), dppf (91.8mg) 의 혼합물을 아르곤 하에서 제조하고, 3 개의 바이알로 나누었다. 상기 바이알들을 밀봉하고, 아르곤을 이용하여 3회 탈기 및 재충전하였다. 수득한 녹색-갈색 현탁액을 140℃ 까지 19.3 시간 동안 가열하였다. Pd₂dba₃ (0.0125 당량) 및 dppf (0.05 당량) 를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 추가로 140℃ 에서 25 시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 조합한 반응 혼합물을 EA 로 희석하고, 물 및 염수로 세정하였다. 수성층을 EA 로 추출하였다. 조합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 미정제물을 CC (Biotage, SNAP 25g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 6CV 동안 50, 3CV 에 걸쳐 50 → 70, 5CV 동안 70, 3CV 에 걸쳐 70 → 100, 3CV 동안 100) 로 정제하여, 67mg 의 갈색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.44 분; $[M+H]^+$: 133.22.
- [0899] 67.2. (3-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-아세트산:
- [0900] 단계 14.1 에서 4-아자벤조이미다졸을 중간체 67.1 로 대체하여, 실시예 14, 단계 14.1 및 단계 14.2 에 기재된 방법에 따라 2 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.47 분; $[M+H]^+$: 191.41.
- [0901] 67.3. 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-

에탄온:

[0902] 중간체 52.1 을 중간체 67.2 로 대체하여, 실시예 52, 단계 52.2 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.59 분; $[M+H]^+$: 458.2.

[0903] 실시예 68: 1-(2-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-1,3-디히드로-인돌-2-온:

[0904] 68.1. (2-옥소-2,3-디히드로-인돌-1-일)-아세트산 벤질 에스테르:

[0905] 무수 THF (15mL) 중의 옥신돌 (500mg) 의 갈색 용액에, 0℃ 에서 아르곤 하에서 NaH (204mg, 미네랄 오일 중의 60%) 를 첨가하였다. 수득한 발포성 갈색 현탁액을 0℃ 에서 15 분 동안 교반하고, 벤질 브로모아세테이트 (0.602mL) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 물 및 EA 를 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성상을 EA 로 3회 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 미정제물을 CC (Biotage, SNAP 25g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 6CV 동안 10, 4CV 에 걸쳐 10 → 30, 6CV 동안 30) 로 정제하여, 648mg 의 적색 왁스를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.85 분; $[M+H]^+$: 282.38.

[0906] 68.2. (2-옥소-2,3-디히드로-인돌-1-일)-아세트산:

[0907] 중간체 14.1 을 중간체 68.1 로 대체하여, 실시예 14, 단계 14.2 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.54 분; $[M+H]^+$: 191.09.

[0908] 68.3. 1-(2-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-1,3-디히드로-인돌-2-온:

[0909] 중간체 52.1 을 중간체 68.2 로 대체하여, 실시예 52, 단계 52.2 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.6 분; $[M+H]^+$: 459.2.

[0910] 실시예 69: 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(6-메톡시-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-에탄온:

[0911] 69.1. (6-메톡시-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-아세트산, 히드로클로라이드 염:

[0912] 단계 65.1 에서 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 6-메톡시-7-아자인돌로 대체하여, 실시예 65, 단계 65.1 및 단계 65.2 에 기재된 방법에 따라 2 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.68 분; $[M+H]^+$: 207.38.

[0913] 69.2. 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(6-메톡시-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-에탄온:

[0914] 중간체 52.1 을 중간체 69.1 로 대체하여, 실시예 52, 단계 52.2 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.7 분; $[M+H]^+$: 474.2.

[0915] 실시예 70: 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(6-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-에탄온:

[0916] 70.1. (6-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-아세트산 tert-부틸 에스테르:

[0917] 중간체 65.1 (250mg), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (38.3mg) 및 디옥산 (5mL) 을 바이알에 충전하고, 밀봉하고, 아르곤을 이용하여 탈기 및 재충전하였다. 이어서, 디메틸아연 (톨루엔 중의 2M, 1.03mL) 을 첨가하였다. 수득한 적색-갈색 현탁액을 100℃ 에서 교반하였다. 1.6 시간 후, 상기 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (0.8mL) 로 켄칭하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 수득한 미정제물을 CC (Biotage, SNAP 10g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 5CV 동안 5, 2CV 에 걸쳐 5 → 10, 4CV 동안 10) 로 정제하여, 150mg 의

황색 오일을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.72 분; $[M+H]^+$: 247.28.

[0918] 70.2. (6-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-아세트산, 히드로클로라이드 염:

[0919] 중간체 16.3 을 중간체 70.1 로 대체하여, 실시예 16, 단계 16.4 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.40 분; $[M+H]^+$: 191.39.

[0920] 70.3. 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(6-메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-에탄온:

[0921] 중간체 52.1 을 중간체 70.2 으로 대체하여, 실시예 52, 단계 52.2 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.53 분; $[M+H]^+$: 458.3.

[0922] 실시예 71: 3-(2-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온:

[0923] 71.1. (3-니트로-피리딘-2-일아미노)-아세트산 tert-부틸 에스테르:

[0924] MeCN (35mL) 중의 H-Gly-OtBu.HCl (1.57g) 의 현탁액에, 2-클로로-3-니트로피리딘 (1.5g) 및 DIPEA (4.01mL) 를 첨가하였다. 수득한 황색 용액을 80°C 까지 14 시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세정하고, 수성상을 DCM 으로 추출하였다. 조합한 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 증발시켜, 2.44g 의 황색 고체를 수득하였다. LC-MS (C): t_R = 0.81 분; $[M+H]^+$: 254.27.

[0925] 71.2. (3-아미노-피리딘-2-일아미노)-아세트산 tert-부틸 에스테르:

[0926] EtOH (15mL) 및 DIPEA (0.72mL) 중의 중간체 71.1 (1.07g) 의 용액에, 아르곤 하에서 Pd/C (10%, 224mg) 를 첨가하였다. 플라스크를 아르곤을 이용하여 3회 탈기 및 재충전한 후, 수소를 사용하여 2회 탈기 및 재충전하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서, 수소 하에서, 5 일 동안 교반하고, 셀리트 상에서 여과하고, 상기 셀리트를 EtOH 로 세정하였다. 여과액을 증발시키고, 진공에서 건조시켜, 827mg 의 갈색 왁스를 수득하였다. LC-MS (C): t_R = 0.38 분; $[M+H]^+$: 224.35.

[0927] 71.3. (2-옥소-1,2-디히드로-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)-아세트산 tert-부틸 에스테르:

[0928] THF (20mL) 중의 중간체 71.2 (976mg) 및 CDI (767mg) 의 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. DMAP (27.2mg) 를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 19 시간 동안 교반하였다. CDI (0.3 당량) 및 DMAP (0.5 당량) 를 첨가하고, 115 시간 동안 교반을 지속하였다. 상기 반응 혼합물을 EA 로 희석하고, 물 및 염수로 세정하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. CC (제 1 CC: Hept/EA/NH₃ 7/3/0.01; 제 2 CC: DCM/MeOH/NH₃ 8/2/0.01) 로 정제하여, 833mg 의 회색 분말을 수득하였다. LC-MS (C): t_R = 0.56 분; $[M+H]^+$: 250.04.

[0929] 71.4. (2-옥소-1,2-디히드로-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)-아세트산:

[0930] 중간체 16.3 을 중간체 71.3 으로 대체하여, 실시예 16, 단계 16.4 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. 하지만, 상기 화합물을 CC (DCM/MeOH/AcOH 9/1/0.01) 로 정제하였다. LC-MS (C): t_R = 0.27 분; $[M+H]^+$: 194.40.

[0931] 71.5. 3-(2-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온:

[0932] 중간체 52.1 을 중간체 71.4 로 대체하여, 실시예 52, 단계 52.2 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.49 분; $[M+H]^+$: 461.2.

[0933] 실시예 72: 1-((2S,6R)-4-[4-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2,6-디메틸-피페라진-1-일)-

2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:

- [0934] 72.1. 4-(5-클로로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)티아졸, 이중 히드로클로라이드 염:
- [0935] 단계 1.1 에서 1-Boc-피페라진을 (2R,6S)-tert-부틸 2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트로 대체하고, 단계 1.3 에서 o-페닐렌디아민을 4-클로로-1,2-페닐렌 디아민으로 대체하여, 실시예 1, 단계 1.1 내지 1.4 에 기재된 방법에 따라 4 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (C): t_R = 0.42 분; $[M+H]^+$: 348.31.
- [0936] 72.2. 1-((2S,6R)-4-[4-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2,6-디메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [0937] 중간체 1.4 를 중간체 72.1 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.66 분; $[M+H]^+$: 507.2.
- [0938] **실시예 73: 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-시클로프로필-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:**
- [0939] 73.1. (R)-메틸 5-(4-(tert-부톡시카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)-2-시클로프로필티아졸-4- 카르복실레이트:
- [0940] 실온에서, 아르곤 하에서, 시클로프로필보론산 (133mg), K_3PO_4 (930mg), 트리시클로헥실포스핀 (33.4mg), 톨루엔 (15mL) 중의 중간체 50.1 (500mg) 의 용액, 물 (0.75mL) 및 $Pd(OAc)_2$ (13.4mg) 를 플라스크에 충전하였다. 수득한 황색 현탁액을 100℃ 에서, 아르곤 하에서 교반하였다. 시클로프로필보론산 (1.3 당량), 트리시클로헥실포스핀 (0.1 당량), 물 (0.3mL) 및 $Pd(OAc)_2$ (0.05 당량) 를 추가로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 질소를 이용하여 탈기 및 재충전하고, 100℃ 에서 밤새 교반하였다. 냉각시킨 후, EA 을 첨가하고, 상기 혼합물을 물 및 염수로 세정하였다. 수성층을 EA 로 추출하였다. 조합한 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. CC (25g 실리카겔, Hept/EA 7/3) 로 정제하여, 283mg 의 황색 오일을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.92 분; $[M+H]^+$: 381.98.
- [0941] 73.2. (R)-4-(4-카르복시-2-시클로프로필-티아졸-5-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [0942] 중간체 16.1 을 중간체 73.1 로 대체하고, HCl 대신 시트르산으로 켄칭하여, 실시예 16, 단계 16.2 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (C): t_R = 0.78 분; $[M+H]^+$: 367.85.
- [0943] 73.3. (R)-tert-부틸 4-(4-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-시클로프로필티아졸-5-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트:
- [0944] 중간체 16.2 를 중간체 73.2 로 대체하여, 실시예 16, 단계 16.3 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.82 분; $[M+H]^+$: 440.02.
- [0945] 73.4. (R)-4-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-시클로프로필-5-(3-메틸피페라진-1-일)티아졸 히드로클로라이드:
- [0946] 중간체 16.3 을 중간체 73.3 으로 대체하여, 실시예 16, 단계 16.4 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.51 분; $[M+H]^+$: 340.03.
- [0947] 73.5. 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-시클로프로필-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [0948] 중간체 1.4 를 중간체 73.4 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1, 단계 1.5 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.58 분; $[M+H]^+$: 499.3.
- [0949] **실시예 74: 1-메틸-3-(2-옥소-2-{4-[4-(6-트리플루오로메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-에틸)-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온:**
- [0950] 3-클로로-벤젠-1,2-디아민을 4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1,2-디아민으로 대체하여, 실시예 29, 단계 29.2 에

기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): $t_R = 0.78$ 분; $[M+H]^+$: 558.2.

[0951] 실시예 75: 2-(5-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-벤조이미다졸-1-일)-아세틸]-피페라진-1-일}-티아졸-4-일)-1H-벤조이미다졸-5-카르보니트릴:

[0952] 3-클로로-벤젠-1,2-디아민을 4-시아노-벤젠-1,2-디아민으로 대체하여, 실시예 29, 단계 29.2 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): $t_R = 0.7$ 분; $[M+H]^+$: 499.2.

[0953] 실시예 76: 1-(2-{4-[4-(6-히드록시메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온:

[0954] 3-클로로-벤젠-1,2-디아민을 3,4-디아미노벤질 알코올로 대체하여, 실시예 29, 단계 29.2 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): $t_R = 0.56$ 분; $[M+H]^+$: 504.3.

[0955] 실시예 77: 1-(2-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3,4-디히드로-1H-퀴놀린-2-온:

[0956] 77.1. (2-옥소-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-아세트산 에틸 에스테르:

[0957] DMF (4mL) 중의 3,4-디히드로-2(1H)-퀴놀리논 (200mg) 및 NaH (58.6mg, 미네랄 오일 중의 60%) 의 용액에, 아르곤 하에서 에틸 클로로아세테이트 (0.287mL) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, DCM 으로 희석하고, 포화 NH_4Cl 로 2회 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. CC (Biotage, SNAP 25g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 4CV 동안 8, 10CV 에 걸쳐 8 → 66, 2CV 동안 66) 로 정제하여, 272mg 의 황색 오일을 수득하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.75$ 분; $[M+H]^+$: 234.30.

[0958] 77.2. (2-옥소-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-아세트산:

[0959] THF (2.7ml) 중의 중간체 77.1 (273mg) 의 용액에, NaOH 1M (2.7ml) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. pH 1 에 이를 때까지 2M HCl 을 첨가하고, 상기 혼합물을 EA 로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 증발시켜, 227mg 의 백색 분말을 수득하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.58$ 분; $[M+H]^+$: 206.40.

[0960] 77.3. 1-(2-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3,4-디히드로-1H-퀴놀린-2-온:

[0961] 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 77.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): $t_R = 0.63$ 분; $[M+H]^+$: 473.3.

[0962] 실시예 78: 4-(2-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온:

[0963] 3,4-디히드로-2(1H)-퀴놀리논을 2H-1,4-벤조옥사진-3(4H)-온으로 대체하여, 실시예 77 에 기재된 방법에 따라 3 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): $t_R = 0.62$ 분; $[M+H]^+$: 475.2.

[0964] 실시예 79: rac-1-((1S*,5R*)-3-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-3,8-디아자-바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:

[0965] 79.1. rac-(1S*,5R*)-8-(2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-아세틸)-3,8-디아자-바이시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[0966] 중간체 1.4 를 tert-부틸 3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다.

LC-MS (B): $t_R = 0.66$ 분; $[M+H]^+$: 372.36.

- [0967] 79.2. *rac-1-((1R,5S)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)에탄온, 디히드로클로라이드 염:*
- [0968] 중간체 16.3 을 중간체 79.1 로 대체하여, 실시예 16 단계 16.4 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.32$ 분; $[M+H]^+$: 272.36.
- [0969] 79.3. *rac-5-[(1S*,5R*)-8-(2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-아세틸)-3,8-디아자-바이시클로[3.2.1]옥트-3-일]-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르:*
- [0970] 1-Boc-피페라진을 중간체 79.2 로 대체하고, 3.5 당량의 DBU 를 사용하여, 실시예 1 단계 1.1 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.59$ 분; $[M+H]^+$: 413.00.
- [0971] 79.4. *rac-5-[(1S*,5R*)-8-(2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-아세틸)-3,8-디아자-바이시클로[3.2.1]옥트-3-일]-티아졸-4-카르복실산:*
- [0972] 중간체 16.1 을 중간체 79.3 으로 대체하고, EtOH 대신 MeOH 를 사용하여, 실시예 16 단계 16.2 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.52$ 분; $[M+H]^+$: 399.32.
- [0973] 79.5. *rac-1-[(1S*,5R*)-3-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-3,8-디아자-바이시클로[3.2.1]옥트-8-일]-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:*
- [0974] 중간체 16.2 를 중간체 79.4 로 대체하여, 실시예 16 단계 16.3 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): $t_R = 0.49$ 분; $[M+H]^+$: 471.2.
- [0975] 실시예 80: 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-브로모-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [0976] 80.1. (R)-2-브로모-5-(4-(tert-부톡시카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)티아졸-4-카르복실산:
- [0977] 중간체 73.2 를 중간체 50.1 로 대체하여, 실시예 73 단계 73.3 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.82$ 분; $[M+H]^+$: 406.24.
- [0978] 80.2. (R)-tert-부틸 4-(4-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-브로모티아졸-5-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트:
- [0979] 중간체 16.2 를 중간체 80.1 로 대체하여, 실시예 16 단계 16.3 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. 하지만, BOC 기의 부분적인 절단으로 인해, AcOH 의 증발 후 수득된 미정제물을 DCM 중에서, DIPEA 의 존재 하에서, BOC 무수물로 처리하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.80$ 분; $[M+H]^+$: 478.42.
- [0980] 80.3. 2-[2-브로모-5-((R)-3-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-4-일]-1H-벤조이미다졸:
- [0981] DCM (8mL) 및 디옥산 중의 HCl 4M (8mL) 중의 중간체 80.2 (1.6g) 의 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EA 로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 로 세정하였다. 수성층을 EA 로 추출하였다. 조합한 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜, 1.07g 의 담황색 발포체를 수득하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.48$ 분; $[M+H]^+$: 378.19.
- [0982] 80.4. 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-브로모-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [0983] 중간체 1.4 를 중간체 80.3 으로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): $t_R = 0.56$ 분; $[M+H]^+$: 537.

- [0984] 실시예 81: 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-*o*-톨릴-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일-에탄온:
- [0985] 중간체 50.1 을 중간체 80.4 로 대체하고, 시클로프로필보론산을 2-톨릴보론산으로 대체하여, 실시예 73 단계 73.1 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): $t_R = 0.71$ 분; $[M+H]^+$: 549.2.
- [0986] 실시예 82: 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-(2-메톡시-페닐)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일-에탄온:
- [0987] 중간체 50.1 을 중간체 80.4 로 대체하고, 2-톨릴보론산을 2-메톡시페닐보론산으로 대체하여, 실시예 73 단계 73.1 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): $t_R = 0.7$ 분; $[M+H]^+$: 565.2.
- [0988] 실시예 83: 1-((R)-4-[4-(6-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일-에탄온:
- [0989] 83.1. (R)-4-(5-클로로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)티아졸, 이중 히드로클로라이드 염:
- [0990] 단계 16.3 에서 0-페닐렌디아민을 4-클로로-1,2-페닐렌디아민으로 대체하여, 실시예 16, 단계 16.1 내지 16.4 에 기재된 방법에 따라 4 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.50$ 분; $[M+H]^+$: 333.96.
- [0991] 83.2. 1-((R)-4-[4-(6-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일-에탄온:
- [0992] 중간체 1.4 를 중간체 83.1 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): $t_R = 0.59$ 분; $[M+H]^+$: 493.2.
- [0993] 실시예 84: 3-(2-((R)-4-[4-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸)-3H-벤조옥사졸-2-온:
- [0994] 중간체 14.2 를 (2-옥소-벤조옥사졸-3-일)-아세트산으로 대체하여, 실시예 83 단계 83.2 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): $t_R = 0.77$ 분; $[M+H]^+$: 509.2.
- [0995] 실시예 85: 2-이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일-1-((R)-2-메틸-4-[4-(5-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-에탄온:
- [0996] 85.1. 5-[(R)-4-(2-이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일-아세틸)-3-메틸-피페라진-1-일]-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르:
- [0997] 2-(1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-일)아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 21 단계 21.2 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.57$ 분; $[M+H]^+$: 401.18.
- [0998] 85.2. 5-[(R)-4-(2-이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일-아세틸)-3-메틸-피페라진-1-일]-티아졸-4-카르복실산:
- [0999] EtOH (110mL) 중의 중간체 85.1 (3.2g) 의 용액에, 1M NaOH (8 mL) 을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 두 번째 당량의 NaOH (1M NaOH, 8mL) 를 첨가하고, 2 시간 동안 교반을 지속하였다. pH 3 까지 시트르산 (10%) 을 첨가하고, 상기 혼합물을 EA 로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발시켜, 30% 의 부산물 (탈카르복실레이트화된 유사체) 을 함유한 2.08g 의 회백색 반고체를 수득하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.51$ 분; $[M+H]^+$: 387.29.
- [1000] 85.3. 2-이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일-1-((R)-2-메틸-4-[4-(5-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-에탄온:
- [1001] DMF (1mL) 중의 중간체 85.2 (50mg) 의 용액에, PyBOP (74mg) 및 DIPEA (0.069mL) 를 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, DMF (1mL) 중의 3,4-디아미노톨루엔 (15.9mg) 의 용액을 첨가하였다. 수득한 반응 혼합물

을 24 시간 동안 교반하였다. PL-HCO₃ (200mg, 2.11mmol/g) 을 첨가하고, 상기 혼합물을 추가로 1 시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, DCM 으로 세정하고, 수득한 용액을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 AcOH (3mL) 중에 용해시키고, 80℃ 에서 20 시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 분취용 LC-MS (III 및 이어서 V) 로 정제하여, 3.5mg 의 백색 고체를 수득하였다. LC-MS (A): t_R = 0.52 분; [M+H]⁺: 473.3.

[1002]

실시예 86 내지 **실시예 100** 을 적합한 디아민 유도체로부터 출발하여, 실시예 85 단계 85.3 에 기재된 절차에 따라 합성하였다. 실시예 86 내지 실시예 100 의 LC-MS 데이터는 하기 표에 나열되어 있다. LC-MS 조건은 LC-MS (A) 를 사용하였다.

실시예 번호	명칭	t _R	[M+H] ⁺
86	1-[(R)-4-[4-(5-tert-부틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온	0.67	515.3
87	1-[(R)-4-[4-(5-클로로-6-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온	0.62	507.2
88	2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-[(R)-4-[4-(6-이소프로필-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-에탄온	0.63	501.3
89	1-[(R)-4-[4-(5-클로로-6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온	0.69	511.2
90	1-[(R)-4-[4-(4,5-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온	0.69	495.2
91	1-[(R)-4-[4-(5,6-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온	0.61	495.3
92	2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-[(R)-2-메틸-4-[4-(5-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일]-에탄온	0.7	527.3

[1003]

93	1-[(R)-4-[4-(5-클로로-6-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온	0.86	561.2
94	1-[(R)-4-[4-(5-클로로-4-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온	0.64	507.2
95	2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-[(R)-2-메틸-4-[4-(4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일]-에탄온	0.75	527.2
96	1-[(R)-4-[4-(5-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온	0.53	477.2
97	1-[(R)-4-[4-(4-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온	0.58	477.2
98	2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-[(R)-2-메틸-4-[4-(1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일]-에탄온	0.48	473.2
99	1-[(R)-4-[4-(6-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온	0.58	487.3
100	2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-[(R)-2-메틸-4-[4-(6-페닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일]-에탄온	0.69	535.3

[1004]

[1005]

실시예 101: 1-[2-(4-{4-[5-(2-히드록시-에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸]-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온:

[1006]

101.1. 2-(3,4-디아미노-페녹시)-에탄올:

[1007]

MeOH/물 (10/1) 중의 암모늄 포르메이트 (1.4g) 의 탈기된 용액을 2-(4-아미노-3-니트로페녹시)에탄-1-올 (234mg) 에 첨가하고, 이어서 Pd/C (10%) 를 첨가하였다. 플라스크를 밀폐하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, Pd/C 를 추가로 MeOH/물로 세정하였다. 여과액을 동결건조시켜, 225mg 의 흑색 고체를 수득하였다.

[1008]

¹H-NMR (DMSO): 8.19 (s, 1H); 6.41 (d, 1H, 8.3Hz); 6.17 (d, 1H, 2.7Hz); 5.98 (dd, 1H, 2.8Hz 및 8.3Hz); 4.98 (br s, NH₂); 3.77 (t, 2H, 5.2Hz); 3.63 (t, 2H, 5Hz).

[1009]

101.2.
1-[2-(4-{4-[5-(2-히드록시-에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸]-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온:

[1010]

DMF (2mL) 중의 중간체 29.1 (100mg) 의 용액에, 중간체 101.1 (41.9mg), HATU (104mg) 및 DIPEA (0.132mL) 를 첨가하였다. 24 시간 동안 교반한 후, AcOH (2mL) 를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 80℃ 에서 20 시간 동안 가열하였다. 톨루엔을 첨가하고, 상기 용액을 감압 하에서 농축시켰다. 분취용 LC-MS (III 및 이어

서 V) 로 정제하여, 2.4mg 의 백색 고체를 수득하였다. LC-MS (A): t_R = 0.57 분; $[M+H]^+$: 534.3.

[1011] 실시예 102: 1-[2-(4-{4-[5-(2-메톡시-에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸]-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온:

[1012] 102.1. 4-(2-메톡시-에톡시)-2-니트로-페닐아민:

[1013] 4-(2-메톡시에톡시)아닐린 (500mg) 을 아세트산 무수물 (2.38g) 에 첨가하고, 상기 혼합물을 10℃ 까지 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물의 온도를 15℃ 미만으로 유지하지 위하여, HNO₃ (물 중의 65%, 0.62mL) 를 천천히 첨가하였다. 상기 첨가의 종결 후, 상기 반응 혼합물을 1 시간에 걸쳐 실온까지 가온시키고, 얼음냉수로 쿨링하고, 10 분 동안 교반하였다. 수득한 현탁액을 여과하고, 고진공에서 건조시켰다. 수득한 황색 분말을 디옥산 (1.4mL) 중에 용해시키고, 6N HCl (1.4mL) 로 처리하고, 상기 반응 혼합물을 70℃ 에서 3 시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 물을 첨가하고, 1M NaOH 를 이용하여 pH 를 10 으로 조정하였다. 층을 분리하고, 수성상을 EA 로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발시켜, 303mg 의 황색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.99 분; $[M+H]^+$: 213.05.

[1014] 102.2. 4-(2-메톡시-에톡시)-벤젠-1,2-디아민:

[1015] 2-(4-아미노-3-니트로페녹시)에탄-1-올을 중간체 102.1 로 대체하여, 실시예 101 단계 101.1 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.43 분; $[M+H]^+$: 183.16.

[1016] 102.3. 1-[2-(4-{4-[5-(2-메톡시-에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸]-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온:

[1017] 중간체 101.1 을 중간체 102.2 로 대체하여, 실시예 101 단계 101.2 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.64 분; $[M+H]^+$: 548.3.

[1018] 실시예 103: 1-(2-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸)-1,3-디히드로-인돌-2-온:

[1019] 중간체 1.4 를 중간체 51.2 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 68.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.8 분; $[M+H]^+$: 541.2.

[1020] 실시예 104: 3-(2-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온:

[1021] 중간체 1.4 를 중간체 51.2 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 71.4 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.67 분; $[M+H]^+$: 543.2.

[1022] 실시예 105: 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-에탄온:

[1023] 105.1. (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-아세트산 에틸 에스테르:

[1024] DMF (4mL) 중의 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린 (200mg) 및 NaH (63mg, 미네랄 오일 중의 60%) 의 용액에, 아르곤 하에서 에틸 클로로아세테이트 (0.31mL) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새, 60℃ 에서 6 시간 동안 및 120℃ 에서 밤새 교반하였다. 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 DCM 으로 희석하고, 포화 NH₄Cl 로 세정하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. CC (Biotage, SNAP 25g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 4CV 동안 8, 10CV 에 걸쳐 8 → 66, 2CV 동안 66) 로 정제하여, 205mg 의 황색 오일을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.89 분; $[M+H]^+$: 220.11.

[1025] 105.2. (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-아세트산:

[1026] 중간체 77.1 을 중간체 105.1 로 대체하여, 실시예 77 단계 77.2 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. 하지만, 후처리를 하기와 같이 수행하였다: pH 1 까지, 반응 혼합물에 2M HCL 을 첨가하고, 상기 혼

합물을 EA 로 추출하였다. 수성상을 32% NaOH 를 이용하여 pH 4 로 조정하고, EA 로 추출하였다. 두 개의 유기상을 모두 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시키고, 분석하였다. 주황색 오일을 조합하였다 (81mg).

LC-MS (B): t_R = 0.71 분; [M+H]⁺: 192.43.

- [1027] 105.3. 1-[2-(4-{4-[5-(2-메톡시-에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸]-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온:
- [1028] 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 105.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. 하지만, 상기 화합물을 분취용 LC-MS (VI 및 이어서 VII) 로 정제하였다. LC-MS (A): t_R = 0.75 분; [M+H]⁺: 459.3.
- [1029] 실시예 106: 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(2,3-디히드로-벤조[1,4]옥사진-4-일)-에탄온:
- [1030] 106.1. (2,3-디히드로-벤조[1,4]옥사진-4-일)-아세트산 에틸 에스테르:
- [1031] 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린을 3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진으로 대체하고, 120℃ 에서 밤새 가열하여, 실시예 105 단계 105.1 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.81 분; [M+H]⁺: 222.40.
- [1032] 106.2. (2,3-디히드로-벤조[1,4]옥사진-4-일)-아세트산:
- [1033] 중간체 77.1 을 중간체 106.1 로 대체하여, 실시예 77 단계 77.2 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.63 분; [M+H]⁺: 194.43.
- [1034] 106.3.
1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(2,3-디히드로-벤조[1,4]옥사진-4-일)-에탄온:
- [1035] 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 106.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. 하지만, 상기 화합물을 분취용 LC-MS (VI) 로 정제하였다. LC-MS (A): t_R = 0.67 분; [M+H]⁺: 461.2.
- [1036] 실시예 107: 1-(2-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-2,3-디히드로-1H-퀴놀린-4-온:
- [1037] 107.1. (4-옥소-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-아세트산 에틸 에스테르:
- [1038] 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린을 2,3-디히드로-1H-퀴놀린-4-온으로 대체하고, 120℃ 에서 밤새 가열하여, 실시예 105 단계 105.1 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.76 분; [M+H]⁺: 234.24.
- [1039] 107.2. (4-옥소-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-아세트산:
- [1040] 중간체 77.1 을 중간체 107.1 로 대체하여, 실시예 77 단계 77.2 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.58 분; [M+H]⁺: 206.41.
- [1041] 107.3. 1-(2-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-2,3-디히드로-1H-퀴놀린-4-온:
- [1042] 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 107.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. 하지만 상기 화합물을 분취용 LC-MS (VI) 로 정제하였다. LC-MS (A): t_R = 0.61 분; [M+H]⁺: 473.3.
- [1043] 실시예 108: 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(7-플루오로-인돌-1-일)-에

탄은:

108.1. (7-플루오로-인돌-1-일)-아세트산 에틸 에스테르:

DMF (4mL) 중의 7-플루오로인돌 (200mg) 및 K_2CO_3 (589mg) 의 용액에, 아르곤 하에서 에틸 클로로아세테이트 (0.31mL) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 120°C 에서 밤새 교반하였다. 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 DCM 으로 희석하고, 포화 NH_4Cl 로 세정하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. CC (Biotage, SNAP 25g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 4CV 동안 8, 10CV 에 걸쳐 8 → 66, 2CV 동안 66) 로 정제하여, 297mg 의 황색 오일을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.87 분; $[M+H]^+$: 222.37.

108.2. (7-플루오로-인돌-1-일)-아세트산:

중간체 77.1 을 중간체 108.1 로 대체하여, 실시예 77 단계 77.2 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다.

1H -NMR ($CDCl_3$): 7.39 (d, 1H); 7.03 (m, 2H); 6.90 (dd, 1H); 6.58 (dd, 1H); 5.10 (s, 2H).

108.3. 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(7-플루오로-인돌-1-일)-에탄온:

벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 108.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. 하지만, 상기 화합물을 분취용 LC-MS (VI) 로 정제하였다. LC-MS (A): t_R = 0.73 분; $[M+H]^+$: 461.2.

실시예 109: 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-인다졸-1-일-에탄온:

109.1. 인다졸-1-일-아세트산 에틸 에스테르:

7-플루오로인돌을 인다졸로 대체하여, 실시예 108 단계 108.1 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.75 분; $[M+H]^+$: 205.45.

1H -NMR ($CDCl_3$): 8.08 (s, 1H); 7.77 (dd, 1H); 7.43 (m, 1H); 7.36 (dd, 1H); 7.20 (m, 1H); 5.18 (s, 2H); 4.24 (q, 2H); 1.27 (t, 3H).

109.2. 인다졸-1-일-아세트산:

중간체 77.1 을 중간체 109.1 로 대체하여, 실시예 77 단계 77.2 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.57 분; $[M+H]^+$: 177.43.

109.3. 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-인다졸-1-일-에탄온:

벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 109.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. 하지만, 상기 화합물을 분취용 LC-MS (VI) 로 정제하였다. LC-MS (A): t_R = 0.63 분; $[M+H]^+$: 444.2.

실시예 110: 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-피리딘-3-일-에탄온:

6-클로로이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)아세트산을 3-피리딜 아세트산으로 대체하여, 실시예 8 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.37 분; $[M+H]^+$: 405.2.

실시예 111: 1-{4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-에탄온:

6-클로로이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)아세트산을 2-(2-플루오로-4-메톡시페닐)아세트산으로 대체하여, 실시예 8 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.67 분; $[M+H]^+$: 452.2.

- [1063] 실시예 112: 1-(2-{4-[4-(4-히드록시-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3-메틸-1,3-디히드로-벤조이미다졸-2-온:
- [1064] 중간체 101.1 을 2,3-디아미노페놀로 대체하여, 실시예 101 단계 101.2 에 기재된 방법에 따라 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.60 분; $[M+H]^+$: 490.2.
- [1065] 실시예 113: 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥세탄-3-일-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [1066] 113.1. (R)-4-(4-메톡시카르보닐-2-옥세탄-3-일-티아졸-5-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [1067] DMSO (20mL) 중의 중간체 16.1 (751mg) 의 황색 용액에, 실온에서 3-요오도옥세탄 (0.398mL), H_2SO_4 (0.242mL) 를 첨가하고, 이어서 H_2O_2 (물 중의 30%, 0.202mL) 를 적가하였다. 2 분 후, $Fe(II)SO_4 \cdot 7H_2O$ (185mg) 를 첨가하고, 수득한 진황색 현탁액을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 3 당량의 H_2O_2 및 0.3 당량의 $Fe(II)SO_4 \cdot 7H_2O$ 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 추가로 실온에서 21 시간 동안 교반하고, EA/0.2M NaOH 에 부었다. 상을 분리하고, 수성층을 EA 로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 조합하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. CC (Biotage, 제 1 CC: SNAP 50g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 5CV 동안 50, 3CV 에 걸쳐 50 → 70, 5CV 동안 70. 제 2 CC: SNAP 10g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 4CV 동안 50, 2CV 에 걸쳐 50 → 70, 5CV 동안 70) 로 정제하여, 48mg 의 황색 수지를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.84 분; $[M+H]^+$: 398.04.
- [1068] 113.2. (R)-4-(4-카르복시-2-옥세탄-3-일-티아졸-5-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [1069] 중간체 73.2 를 중간체 113.1 로 대체하여, 실시예 73 단계 73.3 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.75 분; $[M+H]^+$: 384.32.
- [1070] 113.3. (R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥세탄-3-일-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [1071] 중간체 16.2 를 중간체 113.2 로 대체하여, 실시예 16 단계 16.3 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.75 분; $[M+H]^+$: 456.53.
- [1072] 113.4. 2-[5-((R)-3-메틸-피페라진-1-일)-2-옥세탄-3-일-티아졸-4-일]-1H-벤조이미다졸:
- [1073] TFA/DCM (1/5, 1.2mL) 중의 중간체 113.3 (62mg) 의 용액을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 1M NaOH (2.5mL) 를 이용하여 pH 12 까지 켄칭하고, DCM 으로 희석하고, 물 및 염수로 세정하였다. 수성층을 DCM 으로 추출하였다. 조합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜, 46mg 의 황색 수지를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (B): t_R = 0.46 분; $[M+H]^+$: 355.98.
- [1074] 113.5. 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥세탄-3-일-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [1075] 중간체 1.4 를 중간체 113.4 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.52 분; $[M+H]^+$: 515.3.
- [1076] 참조예 114
- [1077] 1-{4-[5-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-4-일]-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [1078] 114.1. 4-브로모-티아졸-5-카르브알데히드:
- [1079] DCM (25mL) 중의 (4-브로모티아졸-5-일)메탄올 (870mg) 의 담황색 용액에, 실온에서 DMP (2.16g) 를 첨가하였

다. 수득한 황색 현탁액을 실온에서, 아르곤 하에서, 18 시간 동안 교반하였다. EA 및 포화 수성 NaHCO_3 을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 5 분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 상기 혼합물을 DCM 으로 3 회 추출하였다. 조합한 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. CC (Biotage, SNAP 50g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 5CV 동안 10, 2CV 에 걸쳐 10 → 30, 3CV 동안 30) 로 정제하여, 708mg 의 황색 고체를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl_3): 10.0 (s, 1H); 9.04 (s, 1H).

114.2. 4-(5-포르밀-티아졸-4-일)-피페라진-1-카복실산 tert-부틸 에스테르:

THF (1.5mL) 중의 중간체 114.1 (50mg), 1-Boc-피페라진 (74mg) 및 DIPEA (0.067mL) 의 용액을 실온에서 1 시간 동안, 그 후 50℃ 에서 2 일 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM 으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발시켰다. CC (실리카겔, 용리액 헵탄/EA 7:3) 로 정제하여, 10mg 의 황색 오일을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.80 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 298.17.

114.3. 5-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-(피페라진-1-일)티아졸, 이중 히드로클로라이드 염:

중간체 114.2 (10mg), 1,2-페닐렌디아민 (4mg), DMF (0.5mL) 및 나트륨 메타바이술포트 (7.5mg) 를 실온에서 바이알에 충전하였다. 수득한 갈색 현탁액을 80℃ 에서 30 분 동안 및 90℃ 에서 2 시간 30 분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 상기 혼합물을 DCM 으로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 수득한 잔류물을 디옥산 중의 4M HCl (1mL) 중에 용해시키고, 15 분 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여, 16mg 의 황색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.43 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 286.14.

114.4. 1-{4-[5-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-4-일]-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:

중간체 1.4 를 중간체 114.3 으로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.48 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 445.1.

실시예 115: 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일-에탄온:

115.1. 피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일-아세트산 tert-부틸 에스테르:

DMF (5mL) 중의 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (250mg) 및 NaH (미네랄 오일 중의 60%, 92mg) 의 용액에, 아르곤 하에서 tert-부틸 브로모아세테이트 (0.31mL) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 DCM 으로 희석하고, 포화 NH_4Cl 로 세정하였다. 유기층을 진공에서 증발시켰다. CC (Biotage, SNAP 25g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 4CV 동안 12, 10CV 에 걸쳐 12 → 100, 6CV 동안 100) 로 정제하여, 294mg 의 황색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.76 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 233.93.

¹H-NMR (CDCl_3): 8.57 (dd, 1H, 1.5Hz 및 3.5Hz); 8.10 (dd, 1H, 1.5Hz 및 8Hz); 8.10 (s, 1H); 7.17 (dd, 1H, 4.5Hz 및 8Hz); 5.24 (s, 2H); 1.47 (s, 9H).

115.2. 피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일-아세트산:

중간체 113.3 을 중간체 115.1 로 대체하여, 실시예 113 단계 113.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.45 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 178.43.

115.3. 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일-에탄온:

중간체 1.4 를 중간체 16.4 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 115.2 로 대체하여, 실시예 1

단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): $t_R = 0.58$ 분; $[M+H]^+$: 459.2.

[1095] **실시예 116:** 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-피라졸로[3,4-b]피리딘-2-일-에탄온:

[1096] 116.1. 피라졸로[3,4-b]피리딘-2-일-아세트산 tert-부틸 에스테르:

[1097] 상기 화합물을 실시예 115 단계 115 에서의 제 2 위치이성질체로서 수득하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.59$ 분; $[M+H]^+$: 234.16.

[1098] 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.73 (br s, 1H); 8.07 (d, 1H, 8.3Hz); 8.06 (s, 1H); 7.08 (dd, 1H, 4.2Hz 및 8.2Hz); 5.17 (s, 2H); 1.51 (s, 9H).

[1099] 116.2. 피라졸로[3,4-b]피리딘-2-일-아세트산:

[1100] 중간체 113.3 을 중간체 116.1 로 대체하여, 실시예 113 단계 113.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.22$ 분; $[M+H]^+$: 178.13.

[1101] 116.3. 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-피라졸로[3,4-b]피리딘-2-일-에탄온:

[1102] 중간체 1.4 를 중간체 16.4 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 116.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): $t_R = 0.46$ 분; $[M+H]^+$: 459.3.

[1103] **실시예 117:** 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-나프탈렌-2-일-에탄온:

[1104] 2-나프틸아세트산 (22.3mg) 에, DMF/DIPEA (0.54mL, 5/1) 중의 중간체 16.4 (37.8mg) 의 용액 및 DMF (0.45mL) 중의 HOAT (16.3mg) 의 용액을 첨가하였다. Si-DCC (0.93mmol/g, 322.6mg) 를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 40°C 에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 이를 DCM/MeOH 1/1 로 사전조건화된 PL-HCO₃ 카트리지를 통해 여과하였다. 상기 카트리지를 추가로 DCM/MeOH 1/1 로 세정하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 미정제 물을 분취용 LC-MS (VIII) 로 정제하여, 32mg 의 백색 고체를 수득하였다. LC-MS (A): $t_R = 0.80$ 분; $[M+H]^+$: 468.3.

[1105] **실시예 118 내지 실시예 141** 을 적합한 산 전구체로부터 출발하여, 실시예 117 에 기재된 절차에 따라 합성하였다. 실시예 118 내지 136 에 대한 산 전구체는 시판되는 것이었다. 실시예 137 내지 141 에 대해서는, 하기와 같이 합성하였다:

[1106] **실시예 137 에 대한 전구체:** 이미다조[4,5-c]피리딘-3-일-아세트산:

[1107] 단계 14.1 에서 4-아자벤즈이미다졸을 5-아자벤즈이미다졸로 대체하여, 실시예 14, 단계 14.1 및 단계 14.2 에 기재된 방법에 따라 2 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (C): $t_R = 0.1$ 분; $[M+H]^+$: 178.39.

[1108] 벤질화된 중간체에 대한 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.78 (s, 1H); 8.50 (d, 1H, 5.5Hz); 8.05 (s, 1H); 7.74 (dd, 1H, 0.8Hz 및 5.5Hz); 7.38 (m, 3H); 7.32 (m, 2H); 5.24 (s, 2H); 5.03 (s, 2H).

[1109] **실시예 138 에 대한 전구체:** 이미다조[4,5-c]피리딘-1-일-아세트산:

[1110] 단계 14.1 에서 4-아자벤즈이미다졸을 5-아자벤즈이미다졸로 대체하여, 실시예 14, 단계 14.1 및 단계 14.2 에 기재된 방법에 따라 2 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (C): $t_R = 0.09$ 분; $[M+H]^+$: 178.38.

[1111] 벤질화된 중간체에 대한 1H -NMR ($CDCl_3$): 9.17 (s, 1H); 8.48 (d, 1H, 5.5Hz); 8.00 (s, 1H); 7.39 (m, 3H); 7.32 (m, 2H); 7.27 (d, 1H, 5.8Hz); 5.24 (s, 2H); 4.98 (s, 2H).

- [1112] 실시예 139 에 대한 전구체: (2,3-디히드로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-아세트산:
- [1113] 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을 2,3-디히드로-7-아자인돌로 대체하여, 실시예 115 단계 115.1 에 기재된 방법에 따라 제조하고, 이어서 실시예 1 단계 1.4 를 수행하여, 2 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.45 분; $[M+H]^+$: 179.15.
- [1114] 실시예 140 에 대한 전구체: (3-클로로-피롤로[2,3-b]피라진-5-일)-아세트산:
- [1115] 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을 3-클로로-5H-피롤로[2,3-b]피라진으로 대체하여, 실시예 115 단계 115.1 에 기재된 방법에 따라 제조하고, 이어서 실시예 113 단계 113.4 를 수행하여, 2 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.60 분; $[M+H]^+$: 211.99.
- [1116] 실시예 141 에 대한 전구체: 피롤로[2,3-c]피리딘-1-일-아세트산:
- [1117] 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 6-아자인돌로 대체하여, 실시예 65 단계 65.1 에 기재된 방법에 따라 제조하고, 이어서 실시예 1 단계 1.4 를 수행하여, 2 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.28 분; $[M+H]^+$: 177.43.
- [1118] 실시예 118 내지 실시예 141 의 LC-MS 데이터는 하기 표에 나열되어 있다. LC-MS 조건은 LC-MS (A) 를 사용하였다.

실시예 번호	명칭	t _R	[M+H] ⁺
118	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-나프탈렌-1-일}-에탄온	0.8	468.3
119	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-퀴놀린-8-일}-에탄온	0.58	469.3
120	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-퀴놀린-7-일}-에탄온	0.48	469.3
121	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-퀴녹살린-6-일}-에탄온	0.58	470.3
122	6-(2-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온	0.59	489.3
123	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(1H-인돌-4-일)-에탄온	0.64	457.2
124	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(1H-인돌-3-일)-에탄온	0.68	457.3
125	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-에탄온	0.75	471.3
126	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-에탄온	0.66	487.3
127	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-클로로-1H-	0.76	491.2

[1119]

	인돌-3-일)-에탄온		
128	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-에탄온	0.7	475.3
129	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-에탄온	0.56	492.2
130	2-벤조[d]이속사졸-3-일-1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-에탄온	0.69	459.3
131	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-메틸-벤조[d]이속사졸-3-일)-에탄온	0.75	473.3
132	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(1H-인다졸-3-일)-에탄온	0.63	458.3
133	2-벤조[b]티오펜-3-일-1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-에탄온	0.79	474.3
134	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-에탄온	0.86	508.2
135	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(6-메톡시-벤조푸란-3-일)-에탄온	0.75	488.3
136	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(2,3-디히드로-벤조푸란-5-일)-에탄온	0.68	460.3
137	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-	0.4	459.2

[1120]

	c]피리딘-3-일-에탄온		
138	1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일-에탄온	0.4	459.3
139	1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-(2,3-디히드로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-에탄온	0.46	460.3
140	1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-(3-클로로-피롤로[2,3-b]피라진-5-일)-에탄온	0.67	493.2
141	1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일-에탄온	0.45	458.2

[1121]

[1122] **실시예 142:** 1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-(7-클로로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-에탄온:

[1123] 142.1. 7-클로로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘:

[1124] -78℃ 로 냉각시킨 THF (30mL) 중의 2-클로로-3-니트로피리딘 (1g) 의 용액에, 비닐마그네슘 브로마이드 (THF 중의 1M, 20.2mL) 를 천천히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 -30℃ 까지 가온시키고, -30℃ 에서 30 분 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl 을 첨가하고, 상기 혼합물을 EA 로 2회 추출하였다. 조합한 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발시켰다. CC (Biotage, SNAP 50g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 4CV 동안 8, 10CV 에 걸쳐 8 → 66, 2CV 동안 66) 로 정제하여, 353mg 의 장미색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.47 분; [M+H]⁺: 153.22.

[1125] 142.2. (7-클로로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-아세트산 tert-부틸 에스테르:

[1126] 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을 중간체 142.1 로 대체하여, 실시예 115 단계 115.1 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.83 분; [M+H]⁺: 267.29.

[1127] 142.3. (7-클로로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-아세트산, 트리플루오로아세테이트 염:

[1128] 중간체 113.3 을 중간체 142.2 로 대체하여, 실시예 113 단계 113.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.50 분; [M+H]⁺: 211.01.

[1129] 142.4. 1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-(7-클로로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-에탄온:

[1130] 2-나프틸아세트산을 중간체 142.3 으로 대체하여, 실시예 117 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.61 분; [M+H]⁺: 492.2.

[1131] **실시예 143:** 1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-(3-클로로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-에탄온:

[1132] 143.1. (3-클로로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-아세트산:

[1133] MeCN (10mL) 중의 2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아세트산 (100mg) 의 현탁액에, NCS (91mg) 를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 60℃ 에서 밤새 및 65℃ 에서 20 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 수득한 침전을 여과하였다. 상기 침전을 추가로 DCM 으로 세정하고, 진공에서 건조시켰다. 92 mg 의 회색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.66 분; [M+H]⁺: 211.02.

- [1134] 143.2. 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(3-클로로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-에탄온:
- [1135] 중간체 1.4 를 중간체 16.4 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 143.1 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.76 분; $[M+H]^+$: 492.3.
- [1136] 실시예 144: 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [1137] 디에틸아연 (톨루엔 중의 1.5M) 을 디메틸아연 (톨루엔 중의 2M) 으로 대체하고, 실시예 38 을 실시예 80 으로 대체하여, 실시예 39 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.52 분; $[M+H]^+$: 473.3.
- [1138] 실시예 145: 1-((R)-4-[4-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(2,3-디히드로-인돌-1-일)-에탄온:
- [1139] 중간체 1.4 를 중간체 83.1 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 2,3-디히드로-1H-인돌-1-일-아세트산으로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (A): t_R = 0.86 분; $[M+H]^+$: 493.2.
- [1140] 실시예 146: 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-에틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [1141] 실시예 38 을 실시예 80 으로 대체하여, 실시예 39 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.62 분; $[M+H]^+$: 487.3.
- [1142] 실시예 147: 1-((R)-4-[4-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [1143] 147.1. 5-((R)-3-메틸-피페라진-1-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르:
- [1144] 중간체 16.3 을 중간체 51.1 로 대체하여, 실시예 16 단계 16.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.54 분; $[M+H]^+$: 309.97.
- [1145] 147.2. 5-[(R)-4-(2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-아세틸)-3-메틸-피페라진-1-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르:
- [1146] 중간체 1.4 를 중간체 147.1 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.73 분; $[M+H]^+$: 468.92.
- [1147] 147.3. 5-[(R)-4-(2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-아세틸)-3-메틸-피페라진-1-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-카르복실산:
- [1148] 중간체 16.1 을 중간체 147.2 로 대체하여, 실시예 16 단계 16.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.64 분; $[M+H]^+$: 454.98.
- [1149] 147.4. 1-((R)-4-[4-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [1150] DCM (3mL) 중의 중간체 147.3 (70mg) 의 용액에, 4-클로로-1,2-페닐렌디아민 (22.6mg) 및 이어서 DIPEA (34 μ L) 및 HATU (87.9mg) 를 첨가하였다. 수득한 혼합물을 22 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 DCM 으로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 및 물로 세정하였다. 수성상을 DCM 으로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 수득한 주황색 오일 (113mg) 을 아세트산 (3mL) 중에 용해시키고, 상기 혼합물을 90°C 에서 4 시간 동안 교반하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물

을 DMF 중에 용해시키고, 분취용 LC-MS (I) 로 정제하여, 15mg 의 황색 고체를 수득하였다. LC-MS (G): t_R = 0.94 분; $[M+H]^+$: 561.3.

[1151] 실시예 148: 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-(2-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:

[1152] 148.1. (R)-4-[4-카르복시-2-(2-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[1153] 중간체 41.1 을 중간체 80.1 로 대체하고, 페닐보론산을 2-플루오로벤젠보론산으로 대체하여, 실시예 41 단계 41.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.94 분; $[M+H]^+$: 422.01.

[1154] 148.2. (R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-(2-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[1155] 중간체 147.3 을 중간체 148.1 로 대체하고, 4-클로로-1,2-페닐렌디아민을 1,2-페닐렌디아민으로 대체하여, 실시예 147 단계 147.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.90 분; $[M+H]^+$: 490.02.

[1156] 148.3. 2-[2-(2-플루오로-페닐)-5-((R)-3-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-4-일]-1H-벤조이미다졸:

[1157] 중간체 16.3 을 중간체 148.2 로 대체하여, 실시예 16 단계 16.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.59 분; $[M+H]^+$: 393.99.

[1158] 148.4. 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-(2-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:

[1159] 중간체 1.4 를 중간체 148.3 으로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.75 분; $[M+H]^+$: 553.3.

[1160] 실시예 149: 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-m-톨릴-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:

[1161] 단계 148.1 에서 2-플루오로벤젠보론산을 m-톨릴보론산으로 대체하여, 실시예 148 에 기재된 방법에 따라 4 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.80 분; $[M+H]^+$: 549.3.

[1162] 실시예 150: 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-p-톨릴-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:

[1163] 단계 148.1 에서 2-플루오로벤젠보론산을 p-톨릴보론산으로 대체하여, 실시예 148 에 기재된 방법에 따라 4 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.80 분; $[M+H]^+$: 549.4.

[1164] 실시예 151: 1-(2-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸)-3,3-디메틸-1,3-디히드로-인돌-2-온:

[1165] 151.1. (3,3-디메틸-2-옥소-2,3-디히드로-인돌-1-일)-아세트산 벤질 에스테르:

[1166] 옥신들을 3,3-디메틸-1,3-디히드로-인돌-2-온으로 대체하여, 실시예 68 단계 68.1 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.91 분; $[M+H]^+$: 310.42.

[1167] 151.2. (3,3-디메틸-2-옥소-2,3-디히드로-인돌-1-일)-아세트산:

[1168] 중간체 14.1 을 중간체 151.1 로 대체하고, MeOH/아세트산을 EtOH 로 대체하여, 실시예 14 단계 14.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.65 분; $[M+H]^+$: 220.38.

[1169] 151.3. 1-(2-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸)-3,3-디메

틸-1,3-디히드로-인돌-2-온:

[1170] 중간체 1.4 를 중간체 16.4 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 151.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.80 분; $[M+H]^+$: 501.3.

[1171] 실시예 152: 3-(2-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸)-4-메틸-3H-벤조옥사졸-2-온:

[1172] 152.1. 4-메틸-3H-벤조옥사졸-2-온:

[1173] THF (8mL) 중의 2-히드록시-6-메틸아닐린 (583mg) 의 용액에, 1,1'-카르보닐디이미다졸 (1.14g) 을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 70°C 에서 20 시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, DCM 을 첨가하고, 상기 혼합물을 2N NaOH 로 3회 세정하였다. 수성상을 조합하고, 0°C 까지 냉각시키고, 2N HCl 을 첨가하여 pH 가 6 에 이르도록 하였다. 상기 현탁액을 여과하고, 수득한 분말을 냉수로 세정하고, 고진공에서 건조시켜, 587mg 의 베이지색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.64 분.

[1174] 1H -NMR (DMSO- d_6): 11.7 (s, NH); 7.09 (m, 1H); 6.97 (m, 2H); 2.29 (s, 3H).

[1175] 152.2. (4-메틸-2-옥소-벤조옥사졸-3-일)-아세트산 tert-부틸 에스테르:

[1176] 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을 중간체 152.1 로 대체하여, 실시예 115 단계 115.1 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.89 분.

[1177] 152.3. (4-메틸-2-옥소-벤조옥사졸-3-일)-아세트산:

[1178] 중간체 113.3 을 중간체 152.2 로 대체하여, 실시예 113 단계 113.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.62 분.

[1179] 152.4. 3-(2-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸)-4-메틸-3H-벤조옥사졸-2-온:

[1180] 중간체 1.4 를 중간체 16.4 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 152.3 으로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. 하지만, 상기 반응 혼합물에 $PL-HCO_3$ 를 첨가하고, 1 시간 동안 교반하고, 여과함으로써 후처리를 수행하였다. LC-MS (G): t_R = 0.76 분; $[M+H]^+$: 489.3.

[1181] 실시예 153: 3-(2-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸)-4-플루오로-3H-벤조옥사졸-2-온:

[1182] 단계 152.1 에서 2-히드록시-6-메틸아닐린을 2-아미노-3-플루오로페놀로 대체하여, 실시예 152 에 기재된 방법에 따라 4 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.74 분; $[M+H]^+$: 493.3.

[1183] 실시예 154: 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(2-히드록시메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-에탄온:

[1184] 154.1. (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-일)-메탄올:

[1185] THF (4.5mL) 중의 메틸 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카르복실레이트 (300mg) 의 얼음냉각 용액에, $LiAlH_4$ (1.7mL, THF 중의 1M) 를 첨가하였다. 얼음 배스를 제거하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. $LiAlH_4$ (2.8mL, THF 중의 1M) 를 첨가하고, 실온에서 20 시간 동안 교반을 지속하였다. DCM 및 1M NaOH 를 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜, 100mg 의 오일을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.34 분; $[M+H]^+$: 149.28.

[1186] 154.2. 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(2-히드록시메틸-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-에탄온:

- [1187] 단계 152.2 에서 중간체 152.1 을 중간체 154.1 로 대체하여, 실시예 152, 단계 152.2 내지 152.4 에 기재된 방법에 따라 3 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.59 분; $[M+H]^+$: 488.3.
- [1188] **실시예 155:** 3-(2-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸)-3H-옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-온:
- [1189] 단계 152.1 에서 2-히드록시-6-메틸아닐린을 2-아미노-3-히드록시피리딘으로 대체하여, 실시예 152 에 기재된 방법에 따라 4 단계로 상기 화합물을 제조하였다. 알킬화 단계를 단계 152.2 에 기재된 바와 같이 수행하여, 2 가지 위치이성질체의 혼합물을 제공하고, 이를 다음 2 단계에서 이용하였다. 최종 단계 후, 상기 2 가지 위치이성질체를 분취용 LC-MS (III 및 이어서 IX) 로 분리하였다. LC-MS (B): t_R = 0.63 분; $[M+H]^+$: 475.95.
- 1H -NMR ($CDCl_3$): 10.1 (s, NH); 8.46 (s, 1H); 8.12 (dd, 1H, 1.2Hz 및 5.2Hz); 7.79 (s, 1H); 7.49 (d, 1H, 3.3Hz); 7.47 (dd, 1H, 1.2Hz 및 7.8Hz); 7.30 (m, 2H); 7.10 (dd, 1H, 5.3Hz 및 7.8Hz); 4.89-4.79 (m, 2.5H); 4.52 (m, 0.5H); 4.23-3.96 (m, 2H); 3.78-3.54 (m, 2H); 3.03 (dd, 1H, 4Hz 및 11.3Hz); 2.93 (s, 1H); 1.64 (d, 3H).
- [1190]
- [1191] **실시예 156:** 4-(2-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸)-4H-옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-온:
- [1192] 상기 화합물은 실시예 155 의 합성 중 수득된 제 2 위치이성질체였다. LC-MS (B): t_R = 0.55 분; $[M+H]^+$: 475.93.
- 1H -NMR ($CDCl_3$): 10.2 (s, NH); 8.45 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.48 (d, 1H, 4.5Hz); 7.32-7.27 (m, 3H); 7.17 (d, 1H, 7.3Hz); 6.76 (t, 1H, 7.3Hz); 5.36 (d, 1H, 14.8Hz); 5.05 (d, 1H, 14.5Hz); 4.88 (s, 0.5H); 4.52 (d, 0.5H, 13.5Hz); 4.31 (s, 0.5H); 4.10 (t, 0.5H, 11.5Hz); 3.98 (d, 0.5H, 11Hz); 3.92 (d, 0.5H, 10.3Hz); 3.82 (d, 0.5H, 13.5Hz); 3.70 (m, 1H); 3.56 (m, 0.5H); 3.06-2.93 (m, 2H); 1.85 (d, 1.5H, 6.0Hz); 1.61 (d, 1.5H, 6.5Hz).
- [1193]
- [1194] Roesy 신호가 7.32ppm 에서의 양성자와 5.36 및 5.05ppm 에서의 2 개의 양성자 사이에서 확인됨.
- [1195] **실시예 157:** 1-(2-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸)-1H-인돌-2,3-디온:
- [1196] 중간체 1.4 를 중간체 16.4 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 (2,3-디옥소-2,3-디히드로-인돌-1-일)-아세트산으로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.67 분; $[M+H]^+$: 487.3.
- [1197] **실시예 158:** 1-((R)-4-[4-(5,6-디메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [1198] 단계 1.3 에서 페닐렌디아민을 4,5-디메톡시-1,2-페닐렌디아민 디히드로클로라이드로 대체 및 중간체 1.2 를 중간체 16.2 로 대체하고, 단계 1.5 에서 벤조 이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1, 단계 1.3 내지 1.5 에 기재된 방법에 따라 3 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.55 분; $[M+H]^+$: 519.3.
- [1199] **실시예 159:** 1-((R)-4-[4-(6-히드록시메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [1200] 단계 1.3 에서 페닐렌디아민을 3,4-디아미노벤질 알코올로 대체 및 중간체 1.2 를 중간체 16.2 로 대체하고, 단계 1.5 에서 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1, 단계 1.3 내지 1.5 에 기재된

방법에 따라 3 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.85 분; $[M+H]^+$: 489.3.

[1201] 실시예 160: 1-((R)-4-[4-(6-히드록시메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:

[1202] 페닐렌디아민을 3,4-디아미노벤질 알코올로 대체하고, 중간체 1.2 를 중간체 147.3 으로 대체하여, 실시예 1 단계 1.3 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.64 분; $[M+H]^+$: 557.3.

[1203] 실시예 161: 1-((R)-4-[4-(5,6-디메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:

[1204] 페닐렌디아민을 4,5-디메톡시-1,2-페닐렌디아민 디히드로클로라이드로 대체하고, 중간체 1.2 를 중간체 147.3 으로 대체하여, 실시예 1 단계 1.3 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.68 분; $[M+H]^+$: 587.3.

[1205] 실시예 162: 1-((R)-4-[4-(6-시클로프로필-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:

[1206] 162.1. 4-시클로프로필-2-니트로-페닐아민:

[1207] 4-브로모-2-니트로아닐린 (1.95g), 시클로프로필보론산 (1g), $Pd(OAc)_2$ (101mg), 트리시클로헥실포스핀 (252mg), K_3PO_4 (6.69g), 톨루엔 (40mL) 및 물 (2mL) 을 플라스크에 충전하였다. 수득한 황색 현탁액을 아르곤 하에서 5 분 동안 초음파처리하고, 100°C 에서 20 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, DCM/물을 첨가하고, 수득한 2상 (biphasic) 혼합물을 여과하였다. 상을 분리하고, 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. CC (Biotage, SNAP 50g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 16CV 에 걸쳐 0 → 40) 로 정제하여, 1.3g 의 주황색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.80 분; $[M+H]^+$: 179.14.

[1208] 162.2. 4-시클로프로필-벤젠-1,2-디아민:

[1209] MeOH (42mL) 중의 중간체 162.1 (1.3g) 의 용액에, 아연 분말 (1.48g) 및 NH_4Cl (5.85g) 을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하고, 셀리트를 통해 여과하고, 진공에서 증발시켜, 960mg 의 흑색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.45 분; $[M+H]^+$: 149.33.

[1210] 162.3. 1-((R)-4-[4-(6-시클로프로필-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:

[1211] 단계 1.3 에서 페닐렌디아민을 중간체 162.2 로 대체 및 중간체 1.2 를 중간체 16.2 로 대체하고, 단계 1.5 에서 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1, 단계 1.3 내지 1.5 에 기재된 방법에 따라 3 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.63 분; $[M+H]^+$: 499.02.

[1212] 실시예 163: 2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-((R)-4-[4-[5-(2-메톡시-에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-에탄온:

[1213] DCM (3mL) 중의 중간체 147.3 (30mg) 의 용액에, HATU (27.6mg), DIPEA (0.034mL) 및 중간체 102.2 (12mg) 를 첨가하였다. 실온에서 6 시간 동안 교반한 후, HATU (27.6mg), DIPEA (0.034mL) 및 중간체 102.2 (12mg) 를 다시 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 추가로 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. $PL-HCO_3$ (200mg) 을 첨가하고, 1 시간 동안 교반을 지속하고, 상기 혼합물을 여과하였다. 용매를 제거한 후, 미정제물을 분취용 LC-MS (III) 로 정제하여, 6mg 의 베이지색 고체를 수득하였다. 이를 AcOH (0.3mL) 중에 용해시키고, 80°C 에서 3 일 동안 가열하였다. 톨루엔을 첨가하고, 용매를 진공에 제거하였다. 잔류물을 분취용 LC-MS (III) 로 정제하여, 1.7mg 의 최종 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (G): t_R = 0.73 분; $[M+H]^+$: 601.2.

- [1214] 실시예 164: 1-((R)-4-{4-[5-(2-히드록시-에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [1215] 중간체 102.2 를 중간체 101.1 로 대체하여, 실시예 163 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.65 분; $[M+H]^+$: 587.3.
- [1216] 실시예 165: 1-((R)-4-[4-(5-아세틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [1217] 165.1. 1-(4-아미노-3-니트로-페닐)-에탄온:
- [1218] 4-(2-메톡시에톡시)아닐린을 N-(4-아세틸페닐)아세트아미드로 대체하고, 15℃ 대신 -5℃ 미만의 온도에서 니트로화 반응을 수행하여, 실시예 102 단계 102.1 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.66 분; $[M+H+MeCN]^+$: 222.19.
- [1219] 165.2. 1-(3,4-디아미노페닐)-에탄온:
- [1220] EtOH/H₂O (270mL/13mL) 중의 중간체 165.1 (1.46g) 의 용액으로 플라스크를 충전하고, 아르곤을 이용하여 3회 탈기 및 재충전하였다. Pd/C (10%, 216mg) 를 첨가하고, 상기 플라스크를 아르곤을 이용하여 3회, 그 후 수소를 이용하여 2회 탈기 및 재충전하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서, 수소 하에서, 20 시간 동안 교반하고, 셀리트 상에서 여과하고, 상기 셀리트를 EtOH 로 세정하였다. 여과액을 증발시키고, 진공에서 건조시켜, 1.1g 의 흑색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.32 분; $[M+H]^+$: 151.20.
- [1221] 165.3.
1-((R)-4-[4-(5-아세틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [1222] 중간체 102.2 를 중간체 165.2 로 대체하여, 실시예 163 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.83 분; $[M+H]^+$: 569.3.
- [1223] 실시예 166: 1-((R)-4-{4-[5-(1-히드록시-에틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [1224] MeOH (0.22mL) 중의 실시예 165 (40mg) 의 용액에, NaBH₄ (8.25mg) 를 첨가하였다. 실온에서 60 분 동안 교반한 후, DCM/H₂O 를 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기층을 진공에서 증발시키고, 잔류물을 분취용 LC-MS (VI) 로 정제하여, 8 mg 의 백색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.63 분; $[M+H]^+$: 570.96.
- [1225] 실시예 167: 2-{5-[(R)-4-(2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-아세틸)-3-메틸-피페라진-1-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-일}-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르:
- [1226] 중간체 102.2 를 메틸 3,4-디아미노벤조에이트로 대체하여, 실시예 163 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.89 분; $[M+H]^+$: 585.0.
- [1227] 실시예 168: 1-((R)-4-{4-[5-(1-히드록시-시클로프로필)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [1228] THF (1.15mL) 중의 실시예 167 (25mg) 의 용액에, Ti(OiPr)₄ (0.0126mL) 를 첨가하였다. 에틸마그네슘 브로마이드 (THF 중의 1M, 0.513mL) 를 실온에서 30 분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하고, DCM 및 1M NaHCO₃ 으로 희석하였다. 상을 분리하였다. 유기상을 물로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 분취용 LC-MS (III) 로 정제하여, 1mg 의 담황색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.65 분; $[M+H]^+$: 583.18.
- [1229] 실시예 169: 2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-((R)-4-[4-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-2-트리플루오로

메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-에탄온:

- [1230] DCM (1mL) 중의 중간체 147.3 (50mg) 의 용액에, HATU (46mg), DIPEA (0.056mL) 및 2,3-디아미노피리딘 (18mg) 을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 부가적인 당량의 2,3-디아미노피리딘, DIPEA 및 HATU 를 첨가하고, 주말에 걸쳐 교반을 지속하였다. 상기 반응 혼합물을 DCM 및 1M NaHCO₃ 으로 희석하였다. 상을 분리하고, 유기상을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 분취용 LC-MS (VI) 로 정제하여, 22mg 의 연한 장미색 분말을 수득하였다. 이를 POCl₃ (2mL) 중에 용해시키고, 100℃ 에서 12 시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 0℃ 까지 냉각시키고, 염기성 pH 에 이를 때까지 포화 수성 NaHCO₃ 및 이어서 NaOH (물 중의 32%) 를 첨가하였다. 상기 혼합물을 DCM 및 EA 로 추출하고, 조합한 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 분취용 LC-MS (VI 및 이어서 V) 로 정제하여, 7.8mg 의 담황색 분말을 수득하였다. LC-MS (G): t_R = 0.67 분; [M+H]⁺: 528.3.
- [1231] **실시예 170: 2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-{(R)-4-[4-(3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-에탄온:**
- [1232] 2,3-디아미노피리딘을 3,4-디아미노피리딘으로 대체하여, 실시예 169 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.65 분; [M+H]⁺: 528.3.
- [1233] **실시예 171: 2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-1-{(R)-2-메틸-4-[4-(9H-퓨린-8-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-에탄온:**
- [1234] 2,3-디아미노피리딘을 4,5-디아미노피리미딘으로 대체하여, 실시예 169 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.55 분; [M+H]⁺: 529.12.
- [1235] 중간체 1.4 를 중간체 51.2 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 적합한 산 유도체로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 에 기재된 절차에 따라 **실시예 172** 내지 **실시예 178** 을 합성하였다. 실시예 172 내지 실시예 178 의 LC-MS 데이터는 하기 표에 나열되어 있다. LC-MS 조건은 LC-MS (G) 를 사용하였다.

실시예 번호	명칭	t _R	[M+H] ⁺
172	2-벤조이미다졸-1-일-1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-에탄온	0.73	526.3
173	1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-피라졸-1-일-에탄온	0.75	476.3
174	1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-(3-메틸-피라졸-1-일)-에탄온	0.79	490.3
175	1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-(4-클로로-피라졸-1-일)-에탄온	0.86	510.2
176	1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-(5-메틸-피라졸-1-일)-에탄온	0.78	490.3
177	1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-(3-페닐-피라졸-1-일)-에탄온	0.97	553.3
178	1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온	0.69	505.3

[1236]

[1237]

실시예 179: 1-((R)-2-메틸-4-[4-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온:

[1238]

179.1. 5-[(R)-3-메틸-4-(2-피라졸-1-일-아세틸)-피페라진-1-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르:

[1239]

중간체 1.4 를 중간체 147.1 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 2-(1H-피라졸-1-일)아세트산으로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.77 분; [M+H]⁺: 417.78.

[1240]

179.2. 5-[(R)-3-메틸-4-(2-피라졸-1-일-아세틸)-피페라진-1-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-카르복실산:

[1241]

중간체 16.1 을 중간체 179.1 로 대체하여, 실시예 16 단계 16.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.68 분; [M+H]⁺: 403.86.

[1242]

179.3. 5-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-니트로-페닐아민:

[1243]

NMP (1.5mL) 중의 5-플루오로-2-니트로아닐린 (1g), 1-메틸피페라진 (0.752mL) 및 TEA (1.86mL) 의 혼합물을 마이크로파 오븐 내에서, 100℃ 에서, 20 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, H₂O (50mL) 를 첨가하고, 수득한 현탁액을 20 분 동안 교반하고, 여과하였다. 황색 고체를 물로 세정하고, 고진공에서 건조시켰다 (1.45g). LC-MS (B): t_R = 0.47 분; [M+H]⁺: 237.19.

[1244]

179.4. 4-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤젠-1,2-디아민:

- [1245] 중간체 165.1 을 중간체 179.3 으로 대체하여, 실시예 165 단계 165.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.61 분; $[M+H]^+$: 207.36.
- [1246] 179.5. 1-((R)-2-메틸-4-{4-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온:
- [1247] 중간체 102.2 를 중간체 179.4 로 대체하고, 중간체 147.3 을 중간체 179.2 로 대체하여, 실시예 163 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.61 분; $[M+H]^+$: 574.4.
- [1248] 실시예 180: 1-((R)-4-[4-(6-디메틸아미노-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온:
- [1249] 180.1. N^4, N^4 -디메틸벤젠-1,2,4-트리아민:
- [1250] 중간체 165.1 을 3-아미노-N,N-디메틸-4-니트로아닐린으로 대체하여, 실시예 165 단계 165.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (E): t_R = 0.66 분; $[M+H]^+$: 152.10.
- [1251] 180.2. 1-((R)-4-[4-(6-디메틸아미노-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온:
- [1252] 중간체 102.2 를 중간체 180.1 로 대체하고, 중간체 147.3 을 중간체 179.2 로 대체하여, 실시예 163 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.66 분; $[M+H]^+$: 518.94.
- [1253] 실시예 181: 1-((R)-2-메틸-4-[4-(6-피페리딘-1-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온:
- [1254] 181.1. N-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-아세트아미드:
- [1255] DCM (4mL) 중의 4-아세트아미도벤조알데히드 (200mg), 피페리딘 (0.121mL), $NaBH(OAc)_3$ (636mg) 및 DIPEA (0.617mL) 의 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. DCM 및 포화 $NaHCO_3$ 를 첨가하였다. 상을 분리하고, 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 건조될 때까지 증발시켜, 267mg 의 백색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.45 분; $[M+H]^+$: 233.24.
- [1256] 181.2. N-(2-니트로-4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-아세트아미드:
- [1257] 0°C 로 냉각시킨, H_2SO_4 (0.314mL) 로 충전된 플라스크에, 중간체 181.1 (100mg), 및 이어서 HNO_3 (물 중의 65%, 0.052mL) 를 첨가하였다. 상기 첨가의 종료 시, 상기 반응 혼합물을 5 분 동안 교반하고, 얼음 상에 부었다. 수득한 혼합물을 염기성화하고 (1M NaOH), DCM 으로 6회 추출하였다. 조합한 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜, 228mg 의 황색 오일을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.48 분; $[M+H]^+$: 278.13.
- [1258] 181.3. 2-니트로-4-피페리딘-1-일메틸-페닐아민:
- [1259] MeOH (0.5mL) 및 HCl (1M, 0.5mL) 중의 중간체 181.2 (50mg) 의 혼합물을 100°C 에서 30 분 동안 가열하였다. 용매를 진공에 제거하여, 42mg 의 황색 오일을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.50 분; $[M+H]^+$: 236.18.
- [1260] 181.4. 4-피페리딘-1-일메틸-벤젠-1,2-디아민:
- [1261] 중간체 162.1 을 중간체 181.3 으로 대체하여, 실시예 162 단계 162.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.21 분; $[M+H]^+$: 206.36.
- [1262] 181.5. 1-((R)-2-메틸-4-[4-(6-피페리딘-1-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온:
- [1263] 중간체 102.2 를 중간체 181.4 로 대체하고, 중간체 147.3 을 중간체 179.2 로 대체하여, 실시예 163 과 유사한

방법으로 상기 화합물을 제조하였다. 하지만, HATU 커플링 후, PL-HCO₃ 대신 포화 NaHCO₃ 를 사용하여 후처리를 수행하였다. LC-MS (G): t_R = 0.72 분; [M+H]⁺: 573.4.

[1264] 실시예 182: 1-((R)-4-[4-(6-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온:

[1265] 182.1. 4-디메틸아미노메틸-2-니트로-페닐아민:

[1266] 피페리딘을 디메틸아민 (THF 중의 2M) 으로 대체하여, 실시예 181, 단계 181.1 내지 181.3 에 기재된 방법에 따라 3 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (F): t_R = 0.72 분; [M+H]⁺: 196.29.

[1267] 182.2. 4-디메틸아미노메틸-벤젠-1,2-디아민:

[1268] 중간체 165.1 을 중간체 182.1 로 대체하고, 용매로서 EtOH/H₂O 대신 EtOH 를 사용하여, 실시예 165 단계 165.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.18 분; [M+H]⁺: 166.16.

[1269] 182.3. 1-((R)-4-[4-(6-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온:

[1270] 중간체 181.4 를 중간체 182.2 로 대체하여, 실시예 181 단계 181.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (F): t_R = 0.68 분; [M+H]⁺: 533.3.

[1271] 실시예 183: 1-((R)-4-[4-[6-(3-메톡시-피롤리딘-1-일메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온:

[1272] 183.1. 4-(3-메톡시-피롤리딘-1-일메틸)-2-니트로-페닐아민:

[1273] 피페리딘을 3-메톡시피롤리딘 히드로클로라이드로 대체하여, 실시예 181, 단계 181.1 내지 181.3 에 기재된 방법에 따라 3 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (F): t_R = 0.73 분; [M+H]⁺: 252.21.

[1274] 183.2. rac-4-(3-메톡시-피롤리딘-1-일메틸)-벤젠-1,2-디아민:

[1275] 중간체 165.1 을 중간체 183.1 로 대체하고, 용매로서 EtOH/H₂O 대신 EtOH 를 사용하여, 실시예 165 단계 165.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.18 분; [M+H]⁺: 222.21.

[1276] 183.3.

1-((R)-4-[4-[6-(3-메톡시-피롤리딘-1-일메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온:

[1277] 중간체 181.4 를 중간체 183.2 로 대체하여, 실시예 181 단계 181.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.71 분; [M+H]⁺: 589.4.

[1278] 실시예 184: 1-((R)-2-메틸-4-[4-(1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온:

[1279] DMF (1mL) 중의 실시예 173 (30mg) 의 용액에, NaH (2.78mg, 미네랄 오일 중의 60%) 및 이어서 MeI (0.008mL) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 포화 NH₄Cl 및 DCM 을 첨가하여 켄칭하였다.

상을 분리하고, 유기상을 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 분취용 LC-MS (III) 로 정제하여, 15mg 의 백색 분말을 수득하였다. LC-MS (G): t_R = 0.78 분; [M+H]⁺: 490.3.

[1280] 실시예 185: 1-((R)-4-[4-[1-(2-메톡시-에틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-피라졸-1-일-에탄온:

[1281] MeI 를 2-브로모에틸 메틸 에테르로 대체하여, 실시예 184 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다.

LC-MS (G): $t_R = 0.84$ 분; $[M+H]^+$: 534.4.

[1282] 실시예 186: 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-에탄온:

[1283] 186.1. (2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-아세트산:

[1284] DMF (5mL) 중의 2-요오도페닐아세트산 (500mg) 의 용액에, 1H-1,2,3-트리아졸 (0.214 mL), 및 이어서 Cs_2CO_3 (1.21g) 를 첨가하였고, 이때 온도가 증가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 요오드화구리 (17.6mg) 를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 및 110°C 에서 1 시간 30 분 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, H_2O/EA 를 첨가하고, 상을 분리하였다. 1M HCl 를 이용하여 수성상을 pH=1 까지 산성화시키고, EA 로 추출하였다. 조합한 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 CC (Biotage, SNAP 25g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA/AcOH 100/1; %B 의 구배: 4CV 동안 18, 10CV 에 걸쳐 18 → 100, 2CV 동안 100) 로 정제하여, 235mg 의 백색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.60$ 분; $[M+H]^+$: 204.42.

[1285] 186.2. 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-에탄온:

[1286] 중간체 1.4 를 중간체 16.4 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 186.1 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): $t_R = 0.73$ 분; $[M+H]^+$: 485.3.

[1287] 실시예 187: 1-(2-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸)-3,3-디플루오로-1,3-디히드로-인돌-2-온:

[1288] 187.1. 3,3-디플루오로-1,3-디히드로-인돌-2-온:

[1289] DCM (7mL) 중의 이사틴 (150mg) 의 현탁액에, 실온에서 데옥소플루오르 (deoxofluor) (THF 중의 50%, 1.27mL) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반하고, MeOH (0.5mL) 로 켄칭하였다. 상기 혼합물을 물로 세정하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 CC (Biotage, SNAP 10g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 5CV 동안 10, 3CV 에 걸쳐 10 → 30, 10CV 동안 30, 5CV 에 걸쳐 30 → 50, 5CV 동안 50) 로 정제하여, 74mg 의 황색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.69$ 분.

1H -NMR ($CDCl_3$): 8.11 (s, NH); 7.64 (d, 1H, 7.5Hz); 7.59 (dt, 1H, 1.2Hz 및 7.8Hz); 7.15 (t, 1H, 7.5Hz); 6.94 (d, 1H, 7.8Hz).

[1290] 187.2. (3,3-디플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-인돌-1-일)-아세트산 tert-부틸 에스테르:

[1292] THF (2mL) 중의 중간체 187.1 (71mg) 의 얼음냉각 용액에, NaH (60%, 25mg) 를 첨가하였다. 혼합물을 0°C 에서 15 분 동안 교반하고, tert-부틸 브로모아세테이트를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 30 분 동안 교반하고, 물로 켄칭하고, EA 로 3회 추출하였다. 조합한 유기층을 물 및 염수로 세정하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 건조될 때까지 증발시켜, 87mg 의 황색 오일을 수득하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.92$ 분.

1H -NMR ($CDCl_3$): 7.60 (dd, 1H, 1.5Hz 및 7.5Hz); 7.50 (dt, 1H, 1.2Hz 및 8.0Hz); 7.21 (t, 1H, 7.5Hz); 6.80 (d, 1H, 8.0Hz); 4.37 (s, 2H), 1.46 (s, 9H).

[1294] 187.3. (3,3-디플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-인돌-1-일)-아세트산:

[1295] 중간체 16.3 을 중간체 187.2 로 대체하여, 실시예 16 단계 16.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.68$ 분.

¹H-NMR (CDCl₃): 7.62 (d, 1H, 7.8Hz); 7.52 (t, 1H, 7.5Hz); 7.24 (t, 1H, 7.5Hz); 6.84 (d, 1H, 8.0Hz); 4.53 (s, 2H).

[1296]

[1297] 187.4. 1-(2-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3,3-디플루오로-1,3-디히드로-인돌-2-온:

[1298] 중간체 1.4 를 중간체 16.4 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 187.3 으로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.80 분; [M+H]⁺: 509.3.

[1299] 실시예 188: 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(4-페닐-[1,2,3]트리아졸-1-일)-에탄온:

[1300] 188.1. (2-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르:

[1301] 중간체 21.1 을 중간체 16.4 로 대체하고, 2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아세트산을 Boc-Gly-OH 로 대체하여, 실시예 21 단계 21.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.66 분; [M+H]⁺: 457.03.

[1302] 188.2. 2-아미노-1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-에탄온:

[1303] 중간체 1.3 을 중간체 188.1 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. 하지만, 용매를 제거한 후, 잔류물을 DCM/MeOH 중에 용해시키고, PL-HCO₃ 과 함께 교반하고, 여과하였다. LC-MS (B): t_R = 0.42 분; [M+H]⁺: 357.01.

[1304] 188.3. 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(4-페닐-[1,2,3]트리아졸-1-일)-에탄온:

[1305] 물 (0.2mL) 중의 NaN₃ (73mg) 의 얼음냉각 용액에, 톨루엔 (0.2mL) 및 이어서 트리플릭산 무수물 (0.092mL) 을 적가하였다. 수득한 갈색 에멀전을 0℃ 에서 2 시간 동안 격렬하게 교반하였다. 상을 분리하고, 수성층을 톨루엔 (0.4mL) 으로 추출하였다. 트리플릭 아지드를 함유한 조합한 유기층을 포화 NaHCO₃ 으로 세정하고, 다음 단계에서 바로 사용하였다. 중간체 188.2 (80mg), CuSO₄ (x5H₂O, 4.65mg) 및 NaHCO₃ (15.7mg) 를 실온에서 물 (0.4mL) 중에 현탁시키고, 상기 반응 혼합물이 균일해질 때까지, 톨루엔-함유 트리플릭 아지드 용액 (0.4mL) 및 이어서 iPrOH (4mL) 를 첨가하였다. 수득한 녹색빛 현탁액을 실온에서 1 시간 30 분 동안 교반하였다. 페닐아세틸렌 (0.027mL) 및 나트륨 아스코르베이트 (3.7mg) 를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 80℃ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, EA 를 첨가하고, 상을 분리하고, 유기상을 포화 NH₄Cl 및 염수로 세정하였다. 수성층을 EA 로 추출하였다. 조합한 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 분취용 LC-MS (VI) 로 정제하여, 6.5mg 의 백색 고체를 수득하였다. LC-MS (G): t_R = 0.73 분; [M+H]⁺: 485.3.

[1306] 실시예 189: 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(4-페닐-[1,2,3]트리아졸-1-일)-에탄온:

[1307] 단계 188.1 에서 중간체 16.4 를 중간체 51.2 로 대체하여, 실시예 188 에 기재된 방법에 따라 3 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.90 분; [M+H]⁺: 553.3.

[1308] 실시예 190 내지 실시예 218 을 적합한 산 전구체로부터 출발하여, 중간체 1.4 를 중간체 51.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 에 기재된 절차에 따라 합성하였다. 하지만, CC 또는 분취용 LC-MS 에 의한 최종 정제 전, 상기 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시키거나, NaHCO₃ 또는 PL-HCO₃ 를 이용하여 후처리하였다. 실시예 190 내지 199 에 대한 산 전구체는 시판되는 것이었다. 실시예 200 내지 218 에 대해서는, 하기와 같이 합성하였다:

[1309] 실시예 200 에 대한 전구체: 중간체 186.1.

- [1310] **실시예 201 에 대한 전구체:** (3-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-아세트산:
- [1311] 2-요오도페닐아세트산을 3-요오도페닐아세트산으로 대체하여, 실시예 186 단계 186.1 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.66 분; $[M+H+MeCN]^+$: 245.07.
- 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.07-8.02 (m, 2H); 7.83 (s, 2H); 7.48 (t, 1H, 7.8Hz); 7.30 (d, 1H, 7.5Hz); 3.77 (s, 2H).
- [1312] **실시예 202 에 대한 전구체:** 중간체 116.2.
- [1314] **실시예 203 에 대한 전구체:** (2-피라졸-1-일-페닐)-아세트산:
- [1315] 단계 203.1: THF (3mL) 중의 1-(2-브로모페닐)-1H-피라졸 (230mg), 2-tert-부톡시-2-옥소에틸아연 클로라이드 (Et_2O 중의 0.5M, 2.2mL), $Pd(dba)_2$ (28.8mg) 및 1,2,3,4,5-펜타페닐-1'-(디-tert-부틸포스포노)페로센 (37.4mg) 의 혼합물을 아르곤을 이용하여 탈기하고, 70°C 에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EA 로 희석하고, 물 및 염수로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 CC (Biotage, SNAP 25g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 4CV 동안 8, 10CV 에 걸쳐 8 → 66, 2CV 동안 66, 1CV 에 걸쳐 66 → 100, 6CV 동안 100. 제 2 CC: SNAP 10g 카트리지, 용매 A: DCM; 용매 B: MeOH; %B 의 구배: 15CV 동안 0, 1CV 에 걸쳐 0 → 1, 5CV 동안 1, 1CV 에 걸쳐 1 → 5, 2CV 동안 5, 1CV 에 걸쳐 5 → 10, 2CV 동안 10, 1CV 에 걸쳐 10 → 20, 2CV 동안 20) 로 정제하여, 33mg 의 (2-피라졸-1-일-페닐)-아세트산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.87 분; $[M+H]^+$: 259.34.
- [1316] 단계 203.2: 중간체 113.3 을 2-(피라졸-1-일-페닐)-아세트산 tert-부틸 에스테르로 대체하여, 실시예 113 단계 113.4 와 유사한 방법으로 상기 최종 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.61 분; $[M+H]^+$: 203.44.
- [1317] **실시예 204 에 대한 전구체:** (5-페닐-피라졸-1-일)-아세트산:
- [1318] 단계 204.1: 아세트페논 (1.18mL) 및 N,N-디메틸포름아미드 디에틸 아세탈 (1.71mL) 을 DMF (4mL) 중에 용해시키고, 수득한 혼합물을 120°C 에서 20 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 Et_2O 중에서 재결정하였다. 모액 (mother liquor) 을 0°C 까지 냉각시키고, 침전을 형성시켰다. 고체를 여과하고, 제 1 배치와 조합하여, (E)-3-(디메틸아미노)-1-페닐프로프-2-엔-1-온 (1.02g 의 황색 고체) 을 수득하였다.
- [1319] 단계 204.2: EtOH (20mL) 중의 에틸 히드라지노아세테이트 히드로클로라이드 (866mg) 의 용액에, (E)-3-(디메틸아미노)-1-페닐프로프-2-엔-1-온 (981mg) 및 K_2CO_3 (774mg) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 80°C 에서 20 시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 1M HCl 를 첨가하여 pH 를 2-3 으로 조정하였다. EA 를 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜, 720 mg 의 백색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.63 분; $[M+H]^+$: 203.43.
- [1320] **실시예 205 에 대한 전구체:** 중간체 187.3.
- [1321] **실시예 206 에 대한 전구체:** 이미다조[4,5-c]피리딘-1-일-아세트산.
- [1322] 실시예 138 에 대한 전구체 참조.
- [1323] **실시예 207 에 대한 전구체:** (3-브로모-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세트산:
- [1324] 중간체 16.1 을 에틸 (3-브로모-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)아세테이트로 대체하여, 실시예 16 단계 16.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.29 분; $[M+H]^+$: 205.99.
- [1325] **실시예 208 에 대한 전구체:** [2-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아세트산:
- [1326] 단계 208.1: 1-(2-브로모페닐)피페라진 (200mg) 을 포름알데히드 (물 중의 36.5%, 0.603mL) 중에 용해시키고, 상기 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. $NaBH_3CN$ (78.2mg) 을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에

서 밤새 교반하였다. NaBH_3CN (78.2mg) 을 다시 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에 제거하고, 잔류물을 EA 중에 용해시키고, 포화 NaHCO_3 로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 CC (Biotage, SNAP 25g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 4CV 동안 18, 10CV 에 걸쳐 18 → 100, 2CV 동안 100, 그 후, 4CV 동안 MeOH 플러시) 로 정제하여, 1-(2-브로모페닐)-4-메틸피페라진 (111mg, 무색 오일) 을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.57 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 255.05.

[1327] 단계 208.2: 단계 203.1 에서 1-(2-브로모페닐)-1H-피라졸을 1-(2-브로모페닐)-4-메틸-피페라진으로 대체하여, 실시예 203 에 대한 전구체에 기재된 방법에 따라 2 단계로 상기 최종 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.72 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 235.20.

[1328] **실시예 209 에 대한 전구체:** (5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-아세트산:

[1329] 단계 209.1: 4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘 히드로클로라이드 (700mg) 의 현탁액에, 0℃ 에서 DIPEA (2.5mL) 및 Boc_2O (0.945mL) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0℃ 에서 2 시간 동안 교반하고, DCM 으로 희석하고, 물로 세정하였다. 수성상을 DCM 으로 추출하였다. 조합한 유기층을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 CC (Biotage, SNAP 25g 카트리지, 용매 A: DCM; 용매 B: DCM/MeOH 8/2; %B 의 구배: 3CV 동안 15, 3CV 에 걸쳐 15 → 25, 5CV 동안 25) 로 정제하여, 1,4,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (298mg, 백색 고체) 를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.50 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 223.96.

[1330] 단계 209.2: MeCN (10mL) 중의 1,4,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (279mg) 의 용액에, Cs_2CO_3 (407mg) 및 이어서 벤질 브로모아세테이트 (0.2mL) 를 첨가하였다. 수득한 백색 현탁액을 실온에서 48 시간 동안 교반하고, EA 로 희석하고, 물 및 염수로 세정하였다. 수성상을 EA 로 추출하였다. 조합한 유기층을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 CC (Biotage, SNAP 25g 카트리지, 10CV 동안 DCM/MeOH 97/3) 로 정제하여, 371mg 의 오일을 수득하였다. 상기 오일을 분취용 카이랄 HPLC (I) 로 정제하여, HPLC 정제 후, 분획의 증발 중에 형성된 2 가지 위치이성질체를, 둘 모두 벤질 및 에틸 에스테르의 혼합물로서 수득하였다:

[1331] 제 1 용리 화합물: 3-벤질옥시카르보닐메틸-3,4,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (131mg, 20% 의 에틸 에스테르 함유, 갈색 수지). LC-MS (B): t_R = 0.71 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371.96.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.45–7.35 (m, 6H); 5.23 (s, 1.6H, 벤질 에스테르의 CH_2); 4.67–4.57 (m, 2H); 4.41 (s, 2H); 3.71 (s, 2H); 2.72 (s, 2H); 1.50 (s, 9H).

[1332]

[1333] Roesy 신호가 4.67–4.57ppm 에서의 CH_2 와 4.41ppm 에서의 CH_2 사이에서 확인됨.

[1334] 제 2 용리 화합물: 1-벤질옥시카르보닐메틸-1,4,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (200mg, 65% 의 에틸 에스테르 함유, 갈색 수지). LC-MS (B): t_R = 0.71 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371.96.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.43–7.32 (m, 6H); 5.22 (s, 0.7H, 벤질 에스테르의 CH_2); 4.62 (s, 0.7H); 4.58 (s, 1.3H); 4.48 (s, 2H); 3.74 (m, 2H); 2.54 (m, 2H); 1.49 (s, 9H).

[1335]

[1336] Roesy 신호가 4.62 및 4.58ppm 에서의 CH_2 와 2.54ppm 에서의 CH_2 사이에서 확인됨.

[1337] 단계 209.3: 1-벤질옥시카르보닐메틸-1,4,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 Boc 보호기를 실시예 16 단계 16.4 와 유사한 방법으로 절단하여, (4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-아세트산 벤질 에스테르를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.44 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 272.04.

- [1338] 단계 209.4: MeOH 중의 (4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-아세트산 벤질 에스테르 (176mg) 의 용액에, 포름알데히드 (물 중의 36.5%, 0.052mL) 및 이어서 NaBH₃CN (29mg) 및 AcOH (0.5mL) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. DCM 을 첨가하고, 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃ 로 세정하였다. 수성층을 DCM 으로 추출하고, 조합한 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 CC (Biotage, SNAP 10g 카트리지, 용매 A: DCM; 용매 B: DCM/MeOH 8/2; %B 의 구배: 3CV 동안 25, 2CV 에 걸쳐 25 → 50, 5CV 동안 50, 3CV 에 걸쳐 50 → 100, 2CV 동안 100) 로 정제하여, (5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-아세트산 벤질 에스테르 (39mg, 황색 오일) 를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.46 분; [M+H]⁺: 286.16.
- [1339] 단계 209.5: 중간체 14.1 을 (5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-아세트산 벤질 에스테르로 대체하고, MeOH/AcOH 대신 EtOH 를 사용하여, 실시예 14 단계 14.2 와 유사한 방법으로 상기 최종 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.13 분; [M+H]⁺: 196.31.
- [1340] **실시예 210 에 대한 전구체:** (5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일)-아세트산:
- [1341] 단계 209.3 에서 1-벤질옥시카르보닐메틸-1,4,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 3-벤질옥시카르보닐메틸-3,4,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카르복실산 tert-부틸 에스테르로 대체하여, 실시예 209 에 대한 전구체, 단계 209.3 내지 단계 209.5 에 기재된 방법에 따라 3 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.13 분; [M+H]⁺: 196.28.
- [1342] **실시예 211 에 대한 전구체:** (4-디메틸아미노메틸-3-메틸-피라졸-1-일)-아세트산:
- [1343] 단계 211.1: EtOH (2mL) 중의 (3-메틸-1H-피라졸-1-일)아세트산 (200mg) 및 H₂SO₄ (0.1mL) 의 현탁액을 80 °C 에서 4 시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 DCM 으로 희석하고, 포화 Na₂CO₃, 물 및 염수로 세정하였다. 수성층을 DCM 으로 추출하고, 조합한 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 증발시켜, 에틸 2-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)아세테이트 (101mg, 무색 액체) 를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.57 분; [M+H]⁺: 169.01.
- [1344] 단계 211.2: MeCN (3mL) 중의 에틸 2-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)아세테이트 (94mg) 및 DMF (1.5mL) 의 용액에, N,N-디메틸메틸렌이미늄요오드 (390mg) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 90 °C 에서 밤새 교반하였다. 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 DCM 으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 및 물로 세정하였다. 수성층을 DCM 으로 추출하고, 조합한 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 증발시켜, 에틸 2-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)아세테이트 (112mg, 갈색 오일) 를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.39 분; [M+H]⁺: 226.23.
- [1345] 단계 211.3: 중간체 16.1 을 에틸 2-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)아세테이트로 대체하여, 실시예 16 단계 16.2 와 유사한 방법으로, 최종 화합물 (4-디메틸아미노메틸-3-메틸-피라졸-1-일)-아세트산을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.20 분; [M+H]⁺: 198.31.
- [1346] ¹H-NMR (CD₃OD): 7.47 (s, 1H); 4.62 (s, 2H); 3.36 (s, 2H); 2.25 (s, 6H); 2.21 (s, 3H).
- [1347] Roesy 신호가 7.47ppm 에서의 양성자와 4.62ppm 에서의 CH₂ 사이에서, 3.36ppm 에서의 CH₂ 와 2.25ppm 에서의 메틸기 사이에서 확인됨.
- [1348] **실시예 212 에 대한 전구체:** (5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세트산:
- [1349] 단계 212.1: MeCN (40mL) 중의 3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 (1g) 의 용액에, Cs₂CO₃ (3.72g) 및 이어서 벤질 브로모아세테이트 (1.89mL) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 EA 중에 용해시키고, 물, 포화 NH₄Cl 및 염수로 세정하였다. 수성층을 EA 로 추출하고, 조합한 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 CC

(Biotage, SNAP 100g 카트리지, 용매 A: DCM; 용매 B: DCM/MeOH 8/2; %B 의 구배: 12CV 동안 15, 2CV 에 걸쳐 15 → 25, 3CV 동안 25) 로 정제하여, 2.23g 의 오일을 수득하였다. 상기 오일을 분취용 카이랄 HPLC (II) 로 정제하여, HPLC 정제 후, 분획의 증발 중에 형성된 2 가지 위치이성질체를, 둘 모두 벤질 및 에틸 에스테르의 혼합물로서 수득하였다. 제 2 용리 화합물은 증발 전 상기 분획에 MeOH 를 첨가하였기 때문에, 또한 메틸 에스테르 유사체를 함유하였다.

[1350] 제 1 용리 화합물: (5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세트산 벤질 에스테르 (1.07g, 갈색 오일, 16% 의 에틸 에스테르 유사체 함유). LC-MS (B): t_R = 0.68 분; $[M+H]^+$: 232.16.

[1351] 1H -NMR ($CDCl_3$): 7.83 (s, 1H); 7.40-7.33 (m, 5H); 5.23 (s, 2H); 4.93 (s, 2H); 2.43 (s, 3H).

[1352] Roesy 신호가 4.93ppm 에서의 CH_2 와 2.43ppm 에서의 CH_3 사이에서 확인됨.

[1353] 제 2 용리 화합물: (3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세트산 벤질 에스테르 (1.15g, 황색 오일, 30% 의 에틸 에스테르 및 20% 의 메틸 에스테르 유사체 함유). LC-MS (B): t_R = 0.67 분; $[M+H]^+$: 232.16.

[1354] 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.05 (s, 1H); 7.40-7.30 (m, 5H); 5.23 (s, 0.95H, 벤질 에스테르의 CH_2); 4.93-4.88 (3s, 2H); 4.27 (q, 0.58H, 에틸 에스테르의 CH_2); 3.81 (s, 0.65H, 메틸 에스테르의 CH_3); 2.42 (s, 3H).

[1355] Roesy 신호가 8.05ppm 에서의 CH 와 4.93-4.88ppm 에서의 CH_2 사이에서 확인됨.

[1356] 단계 212.2: 중간체 14.1 을 (5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세트산 벤질 에스테르로 대체하고, MeOH/AcOH 대신 EtOH 를 사용하여, 실시예 14 단계 14.2 와 유사한 방법으로, 상기 최종 화합물 (5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세트산을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.19 분; $[M+H]^+$: 142.24.

[1357] **실시예 213 에 대한 전구체:** (3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세트산:

[1358] 중간체 14.1 을 (3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세트산 벤질 에스테르 (실시예 212 에 대한 전구체, 단계 212.1 에 기재되어 있음) 로 대체하고, MeOH/AcOH 대신 EtOH 을 사용하여, 실시예 14 단계 14.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.18 분; $[M+H]^+$: 142.22.

[1359] **실시예 214 에 대한 전구체:** 벤질 2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)아세테이트:

[1360] 단계 214.1: MeCN (40mL) 중의 (3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)아세트산 (600mg), 벤질 알코올 (0.402mL), DMAP (194mg) 및 DCC (802mg) 의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 현탁액을 여과하고, 수득한 용액을 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 CC (Hept/EA 7/3) 로 정제하여, 벤질 2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)아세테이트 (460mg, 백색 고체) 를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.80 분; $[M+H]^+$: 245.18.

[1361] 단계 214.2: 상기 화합물을 실시예 211 에 대한 전구체, 단계 211.2 에 기재된 방법에 따라, N,N-디메틸메틸렌아민 염료와 반응시켜, 벤질 2-(4-((디메틸아미노)메틸)-3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)아세테이트를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.57 분; $[M+H]^+$: 302.12.

[1362] 1H -NMR (CD_3OD): 7.35 (m, 5H); 5.20 (s, 2H); 4.94 (s, 2H); 3.28 (s, 2H); 2.21 (s, 6H); 2.20 (d, 6H).

[1363] 단계 214.3: 중간체 14.1 을 벤질 2-(4-((디메틸아미노)메틸)-3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)아세테이트로 대체하고, MeOH/AcOH 대신 EtOH 을 사용하여, 실시예 14 단계 14.2 와 유사한 방법으로 상기 최종 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.23 분; $[M+H]^+$: 212.17.

[1364] **실시예 215 에 대한 전구체:** (5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일)-아세트산:

[1365] 단계 215.1: tert-부틸 6,7-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5(4H)-카복실레이트 (500mg) 를 벤질 브

로모아세테이트를 이용하여 알킬화시키고, 이어서 실시예 209 에 대한 전구체, 단계 209.2 내지 단계 209.4 와 유사한 방법을 사용하여, Boc 보호기를 절단하고, 이어서 유리된 아민을 메틸화시켰다. 하지만, 위치이성질체의 혼합물을 3 단계의 종료 시에 분리하여 (Biotage, DCM/MeOH/TEA), 2 가지 이성질체를 수득하였다:

[1366] (5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일)-아세트산 벤질 에스테르 (111mg, 무색 오일).
LC-MS (B): t_R = 0.54 분; $[M+H]^+$: 286.16.

[1367] 1H -NMR ($CDCl_3$): 7.40–7.33 (m, 5H); 7.18 (s, 1H); 5.21 (s, 2H); 4.89 (s, 2H); 3.50 (s, 2H); 2.86 (t, 2H, 6.0Hz); 2.76 (t, 2H, 5.5Hz); 2.49 (s, 3H).

[1368] Roesy 신호가 4.89ppm 에서의 CH_2 와 7.18ppm 에서의 CH 사이에서 확인됨.

[1369] (5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-아세트산 벤질 에스테르 (45mg, 담황색 고체).
LC-MS (B): t_R = 0.54 분; $[M+H]^+$: 286.16.

[1370] 1H -NMR ($CDCl_3$): 7.40–7.33 (m, 6H); 5.21 (s, 2H); 4.85 (s, 2H); 3.47 (s, 2H); 2.75 (t, 2H, 6.0Hz); 2.67 (t, 2H, 5.5Hz); 2.49 (s, 3H).

[1371] Roesy 신호가 4.85ppm 에서의 CH_2 와 2.67ppm 에서의 CH_2 사이에서 확인됨.

[1372] 단계 215.2: 중간체 14.1 을 (5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일)-아세트산 벤질 에스테르로 대체하고, MeOH/AcOH 대신 MeOH 를 사용하여, 실시예 14 단계 14.2 와 유사한 방법으로 상기 최종 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.17 분; $[M+H]^+$: 196.29.

[1373] **실시예 216 에 대한 전구체:** (5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-아세트산:

[1374] 중간체 14.1 을 (5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-아세트산 벤질 에스테르 (실시예 215 에 대한 전구체에 기재되어 있음) 로 대체하고, MeOH/AcOH 대신 MeOH 를 사용하여, 실시예 14 단계 14.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.16 분; $[M+H]^+$: 196.27.

[1375] **실시예 207 에 대한 전구체:** (1,4,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일)-아세트산:

[1376] 단계 217.1: tert-부틸 6,7-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5(4H)-카복실레이트의 Boc 보호기를 실시예 16 단계 16.4 와 유사한 방법을 사용하여 절단하여, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.15 분; $[M+H]^+$: 124.12.

[1377] 단계 217.2: MeCN (10mL) 중의 4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘 (300mg) 의 용액에, CS_2CO_3 (1.49g) 및 이어서 벤질 브로모아세테이트 (0.253mL) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 EA 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세정하였다. 수성층을 EA 로 추출하고, 조합한 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 CC (Biotage, SNAP 10g 카트리지, 용매 A: DCM; 용매 B: DCM/MeOH 8/2; %B 의 구배: 7CV 동안 15, 3CV 에 걸쳐 15 → 25, 5CV 동안 25) 로 정제하여, (1,4,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일)-아세트산 벤질 에스테르 (218mg, 담황색 오일) 를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.50 분; $[M+H]^+$: 272.12.

[1378] 1H -NMR ($CDCl_3$): 7.40–7.33 (m, 5H); 7.30 (s, 1H); 5.21 (s, 2H); 3.73 (s, 2H); 3.52 (s, 2H); 3.50 (s, 1H); 2.98 (t, 2H, 6.0Hz); 2.85 (t, 2H, 5.8Hz).

[1379] 단계 217.3: 중간체 14.1 을 (1,4,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일)-아세트산 벤질 에스테르로 대체하고, MeOH/AcOH 대신 EtOH 을 사용하여, 실시예 14 단계 14.2 와 유사한 방법으로 상기 최종 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.15 분; $[M+H]^+$: 182.30.

[1380] **실시예 218 에 대한 전구체:** (3-디메틸아미노메틸-5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세트산:

[1381] 단계 218.1: MeCN (10mL) 중의 에틸 아세티미데이트 히드로클로라이드 (492mg) 의 현탁액에, Amberlyst

A21 (1.12g) 를 첨가하였다. 상기 현탁액을 실온에서 15 분 동안 교반하고, 여과하고, tert-부틸(2-히드라지노-2-옥소에틸)메틸카르바메이트 (0.761mL) 를 여과액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 50℃ 에서 92 시간 동안 및 100℃ 에서 8 시간 동안 교반하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 CC (실리카겔, EA/MeOH 1/0 에서 9/1) 로 정제하여, 메틸-(5-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일메틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (520mg, 황색 오일) 을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.54 분; $[M+H]^+$: 227.08.

[1382] 단계 218.2: MeCN (20mL) 중의 메틸-(5-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일메틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (470mg) 의 용액에, Cs₂CO₃ (677mg) 및 이어서 벤질 브로모아세테이트 (0.343mL) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물로 세정하였다. 수성층을 DCM 으로 추출하고, 조합한 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 증발시켰다.

잔류물을 CC (실리카겔, Hept/EA 1/1, 그 후 DCM/MeOH 9/1) 로 정제하여, 벤질 2-(3-(((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)아세테이트 (290mg, 황색 오일) 을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.83 분; $[M+H]^+$: 375.14.

¹H-NMR (CD₃OD): 7.39-7.35 (m, 5H); 5.24 (s, 2H); 5.09 (s, 2H); 4.43 (m, 2H); 2.89

(m, 3H); 2.41 (s, 3H); 1.44 (d, 9H).

[1383]

[1384] Roesy 신호가 5.09ppm 에서의 CH₂ 와 2.41ppm 에서의 CH₃ 사이에서 확인됨.

[1385]

단계 218.3: 벤질 2-(3-(((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)아세테이트의 Boc 보호기를 실시예 16 단계 16.4 와 유사한 방법으로 절단하여, (5-메틸-3-메틸아미노메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세트산 벤질 에스테르를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.53 분; $[M+H]^+$: 275.08.

[1386]

단계 218.4: DCM (8mL) 중의 5-메틸-3-메틸아미노메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세트산 벤질 에스테르 (250mg) 및 포름알데히드 (물 중의 36.5%, 27.4mg) 의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. NaBH(OAc)₃ (272mg) 를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, DCM 으로 희석하고, 물로 세정하였다. 수성상을 DCM 으로 추출하고, 진공에서 증발시켜, (3-디메틸아미노메틸-5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세트산 벤질 에스테르 (150mg, 무색 오일) 를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.54 분; $[M+H]^+$: 289.11.

[1387]

단계 218.5: 중간체 14.1 을 (3-디메틸아미노메틸-5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세트산 벤질 에스테르로 대체하고, MeOH/AcOH 대신 EtOH 을 사용하여, 실시예 14 단계 14.2 와 유사한 방법으로 상기 최종 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.15 분; $[M+H]^+$: 199.16.

[1388]

실시예 190 내지 실시예 218 의 LC-MS 데이터는 하기 표에 나열되어 있다. LC-MS 조건은 LC-MS (G) 를 사용하였다.

실시예 번호	명칭	t _R	[M+H] ⁺
190	1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-퀴놀린-8-일-에탄온	0.81	537.3
191	1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-(4-메틸-피라졸-1-일)-에탄온	0.80	490.3
192	1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-(3,5-디메틸-피라졸-1-일)-에탄온	0.79	504.3
193	1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-(3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일)-에탄온	0.94	544.3
194	1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-[1,2,4]트리아졸-1-일-에탄온	0.68	477.3
195	1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-에탄온	0.72	492.3
196	1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-에탄온	0.90	554.3
197	1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-에탄온	0.75	477.3
198	1-(2-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-옥소-에틸)-1H-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르	0.79	534.3

[1389]

199	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(6-메틸-피리딘-3-일)-에탄온	0.65	501.3
200	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-에탄온	0.92	553.3
201	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(3-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-에탄온	0.94	553.3
202	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-피라졸로[3,4-b]피리딘-2-일-에탄온	0.68	527.3
203	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(2-피라졸-1-일-페닐)-에탄온	0.91	552.3
204	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-페닐-피라졸-1-일)-에탄온	0.94	552.3
205	1-(2-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-3,3-디플루오로-1,3-디히드로-인돌-2-온	0.97	577.3
206	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일-에탄온	0.63	527.3
207	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(3-브로모-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온	0.80	555.2
208	1-{{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-	0.75	584.4

[1390]

	에탄온		
209	1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-에탄온	0.59	545.3
210	1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일)-에탄온	0.58	545.2
211	1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(4-디메틸아미노메틸-3-메틸-피라졸-1-일)-에탄온	0.64	547.4
212	1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온	0.68	491.3
213	1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온	0.69	491.3
214	1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(4-디메틸아미노메틸-3,5-디메틸-피라졸-1-일)-에탄온	0.65	561.3
215	1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일)-에탄온	0.63	545.2
216	1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-에탄온	0.62	545.3

[1391]

217	1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(1,4,6,7-테트라히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일)-에탄온	0.63	531.4
218	1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(3-디메틸아미노메틸-5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온	0.64	548.4

[1392]

[1393]

실시예 219: 1-{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일}-2-(4,6-디메틸-피리딘-2-일)-에탄온:

[1394] 219.1. 2-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)아세트산:

[1395] 리튬 디이소프로필아미드 (THF/Hept/에틸벤젠 중의 2M, 5mL) 의 용액에, THF (5mL) 중의 2,4,6-콜리딘 (collidine) (1.26mL) 의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, THF (5mL) 중의 디에틸카르보네이트 (1.38mL) 의 용액을 15 분에 걸쳐 적가하였다. 수득한 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. LiOH 용액 (물 중의 1M, 28mL) 을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 분취용 LC-MS (X) 로 정제하여, 30mg 의 황색 오일을 두 가지 위치이성질체의 혼합물로서 수득하였다. LC-MS (E): t_R = 0.17 분; $[M+H]^+$: 165.97.

[1396] 219.2. 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(4,6-디메틸-피리딘-2-일)-에탄온:

[1397] DMF (3.1mL) 중의 중간체 219.1 (30mg) 및 중간체 51.2 (80mg) 의 혼합물에, HATU (76mg) 및 DIPEA (0.128mL) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하고, PL-HCO₃ (1.87mmol/g, 200mg) 를 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 여과하고, 수지를 DCM 으로 세정하고, 여과액을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 분취용 LC-MS (III) 로 정제하여, 5mg 의 담황색 오일을 수득하였다. LC-MS (G): t_R = 0.68 분; $[M+H]^+$: 515.3.

¹H-NMR (CDCl₃): 10.1 (s, NH); 7.75 (d, 1H, 7.0Hz); 7.51 (d, 1H, 6.8Hz); 7.30 (m, 2H); 6.91 (s, 2H); 5.04 (s, 0.5H); 4.68 (d, 0.5H); 4.24-3.69 (m, 5.5H); 3.49 (m, 0.5H); 3.06 (d, 0.5H); 2.93-2.82 (m, 1H); 2.69 (m, 0.5H); 2.54 (s, 6H); 1.66 (d, 1.5H); 1.56 (d, 1.5H).

[1398]

[1399] 실시예 220: 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-에탄온:

[1400] 상기 화합물을 실시예 219 단계 219.2 에 기재된 분취용 LC-MS 로 정제한 후, 제 2 위치이성질체로서 수득하였다 (4mg, 담황색 오일). LC-MS (G): t_R = 0.67 분; $[M+H]^+$: 515.3.

¹H-NMR (CDCl₃): 10.0 (s, NH); 7.75 (m, 1H); 7.49 (m, 1H); 7.30 (m, 2H); 7.03 (m, 1H); 6.89 (s, 1H); 5.01 (s, 0.5H); 4.66 (m, 1H); 4.15 (m, 0.5H); 4.04-3.75 (m, 4.5H); 3.46 (m, 0.5H); 2.98 (m, 0.5H); 2.89-2.79 (m, 1H); 2.72 (m, 0.5H); 2.49 (d, 3H); 2.31 (s, 3H); 1.57 (m, 3H).

[1401]

[1402] 실시예 221: 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(4-피페리딘-4-일-피라졸-1-일)-에탄온:

[1403] 221.1. 4-(1-카르복시메틸-1H-피라졸-4-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[1404] 디옥산 (15mL) 및 포화 K₂CO₃ (7.5mL) 중의 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)아세트산 (867mg), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (1.2g) 및 Pd(PPh₃)₄ (232mg) 의 혼합물을 100℃ 에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, EA 을 첨가하고, 상기 혼합물을 물 및 염수로 세정하였다. 조합한 수성층을 NaHSO₄ 를 이용하여 pH=2 로 산성화시키고, EA 로 추출하였다. 제 2 추출물로부터의 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 증발시켜, 1.05g 의 갈색 수지를 수득하고, 이를 정제 없이 사용하였다. LC-MS (B): t_R = 0.72 분; $[M+H]^+$: 308.26.

[1405] 221.2. 2-(4-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트산:

[1406] 중간체 14.1 을 중간체 221.1 로 대체하고, MeOH/AcOH 대신 EtOH 을 사용하여, 실시예 14 단계 14.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.72 분; $[M+H]^+$: 310.10.

- [1407] 221.3. 4-[1-(2-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸)-1H-피라졸-4-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [1408] 중간체 1.4 를 중간체 51.2 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 221.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.85$ 분; $[M+H]^+$: 658.99.
- [1409] 221.4. 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(4-피페리딘-4-일-피라졸-1-일)-에탄온:
- [1410] 중간체 113.3 을 중간체 221.3 으로 대체하여, 실시예 113 단계 113.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): $t_R = 0.64$ 분; $[M+H]^+$: 559.4.
- [1411] 실시예 222: 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피라졸-1-일]-에탄온:
- [1412] (4,5,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-아세트산 벤질 에스테르를 실시예 221 로 대체하여, 실시예 209 단계 209.4 에 대한 전구체와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): $t_R = 0.64$ 분; $[M+H]^+$: 573.5.
- [1413] 실시예 223: 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-디메틸아미노메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [1414] 223.1. (R)-4-(2-디메틸아미노메틸-4-메톡시카르보닐-티아졸-5-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [1415] (3-메틸-피라졸-1-일)-아세트산 에틸 에스테르를 중간체 16.1 로 대체하여, 실시예 211 에 대한 전구체, 단계 211.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. 하지만, CC (Biotage, SNAP 25g 카트리지, 용매 A: DCM; 용매 B: DCM/MeOH 8/2; %B 의 구배: 2CV 동안 0, 5CV 에 걸쳐 0 → 10, 3CV 동안 10, 5CV 에 걸쳐 10 → 20, 3CV 동안 20, 5CV 에 걸쳐 20 → 30, 3CV 동안 30) 로 정제하였다. LC-MS (C): $t_R = 0.58$ 분; $[M+H]^+$: 399.41.
- [1416] 223.2. (R)-4-(4-카르복시-2-디메틸아미노메틸-티아졸-5-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [1417] MeOH/EtOH (0.7mL/1mL) 중의 중간체 223.1 (200mg) 의 용액에, 물 (0.3mL) 중의 LiOH (1수화물, 23.2mg) 의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 19 시간 동안 교반하고, 진공에서 증발시켜, 220mg 의 베이 지색 고체를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.59$ 분; $[M+H]^+$: 385.05.
- [1418] 223.3. (R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-디메틸아미노메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [1419] 중간체 16.2 를 중간체 223.2 로 대체하여, 실시예 16 단계 16.3 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (C): $t_R = 0.54$ 분; $[M+H]^+$: 457.57.
- [1420] 223.4. [4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-((R)-3-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-2-일메틸]-디메틸-아민:
- [1421] 중간체 16.3 을 중간체 223.3 으로 대체하여, 실시예 16 단계 16.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (C): $t_R = 0.27$ 분; $[M+H]^+$: 357.40.
- [1422] 223.5. 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-디메틸아미노메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [1423] 중간체 1.4 를 중간체 223.4 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): $t_R = 0.47$ 분; $[M+H]^+$: 516.3.

- [1424] 실시예 224: 3-{4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-[(R)-3-메틸-4-(2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-아세틸)-피페라진-1-일]-티아졸-2-일}-프로피온산:
- [1425] 224.1. (R)-4-[4-(2-아미노-페닐카르바모일)-2-브로모-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [1426] 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 80.1 로 대체하고, 중간체 1.4 를 o-페닐렌디아민으로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.89 분; $[M+H]^+$: 496.43.
- [1427] 224.2. (R)-4-[4-(2-아미노-페닐카르바모일)-2-((E)-2-카르복시-비닐)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [1428] DMF (70mL) 및 1M Na_2CO_3 (39.3mL) 중의 (E)-에틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아크릴레이트 (1.81g), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (551mg), 중간체 224.1 (3.9g) 의 혼합물을 100°C 에서, 아르곤 하에서, 24 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고, EA 로 희석하고, 시트르산 (10%), 물 및 염수로 세정하였다. 수성층을 EA 로 추출하였다. 조합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 증발시켜, 6.33g 의 갈색 오일을 수득하였다. CC (Biotage, SNAP 100g 카트리지, 용매 A: DCM; 용매 B: DCM/MeOH 8/2; %B 의 구배: 4CV 동안 5, 4CV 에 걸쳐 5 → 15, 5CV 동안 15; 제 2 CC: SNAP 50g 카트리지, 용매 A: DCM; 용매 B: DCM/MeOH 8/2; %B 의 구배: 5CV 동안 5, 10CV 에 걸쳐 5 → 15, 5CV 동안 15) 로 정제하여, 702mg 의 갈색 수지를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.78 분; $[M+H]^+$: 488.54.
- [1429] 224.3. (R)-4-[4-(2-아미노-페닐카르바모일)-2-(2-카르복시-에틸)-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [1430] 중간체 14.1 을 중간체 224.2 로 대체하고, MeOH/AcOH 대신 EtOH 을 사용하여, 실시예 14 단계 14.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.76 분; $[M+H]^+$: 490.56.
- [1431] 224.4. 3-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-((R)-3-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-2-일]-프로피온산:
- [1432] AcOH (2mL) 중의 중간체 224.3 (182mg) 의 용액을 90°C 에서 17 시간 동안 가열하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중의 4M, 2mL) 및 물 (1mL) 중에 용해시키고, 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 증발시켜, 157mg 의 갈색 발포체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.46 분; $[M+H]^+$: 372.30.
- [1433] 224.5. 3-{4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-[(R)-3-메틸-4-(2-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-아세틸)-피페라진-1-일]-티아졸-2-일}-프로피온산:
- [1434] 중간체 51.2 를 중간체 224.4 로 대체하고, 중간체 219.1 을 2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아세트산으로 대체하여, 실시예 219 단계 219.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. 하지만, $PL-HCO_3$ 를 이용한 후처리를 수행하지 않았다. LC-MS (G): t_R = 0.65 분; $[M+H]^+$: 530.4.
- [1435] 실시예 225: 1-[(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-히드록시메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일]-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온:
- [1436] 225.1. (R)-4-(2-히드록시메틸-4-메톡시카르보닐-티아졸-5-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [1437] THF (2mL) 중의 중간체 16.2 (150mg) 의 용액을 아르곤 하에서, -78°C 까지 냉각시키고, 리튬 디이소프로필아미드 (THF/Hept/에틸벤젠 중의 2M, 0.23mL), 및 이어서 3 분 후 DMF (0.068mL) 를 첨가하였다. 수득한 반응 혼합물을 -78°C 에서 1 시간 동안 교반하고, $NaBH_4$ (33.2mg) 를 분할하여 첨가하였다. -78°C 에서 1.5 시간 동안 교반을 지속하였다. 시트르산 (10%) 을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온까지 가온시키고, EA 로 추출하였다. 유기층을 시트르산 및 염수로 세정하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. CC (Biotage, SNAP 10g 카트리지, 용매 A: DCM; 용매 B: MeOH; %B 의 구배: 5CV 동안 1, 3CV 에 걸쳐 1 → 3,

5CV 동안 3) 로 정제하여, 120mg 의 황색 고체 (65% 의 출발 물질 함유) 를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (B): t_R = 0.76 분; $[M+H]^+$: 372.31.

[1438] 225.2. (R)-4-(4-카르복시-2-히드록시메틸-티아졸-5-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[1439] 중간체 1.1 을 중간체 225.1 로 대체하고, EtOH 대신 MeOH 를 사용하고, 2M NaOH 대신 1M NaOH 를 사용하여, 실시예 1 단계 1.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. 정제를 수행하지 않았고, 따라서 화합물 순도는 35% 였다. LC-MS (B): t_R = 0.68 분; $[M+H]^+$: 358.34.

[1440] 225.3. (R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-히드록시메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[1441] 중간체 16.2 를 중간체 225.2 로 대체하여, 실시예 16 단계 16.3 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.69 분; $[M+H]^+$: 430.49.

[1442] 225.4. [4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-((R)-3-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-2-일]-메탄올:

[1443] 중간체 16.3 을 중간체 225.3 으로 대체하여, 실시예 16 단계 16.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.41 분; $[M+H]^+$: 330.45.

[1444] 25.5. 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-히드록시메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄올:

[1445] 간체 1.4 를 중간체 225.4 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.51 분; $[M+H]^+$: 489.3.

[1446] 실시예 226: 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄올:

[1447] 단계 51.1 에서 중간체 50.1 을 중간체 38.1 로 대체하여, 실시예 51 에 기재된 방법에 따라 5 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.66 분; $[M+H]^+$: 513.2.

[1448] 실시예 227: 1-((R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-디메틸아미노메틸-피페라진-1-일)-2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄올:

[1449] 27.1. 2-트리플루오로메틸-티아졸-4-카르복실산:

[1450] 중간체 16.1 을 에틸 2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-카르복실레이트로 대체하여, 실시예 16 단계 16.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. 후처리 중, 추출 전에 수성상의 pH 를 pH=2 로 조정하였다. LC-MS (B): t_R = 0.66 분.

[1451] 1H -NMR (CD_3OD): 8.71 (s, 1H).

[1452] 227.2. 5-브로모-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-카르복실산:

[1453] 아르곤 하에서 -78°C 로 냉각시킨, 무수 THF (60mL) 중의 중간체 227.1 (3.2g) 의 용액에, 내부 온도가 -60°C 초과로 올라가지 않도록 부틸 리튬 (헥산 중의 1.6M, 21.3mL) 을 15 분에 걸쳐 적가하였다. 그 후, 내부 온도가 -60°C 미만으로 유지되도록 시클로헥산 (8mL) 중의 브롬 (0.92mL) 의 용액을 적가하였다. 수득한 혼합물을 -78°C 에서 2 시간 동안 교반하고, 주의하여 물 (50mL) 을 첨가하여 킨칭하였다. 시트르산 (10%) 을 pH=2 까지 첨가하고, 상기 혼합물을 EA 로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켜, 4.15g 의 갈색 고체를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (B): t_R = 0.67 분. F-NMR (CD_3OD): -63.57ppm (s).

[1454] 227.3. 5-브로모-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-카르복실산 (2-아미노-페닐)-아미드:

[1455] 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 227.2 로 대체하고, 중간체 1.4 를 o-페닐렌디아민으로 대체하여, 실시예

1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.80 분; $[M+H]^+$: 365.82.

[1456] 227.4. (S)-2-히드록시메틸-피페라진-1,4-디카르복실산 4-벤질 에스테르 1-tert-부틸 에스테르:

[1457] DCM (15mL) 중의 (S)-1-Boc-2-히드록시메틸-피페라진 (500mg) 의 용액에, $NaHCO_3$ (369mg), 물 (3mL) 및 벤질 클로로포르메이트 (0.464mL) 를 실온에서 첨가하였다. 수득한 에멀전을 실온에서 밤새 격렬하게 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, DCM 으로 추출하였다. 조합한 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 CC (Biotage, SNAP 25g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 6CV 동안 50, 3CV 에 걸쳐 50 → 70, 2CV 동안 70) 로 정제하여, 714mg 의 무색 오일을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.82 분; $[M+H]^+$: 350.94.

[1458] 227.5. (S)-2-포르밀-피페라진-1,4-디카르복실산 4-벤질 에스테르 1-tert-부틸 에스테르:

[1459] DCM (35mL) 중의 중간체 227.4 (697mg) 및 DIPEA (1.02mL) 의 용액에, 아르곤 하에서, DMSO (2.82mL) 중의 황 트리옥시드 피리딘 착물 (711mg) 의 용액을 적가하였다. 수득한 혼합물을 실온에서 67 시간 동안 교반하고, DCM 으로 희석하고, 물로 세정하였다. 수성층을 DCM 으로 추출하였다. 조합한 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켜, 772mg 의 황색 오일을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (B): t_R = 0.90 분; $[M+H]^+$: 349.13.

[1460] 227.6. (R)-2-디메틸아미노메틸-피페라진-1,4-디카르복실산 4-벤질 에스테르 1-tert-부틸 에스테르:

[1461] DCM (16mL) 중의 중간체 227.5 (761mg), 디메틸아민 (THF 중의 2M, 2.19mL) 및 AcOH (0.125mL) 의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. $NaBH(OAc)_3$ (653mg) 을 첨가하고, 수득한 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하고, DCM 으로 희석하고, 물로 세정하였다. 수성층을 DCM 으로 추출하였다. 조합한 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 CC (Biotage, SNAP 25g 카트리지, 용매 A: DCM; 용매 B: DCM/MeOH 8/2 + 0.1% TEA; %B 의 구배: 7CV 동안 5, 2CV 에 걸쳐 5 → 25, 3CV 동안 25) 로 정제하여, 607mg 의 황색 오일을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.68 분; $[M+H]^+$: 378.56.

[1462] 227.7. (S)-2-디메틸아미노메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[1463] 중간체 227.6 (592mg) 를 함유한 플라스크에, 아르곤 하에서 Pd/C (10%, 332mg) 및 이어서 DIPEA (0.268mL) 및 EtOH (7mL) 를 첨가하였다. 플라스크를 아르곤을 이용하여 3회 탈기 및 재충전한 후, 수소를 사용하여 2회 탈기 및 재충전하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서, 수소 하에서, 5 시간 동안 교반하고, 셀리트 상에서 여과하고, 셀리트를 MeOH 로 세정하였다. 여과액을 증발시키고, 진공에서 건조시켜, 333mg 의 무색 오일을 수득하고, 이를 정제 없이 사용하였다. LC-MS (B): t_R = 0.27 분; $[M+H]^+$: 244.22.

[1464] 227.8. (R)-4-[4-(2-아미노-페닐카르바모일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-디메틸아미노메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[1465] MeCN (10mL) 중의 중간체 227.3 (489mg), 중간체 227.7 (325mg) 및 DIPEA (0.343mL) 의 용액을 80°C 에서 5 일 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 EA 로 희석하고, 물 및 염수로 세정하였다. 수성상을 EA 로 추출하였다. 조합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 미정제물을 CC (Biotage, SNAP 25g 카트리지, 용매 A: DCM; 용매 B: DCM/MeOH 8/2; %B 의 구배: 3CV 동안 5, 1CV 에 걸쳐 5 → 15, 5CV 동안 15, 2CV 에 걸쳐 15 → 25, 5CV 동안 25, 3CV 에 걸쳐 25 → 50, 2CV 동안 50) 로 정제하여, 382mg 의 진황색 발포체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.75 분; $[M+H]^+$: 528.84.

[1466] 227.9. (R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-디메틸아미노메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[1467] AcOH (4mL) 중의 중간체 227.8 (362mg) 의 용액을 90°C 에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 건조될 때까지 증발시키고, 잔류물을 CC (Biotage, SNAP 10g 카트리지, 용매 A: DCM; 용매 B: DCM/MeOH 8/2; %B 의 구배: 8CV 동안 25, 3CV 에 걸쳐 25 → 50, 3CV 동안 50) 로 정제하여, 270mg 의 황색 고체를 수득하였다.

LC-MS (B): $t_R = 0.74$ 분; $[M+H]^+$: 510.96.

[1468] 227.10. $\{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-2-일메틸\}$ -디메틸-아민:

[1469] 중간체 16.3 을 중간체 227.9 로 대체하여, 실시예 16 단계 16.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.52$ 분; $[M+H]^+$: 411.01.

[1470] 227.11. $1-\{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-디메틸아미노메틸-피페라진-1-일\}-2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온$:

[1471] 중간체 1.4 를 중간체 227.10 으로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 (3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세트산으로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): $t_R = 0.64$ 분; $[M+H]^+$: 548.4.

[1472] 실시예 228: $1-\{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-디메틸아미노메틸-피페라진-1-일\}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온$:

[1473] (3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하여, 실시예 227 단계 227.10 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): $t_R = 0.67$ 분; $[M+H]^+$: 570.3.

[1474] 실시예 229: $1-\{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-디메틸아미노메틸-피페라진-1-일\}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온$:

[1475] 229.1. (S)-2-히드록시메틸-4-(4-메톡시카르보닐-티아졸-5-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[1476] 1-Boc-피페라진을 (S)-1-Boc-2-히드록시메틸-피페라진으로 대체하여, 실시예 1 단계 1.1 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.71$ 분; $[M+H]^+$: 358.16.

[1477] 229.2. (S)-2-포르밀-4-(4-메톡시카르보닐-티아졸-5-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[1478] 중간체 227.4 를 중간체 229.1 로 대체하여, 실시예 227 단계 227.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.78$ 분; $[M+H]^+$: 356.09.

[1479] 229.3. (R)-2-디메틸아미노메틸-4-(4-메톡시카르보닐-티아졸-5-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[1480] 중간체 227.5 를 중간체 229.2 로 대체하여, 실시예 227 단계 227.6 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.59$ 분; $[M+H]^+$: 385.04.

[1481] 229.4. $\{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-2-일메틸\}$ -디메틸-아민:

[1482] 단계 16.2 에서 중간체 16.1 을 중간체 229.3 으로 대체하고, EtOH 대신 MeOH 를 사용하여, 실시예 16 단계 16.2 내지 16.4 에 기재된 방법에 따라 3 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.68$ 분; $[M+H]^+$: 378.56.

[1483] 229.5. $1-\{(R)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-2-디메틸아미노메틸-피페라진-1-일\}-2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄온$:

[1484] 중간체 1.4 를 중간체 229.4 로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 중간체 14.2 로 대체하고, DCM 대신 DMF 를 사용하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): $t_R = 0.45$ 분; $[M+H]^+$: 502.4.

[1485] 실시예 230: $2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-\{(R)-4-[4-(4-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일\}-에탄온$:

[1486] 230.1. 5-브로모-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르:

- [1487] (3-메틸-1H-피라졸-1-일)아세트산을 중간체 227.2 로 대체하고, EtOH 대신 MeOH 를 사용하고, 70℃ 로 가열하여, 실시예 211 에 대한 전구체, 단계 211.1 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.83 분. F-NMR (CD_3OD): -63.59ppm (s).
- [1488] 230.2. (R)-4-(4-메톡시카르보닐-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:
- [1489] 중간체 227.3 을 중간체 230.1 로 대체하고, 중간체 227.7 을 (R)-1-N-Boc-2-메틸피페라진으로 대체하여, 실시예 227 단계 227.8 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.97 분; $[M+H]^+$: 409.90.
- [1490] 230.3. 5-((R)-3-메틸-피페라진-1-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르:
- [1491] 중간체 16.3 을 중간체 230.2 로 대체하여, 실시예 16 단계 16.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.52 분; $[M+H]^+$: 309.97.
- [1492] 230.4. 5-((R)-4-[2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세틸]-3-메틸-피페라진-1-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르:
- [1493] 중간체 1.4 를 중간체 230.3 으로 대체하고, 벤조이미다졸-1-일-아세트산을 (3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세트산으로 대체하여, 실시예 1 단계 1.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.68 분; $[M+H]^+$: 446.92.
- [1494] 230.5. 5-((R)-4-[2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세틸]-3-메틸-피페라진-1-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-카르복실산:
- [1495] 중간체 1.1 을 중간체 230.4 로 대체하고, EtOH 대신 MeOH 를 사용하고, 2M NaOH 대신 1M NaOH 를 사용하여, 실시예 1 단계 1.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. 나아가, 2M HCl 대신 시트르산 (10%) 을 사용하여 후처리를 수행하였다. LC-MS (B): t_R = 0.60 분; $[M+H]^+$: 433.00.
- [1496] 230.6. 5-((R)-4-[2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세틸]-3-메틸-피페라진-1-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-카르복실산 (2-아미노-3-플루오로-페닐)-아미드:
- [1497] DMF (0.65mL) 중의 중간체 230.5 (50mg) 및 3-플루오로벤젠-1,2-디아민 (15mg) 의 혼합물에, HATU (52.8mg) 및 DIPEA (0.061mL) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, DCM 으로 희석하고, $NaHCO_3$ 로 세정하였다. 유기상을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 분취용 LC-MS (VI) 로 정제하여, 30mg 의 베이지색 고체를 2 가지 위치이성질체의 혼합물로서 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.75 분 및 0.77 분; $[M+H]^+$: 541.07.
- [1498] 230.7. 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-4-[4-(4-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-에탄온:
- [1499] HCl (2M, 1.5mL) 중의 중간체 230.6 (30mg) 의 용액을 95℃ 에서 2 시간 동안 교반하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 분취용 LC-MS (V) 로 정제하여, 25mg 의 베이지색 고체를 수득하였다. LC-MS (G): t_R = 0.88 분; $[M+H]^+$: 523.3.
- [1500] 실시예 231: 1-((R)-4-[4-(4,5-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온:
- [1501] 단계 230.6 에서 3-플루오로벤젠-1,2-디아민을 1,2-디아미노-3,4-디플루오로벤젠으로 대체하여, 실시예 230 단계 230.6 및 230.7 에 기재된 방법에 따라 2 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.93 분; $[M+H]^+$: 541.3.
- [1502] 실시예 232: 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-[2-트리플루오로메틸-4-(4-트리플루오로

로메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-에탄온:

[1503] 단계 230.6 에서 3-플루오로벤젠-1,2-디아민을 2,3-디아미노벤조트리플루오라이드로 대체하여, 실시예 230 단계 230.6 및 230.7 에 기재된 방법에 따라 2 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 1.00 분; $[M+H]^+$: 573.3.

[1504] **실시예 233: 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-[4-(6-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-에탄온:**

[1505] 233.1. 5-모르폴린-4-일-2-니트로-페닐아민:

[1506] DMF (50mL) 중의 모르폴린 (0.88mL) 및 5-클로로-2-니트로아닐린 (1.76g) 의 용액에, TEA (2.78mL) 를 첨가하였다. 상기 혼합물을 120℃ 에서 밤새 교반하고, 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 CC (Biotage, SNAP 50g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 3CV 동안 10, 6CV 에 걸쳐 10 → 30, 2CV 동안 30, 4CV 에 걸쳐 30 → 50, 6CV 동안 50) 로 정제하여, 380mg 의 황색 분말을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.69 분; $[M+H]^+$: 224.15.

[1507] 233.2. 4-모르폴린-4-일-벤젠-1,2-디아민:

[1508] 중간체 14.2 를 중간체 233.1 로 대체하고, MeOH/AcOH 대신 EtOH 을 사용하여, 실시예 14 단계 14.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.68 분.

[1509] 1H -NMR (CDCl₃): 6.67 (d, 1H, 8.3Hz); 6.38 (d, 1H, 2.5Hz); 6.33 (dd, 1H, 2.2Hz 및 8.3Hz); 3.86 (m, 4H); 3.04 (m, 4H).

[1510] 233.3. 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-[4-(6-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-에탄온:

[1511] 중간체 181.4 를 중간체 233.2 로 대체하고, 중간체 179.2 를 중간체 230.5 로 대체하여, 실시예 181 단계 181.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.65 분; $[M+H]^+$: 590.4.

[1512] **실시예 234: 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-[4-(6-[1,2,4]트리아졸-1-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-에탄온:**

[1513] 234.1. N-(2-니트로-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-아세트아미드:

[1514] 1-(4'-아미노페닐)-1,2,4-트리아졸 (500mg) 을 10 분에 걸쳐 아세트산 무수물 (2.3mL) 에 첨가하고, 상기 혼합물을 10℃ 까지 냉각시켰다. 반응 혼합물의 온도를 15℃ 미만으로 유지하기 위하여, HNO₃ (물 중의 65%, 0.65mL) 를 천천히 첨가하였다. 상기 첨가의 종결 시, 상기 반응 혼합물을 1 시간에 걸쳐 실온까지 가온시키고, 얼음냉수로 쿨링하고, 10 분 동안 교반하였다. 수득한 혼합물을 수성 NH₄OH (25%) 를 이용하여 pH=12 까지 염기성화시키고, DCM 으로 추출하였다. 상을 분리하고, 유기상을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 H₂SO₄ (2mL) 중에 용해시키고, 수득한 용액을 0℃ 까지 냉각시키고, HNO₃ (물 중의 65%, 0.3mL) 를 첨가하였다. 상기 혼합물을 0℃ 에서 30 분 동안 교반하고, 얼음 상에 부었다. 10 분 동안 교반한 후, pH=2 까지 수성 NH₄OH (25%) 를 첨가하고, 상기 혼합물을 DCM 으로 추출하였다. 유기층을 진공에서 증발시켜, 130mg 의 주황색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.61 분; $[M+H]^+$: 248.09.

[1515] 234.2. 2-니트로-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐아민:

[1516] 중간체 181.2 를 중간체 234.1 로 대체하여, 실시예 181 단계 181.3 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.62 분; $[M+H]^+$: 206.07.

[1517] 234.3. 4-[1,2,4]트리아졸-1-일-벤젠-1,2-디아민:

[1518] 중간체 165.1 을 중간체 234.2 로 대체하고, EtOH/물 대신 EtOH 를 사용하여, 실시예 165 단계 165.2 와 유사

한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.35 분; $[M+H]^+$: 176.27.

- [1519] 234.4. 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-[4-(6-[1,2,4]트리아졸-1-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-에탄온:
- [1520] 중간체 181.4 를 중간체 234.3 으로 대체하고, 중간체 179.2 를 중간체 230.5 로 대체하고, DCM 대신 DMF 를 사용하여, 실시예 181 단계 181.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.73 분; $[M+H]^+$: 572.3.
- [1521] 실시예 235: 1-[2-(5-((R)-4-[2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세틸]-3-메틸-피페라진-1-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-피롤리딘-2-온:
- [1522] 235.1. 1-(4-아미노-3-니트로-페닐)-피롤리딘-2-온:
- [1523] 4-(2-메톡시에톡시)아닐린을 1-(4-아미노페닐)-2-피롤리돈으로 대체하여, 실시예 102 단계 102.1 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.56 분; $[M+H]^+$: 222.13.
- [1524] 235.2. 1-(3,4-디아미노-페닐)-피롤리딘-2-온:
- [1525] 중간체 165.1 을 중간체 235.1 로 대체하고, EtOH/물 대신 EtOH 를 사용하여, 실시예 165 단계 165.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.25 분; $[M+H]^+$: 192.17.
- [1526] 235.3. 1-[2-(5-((R)-4-[2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세틸]-3-메틸-피페라진-1-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-피롤리딘-2-온:
- [1527] 중간체 181.4 를 중간체 235.2 로 대체하고, 중간체 179.2 를 중간체 230.5 로 대체하고, DCM 대신 DMF 를 사용하여, 실시예 181 단계 181.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.68 분; $[M+H]^+$: 588.4.
- [1528] 실시예 236: 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-[4-[6-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-에탄온:
- [1529] 236.1. N-[4-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-2-니트로-페닐]-아세트아미드:
- [1530] 4-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)아닐린 (500mg) 을 10 분에 걸쳐 아세트산 무수물 (2.1mL) 에 첨가하고, 상기 혼합물을 10℃ 까지 냉각시켰다. 반응 혼합물의 온도가 15℃ 미만으로 유지되도록, HNO₃ (물 중의 65%, 0.59mL) 를 천천히 첨가하였다. 상기 첨가의 종결 시, 상기 반응 혼합물을 1 시간에 걸쳐 실온까지 가온시키고, 얼음냉수로 채팅하고, 10 분 동안 교반하였다. 수득한 혼합물을 수성 NH₄OH (25%) 를 이용하여 pH=12 까지 염기성화시키고, DCM 으로 추출하였다. 상을 분리하고, 유기상을 진공에서 증발시켰다. LC-MS (B): t_R = 0.75 분; $[M]^+$: 262.05.
- [1531] 236.2. 4-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-2-니트로-페닐아민:
- [1532] 중간체 181.2 를 중간체 236.1 로 대체하여, 실시예 181 단계 181.3 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.75 분; $[M+H]^+$: 220.03.
- [1533] 236.3. 4-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-벤젠-1,2-디아민:
- [1534] 중간체 165.1 을 중간체 236.2 로 대체하고, EtOH/물 대신 EtOH 를 사용하여, 실시예 165 단계 165.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.44 분; $[M+H]^+$: 191.15.
- [1535] 236.4. 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-[4-[6-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-에탄온:
- [1536] 중간체 181.4 를 중간체 236.3 으로 대체하고, 중간체 179.2 를 중간체 230.5 로 대체하고, DCM 대신 DMF 를

사용하여, 실시예 181 단계 181.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): $t_R = 0.84$ 분; $[M+H]^+$: 587.3.

[1537] 실시예 237: 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-{4-[6-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-에탄온:

[1538] 237.1. 4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-벤젠-1,2-디아민:

[1539] 단계 236.1 에서 4-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)아닐린을 4-(1-메틸피페리딘-4-일)아닐린으로 대체하여, 실시예 236 단계 236.1 내지 236.3 에 기재된 방법에 따라 3 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.17$ 분; $[M+H]^+$: 206.10.

[1540] 237.2. 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-{4-[6-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-에탄온:

[1541] 중간체 181.4 를 중간체 237.1 로 대체하고, 중간체 179.2 를 중간체 230.5 로 대체하고, DCM 대신 DMF 를 사용하여, 실시예 181 단계 181.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): $t_R = 0.58$ 분; $[M+H]^+$: 602.5.

[1542] 실시예 238: 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-{4-[6-(테트라히드로-피란-4-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-에탄온:

[1543] 238.1. 2-니트로-4-(테트라히드로-피란-4-일)-페닐아민:

[1544] 4-(2-메톡시에톡시)아닐린을 4-(테트라히드로피란-4-일)페닐아민으로 대체하여, 실시예 102 단계 102.1 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.76$ 분; $[M+H]^+$: 223.06.

[1545] 238.2. 4-(테트라히드로-피란-4-일)-벤젠-1,2-디아민:

[1546] 2-(4-아미노-3-니트로페녹시)에탄-1-올을 중간체 238.1 로 대체하여, 실시예 101 단계 101.1 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.55$ 분; $[M+H]^+$: 193.19.

[1547] 238.3. 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-{4-[6-(테트라히드로-피란-4-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-에탄온:

[1548] 중간체 102.2 를 중간체 238.2 로 대체하고, 중간체 147.3 을 중간체 230.5 로 대체하고, DCM 대신 DMF 를 사용하여, 실시예 163 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): $t_R = 0.72$ 분; $[M+H]^+$: 589.4.

[1549] 실시예 239: 1-((R)-4-{4-[5-(2-아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온:

[1550] 239.1. [2-(4-아미노-3-니트로-페닐)-에틸]-카르바산 벤질 에스테르:

[1551] 디옥산/물 (20mL/2mL) 중의 4-브로모-2-니트로아닐린 (505mg), 칼륨 (2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)에틸)트리플루오로보레이트 (745mg), $Pd(OAc)_2$ (25.3mg), 2-(디시클로헥실포스포노)-2',6'-디메톡시바이페닐 (94.6mg) 및 Cs_2CO_3 (2.2g) 를 플라스크에 충전하였다. 상기 반응 혼합물을 92 시간 동안 환류시키고, 냉각시키고, EA 로 희석하고, 물 및 염수로 세정하였다. 수성층을 EA 로 추출하고, 조합한 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 CC (Biotage, SNAP 25g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배: 3CV 동안 10, 3CV 에 걸쳐 10 $\rightarrow$ 30, 4CV 동안 30, 3CV 에 걸쳐 30 $\rightarrow$ 50, 5CV 동안 50) 로 정제하여, 143mg 의 적색 오일을 수득하였다. LC-MS (B): $t_R = 0.85$ 분; $[M]^+$: 316.07.

[1552] 239.2. [2-(3,4-디아미노-페닐)-에틸]-카르바산 벤질 에스테르:

[1553] DMF/MeOH (1mL/1mL) 중의 중간체 239.1 (94mg) 의 용액에, 나트륨 디티오나이트 (307mg) 및 이어서 물 (0.4mL)

을 첨가하였다. 수득한 주황색 현탁액을 실온에서 73 시간 동안 교반하고, EA 로 희석하고, 포화 Na_2CO_3 , 물 및 염수로 세정하였다. 수성층을 EA 로 추출하고, 조합한 유기층을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 CC (Biotage, SNAP 10g 카트리지, 용매 A: DCM; 용매 B: DCM/MeOH 8/2; %B 의 구배: 7CV 동안 15, 3CV 에 걸쳐 15 → 25, 5CV 동안 25) 로 정제하여, 29mg 의 갈색 수지를 수득하였다.

LC-MS (B): t_R = 0.58 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 286.18.

[1554] 239.3. *2-[2-(5-{(R)-4-[2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세틸]-3-메틸-피페라진-1-일}-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-에틸}-카르복산 벤질 에스테르:*

[1555] 중간체 102.2 를 중간체 239.2 로 대체하고, 중간체 147.3 을 중간체 230.5 로 대체하고, DCM 대신 DMF 를 사용하여, 실시예 163 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.74 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 681.87.

[1556] 239.4. *1-((R)-4-{4-[5-(2-아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온:*

[1557] 2-(4-아미노-3-니트로페녹시)에탄-1-올을 중간체 239.3 으로 대체하여, 실시예 101 단계 101.1 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.56 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 548.4.

[1558] 실시예 240: *2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-[4-(6-피페리딘-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-에탄온:*

[1559] 240.1. *4-트리플루오로메탄술포닐옥시-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:*

[1560] -78°C 로 냉각시킨 THF (40mL) 중의 1-Boc-4-피페리돈 (3g) 의 용액에, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1M, 15mL) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 -78°C 에서 30 분 동안 교반하고, THF (10mL) 중의 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)술포닐)메탄술포나미드 (5.3g) 의 용액을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 4 시간에 걸쳐 실온까지 가온시키고, 추가로 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 상기 혼합물을 Et_2O 로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 증발시켜, 5.3g 의 황색 오일을 수득하고, 이를 정제 없이 사용하고, 특징화하지 않았다.

[1561] 240.2. *4-(3,4-디아미노-페닐)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:*

[1562] DMF (18mL) 중의 중간체 240.1 (840mg) 의 용액에, 3,4-디아미노페닐보론산 피나콜 에스테르 (594mg), K_3PO_4 (1.08g) 및 디클로로(1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센) 팔라듐 (II) 디클로로메탄 부가물 (104mg) 을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 아르곤 하에서, 마이크로파에서 오븐 내에서, 85°C 에서, 3 시간 동안 탈기 및 가열하였다. 물/DCM 을 첨가하였다. 상을 분리하고, 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 분취용 LC-MS (III) 로 정제하여, 85mg 의 갈색 고체를 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.63 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 290.01.

[1563] 240.3. *4-(3,4-디아미노-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:*

[1564] 중간체 14.1 을 중간체 240.2 로 대체하고, MeOH/AcOH 대신 EtOH 을 사용하여, 실시예 14 단계 14.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.63 분; $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$: 236.16.

[1565] 240.4. *4-[2-(5-{(R)-4-[2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세틸]-3-메틸-피페라진-1-일}-2-트리플루오로메틸-티아졸-4-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:*

[1566] 중간체 181.4 를 중간체 240.3 으로 대체하고, 중간체 179.2 를 중간체 230.5 로 대체하고, DCM 대신 DMF 를 사용하여, 실시예 181 단계 181.5 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. 하지만, AcOH 중에서의 환류시킨 후, 분취용 LC-MS 를 수행하지 않았다. LC-MS (B): t_R = 0.80 분; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 688.09.

[1567] 240.5. *2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-[4-(6-피페리딘-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-*

2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-피페라진-1-일}-에탄온:

[1568] 중간체 1.3 을 중간체 240.4 로 대체하여, 실시예 1 단계 1.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다.
하지만, 분취용 LC-MS (VII 및 이어서 XI) 로 정제하였다. LC-MS (G): t_R = 0.57 분; $[M+H]^+$: 588.4.

[1569] 실시예 241: 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-[4-(5-트리플루오로메톡시-1H-벤조이
미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-피페라진-1-일)-에탄온:

[1570] 중간체 147.3 을 중간체 230.5 로 대체하고, 4-클로로-1,2-페닐렌디아민을 4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1,2-디
아민으로 대체하여, 실시예 147 단계 147.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R
= 0.98 분; $[M+H]^+$: 589.3.

[1571] 실시예 242: 1-((R)-4-{4-[6-(아제티딘-3-일옥시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-
일}-2-메틸-피페라진-1-일)-2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온:

[1572] 242.1. 3-(3-아미노-4-니트로-페녹시)-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[1573] DMF (6mL) 중의 5-플루오로-2-니트로아닐린 (329mg), 1-Boc-3-히드록시아제티딘 (346mg) 및 NaH (오일 중의
65%, 62.4mg) 를 플라스크에 충전하였다. 상기 혼합물을 100℃ 에서 7 시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 물
로 희석하였다. 용매를 톨루엔과 함께 동시증발시켰다. 잔류물을 EA/물 중에 용해시키고, 유기층을 진
공에서 증발시켰다. 잔류물을 CC (Biotage, SNAP 25g 카트리지, 용매 A: Hept; 용매 B: EA; %B 의 구배:
4CV 동안 8, 10CV 에 걸쳐 8 → 66, 2CV 동안 66) 로 정제하여, 519mg 의 주황색 발포체를 수득하였다.
LC-MS (B): t_R = 0.88 분.

1H -NMR ($CDCl_3$): 8.11 (d, 1H, 9.5Hz); 6.22 (s, NH_2); 6.19 (dd, 1H, 2.6Hz 및 9.5Hz);

[1574] 5.97 (d, 1H, 2.5Hz); 4.90 (m, 1H); 4.33 (m, 2H); 4.02 (m, 2H); 1.47 (s, 9H).

[1575] 242.2. 3-(3,4-디아미노-페녹시)-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[1576] 중간체 14.1 을 중간체 242.1 로 대체하고, MeOH/AcOH 대신 EtOH 을 사용하여, 실시예 14 단계 14.2 와 유사한
방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (F): t_R = 0.76 분; $[M+H]^+$: 280.23.

[1577] 242.3. 3-[2-(5-{(R)-4-[2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-아세틸]-3-메틸-피페라진-1-일}-2-트리플루오
로메틸-티아졸-4-일)-3H-벤조이미다졸-5-일옥시]-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[1578] 중간체 147.3 을 중간체 230.5 로 대체하고, 4-클로로-1,2-페닐렌디아민을 중간체 242.3 으로 대체하여, 실시예
147 단계 147.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (F): t_R = 0.89 분; $[M+H]^+$: 676.22.

[1579] 242.4. 1-((R)-4-{4-[6-(아제티딘-3-일옥시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-2-메틸-
피페라진-1-일)-2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온:

[1580] 중간체 16.3 을 중간체 242.3 으로 대체하여, 실시예 16 단계 16.4 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였
다. 하지만, 상기 화합물을 분취용 LC-MS (VI, 2 회 수행함) 로 정제하였다. LC-MS (G): t_R = 0.57 분;
 $[M+H]^+$: 576.3.

[1581] 실시예 243: 1-((S)-4-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일]-2-메틸-피페라진-1-
일)-2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에탄온:

[1582] 단계 227.8 에서 중간체 227.7 을 (S)-1-N-Boc-2-메틸피페라진으로 대체하여, 실시예 227 단계 227.8 내지
227.11 에 기재된 방법에 따라 4 단계로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.68 분; $[M+H]^+$:
505.3.

[1583] 실시예 244: 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-{4-[6-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1H-벤
조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-에탄온:

[1584] 244.1. 1-(2-클로로-에틸)-4-니트로-벤젠:

[1585] DMF (2mL) 중의 시아누릭 클로라이드 (1.83g) 의 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 수득한 백색 현탁액에, DCM (25mL) 및 이어서 4-니트로페닐 알코올 (1.59g) 을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 1M Na₂CO₃ 으로 희석하였다. 상을 분리하고, 유기층을 1M HCl 및 염수로 세정하고, 진공에서 증발시켜, 1.4g 의 주황색 슬러리를 수득하였다.

[1586] ¹H-NMR (CDCl₃): 8.22 (m, 2H); 7.43 (m, 2H); 3.79 (t, 2H, 7.0Hz); 3.20 (t, 2H, 6.8Hz).

[1587] 244.2. 1-[2-(4-니트로-페닐)-에틸]-피롤리딘:

[1588] THF (8mL) 중의 중간체 244.1 (1g), 피롤리딘 (0.535mL) 및 DIPEA (1.84mL) 의 용액을 50°C 에서 20 시간 동안 교반하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 물/DCM 중에 용해시켰다. 유기상을 건조될 때까지 증발시켜, 940mg 의 담황색 오일을 수득하였다. LC-MS (B): t_R = 0.52 분; [M+H]⁺: 221.08.

[1589] 244.3. 4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-페닐아민:

[1590] 2-(4-아미노-3-니트로페녹시)에탄-1-올을 중간체 244.2 로 대체하여, 실시예 101 단계 101.1 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.18 분; [M+H]⁺: 191.22.

[1591] 244.4. 2-니트로-4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-페닐아민:

[1592] 단계 236.1 에서 4-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)아닐린을 중간체 244.3 으로 대체하여, 실시예 236 단계 236.1 및 236.2 와 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.49 분; [M+H]⁺: 236.14.

[1593] 244.5. 4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤젠-1,2-디아민:

[1594] 2-(4-아미노-3-니트로페녹시)에탄-1-올을 중간체 244.4 로 대체하여, 실시예 101 단계 101.1 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (B): t_R = 0.92 분.

[1595] 244.6. 2-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-1-((R)-2-메틸-4-{4-[6-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-트리플루오로메틸-티아졸-5-일}-피페라진-1-일)-에탄온:

[1596] 중간체 102.2 를 중간체 244.5 로 대체하고, 중간체 147.3 을 중간체 230.5 로 대체하고, DCM 대신 DMF 를 사용하여, 실시예 163 과 유사한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다. LC-MS (G): t_R = 0.60 분; [M+H]⁺: 602.4.

[1597] II. 생물학적 검정

[1598] A) FLIPR 검정: 화합물의 생활성을 G 단백질 (Gα16) 에 커플링된 인간 CXCR3A 를 발현하는 가공된 CHO-K1 세포를 사용하여, 형광분석 이미지화 플레이트 판독기 (FLIPR: Molecular Devices) 에서 시험하였다.

생물학적 검정 하루 전, 재조합 선택을 유지하기 위하여, 10% FBS 및 G418 및 히그로마이신 (hygromycin) 항생제가 보충된 F12 배지에 세포를 플레이트팅하였다. 생물학적 검정 당일, 세포를 세정하고, 5 mM 프로베네시드 (probenecid) 를 함유하고, 20 mM Hepes (pH 7.4) 및 탄산수소나트륨 (0.015%) 으로 완충된, 헝크스 평형염 용액 (Hanks Balanced Salt Solution) (Invitrogen) 중의 Fluo-4-AM (Invitrogen) 를 갖는 염료를 1 시간 동안 로딩하였다. 염료를 함유하지 않고, 농도 2.5 nM 의 프로베네시드를 함유하는 상기과 같은 완충액을 또한 세정 단계에서 사용하거나 (세정 완충액); 또는 염료 및 프로베네시드 둘 모두를 함유하지 않지만, 0.1% BSA 가 보충된 완충액을 화합물 희석 단계에서 사용하였다 (희석 완충액). 세포를 세정하여 과량의 염료를 제거하고, 60 μl 의 세정 완충액을 첨가하였다. 시험 화합물의 저장 용액을 DMSO 중에 10 mM 의 농도로 제조하고, 억제 용량 반응 곡선을 위하여 요구되는 농도로 희석 완충액 중에 순차적으로 희석하였다. 37°C 에서 10 분 동안 인큐베이션 후, 10 μl 의 각각 화합물 희석액을 제조업자의 지침에 따라 FLIPR 기기에서, 화합물 플레이트로부터 재조합 세포를 함유한 플레이트로 이동시켰다. 기준선 판독 후, 다시 FLIPR 기기를 사용하여, 20 nM 농도로의 CXCL10 작용제 (Peptrotech 사제) 10 μl 를 첨가하였다. 시험 화합물의 첨가 전 및 후, 형광의 변화를 모니터링하였다. CXCL10 첨가 후 기준선 위의 발광 피크 값을 기준선 제거 후 반출하였다. Xlfit 프로그램을 사용하여, 상기 데이터를 단일 부위 용량 의존 곡선으로 피팅하고, IC₅₀ 값을 계산하였다.

- [1599] B): 수용체 내재화 검정: 시험 화합물의 저장 용액을 DMSO 중에 10 mM 의 농도로 제조하고, 억제 용량 반응 곡선을 위하여 요구되는 농도로 0,5% BSA 를 함유한 PBS 중에 순차적으로 희석하였다. 그 후, 희석된 화합물을 PBS 중에 희석된 동일 부피의 CXCL10 (Peprotech) 와 혼합하였다. 항응고화 인간 정맥 전혈을 상기 혼합물에 첨가한 후, 리간드 매개 수용체 내재화를 가능하게 하기 위하여, 이를 CO₂ 인큐베이터 내에서 37℃ 에서 인큐베이션하였다 (최종 CXCL10 농도는 9 nM 임). 30 분 후, 상기 혈액을 형광 라벨된 CXCR3 및 CD3 특이 항체 (Becton Dickinson) 와 혼합하고, 얼음 상에서 10 분 동안 인큐베이션하였다. 그 후, 적혈구 세포를 제거하기 위하여, 샘플을 BD FACS Lysing Solution (용해 용액) (Becton Dickinson) 과 혼합하였다. 상기 세포를 0,5% BSA 를 함유한 PBS 로 세정한 후, 상기 샘플을 플로우 사이토미터 (flow cytometer) (FACS Canto II, Becton Dickinson) 에서 분석하였다. FACSDiva 소프트웨어 (Becton Dickinson) 를 사용한 데이터 분석을 위하여, CXCR3 세포 표면 발현에 해당하는 평균 형광을 CD3 양성 세포에 대하여 측정하였다. GraphPad Prism 프로그램을 사용하여, 상기 데이터를 단일 부위 용량 의존 곡선으로 피팅하고, IC₅₀ 값을 계산하였다.
- [1600] 계산된 IC₅₀ 값은 1일 검정 성능에 따라 유동적일 수 있었다. 이러한 유형의 변동은 당업자에게 공지되어 있다. IC₅₀ 값이 동일한 화합물에 대하여 여러번 측정된 경우, 평균 값이 제공된다. 데이터는 표 1 에 제시되어 있다.

표 1

표 1

실시에 번호	FLIPR IC ₅₀ (nM)	내재화 IC ₅₀ (nM)	실시에 번호	FLIPR IC ₅₀ (nM)	내재화 IC ₅₀ (nM)
1	30	3080	124	10	nd
2	198	3360	125	71	nd
3	15	1200	126	68	nd
4	15	2610	127	490	nd
5	33	nd	128	47	nd
6	130	nd	129	109	nd
7	516	nd	130	3	2670
8	392	nd	131	8	nd
9	90	nd	132	3	6380
10	1'070	nd	133	6	nd
11	311	nd	134	115	nd
12	314	nd	135	88	nd
13	92	nd	136	26	nd
14	11	1800	137	5	1140
15	14	2420	138	4	1090
16	2	524	139	2	2930
17	6	447	140	6	nd
18	1	2420	141	0.2	363
19	25	875	142	2	352
20	69	nd	143	1	723
21	2	nd	144	2	933
22	1	568	145	11	nd
23	0.2	181	146	1	492
24	1	215	147	1	39
25	3	3140	148	24	4490
26	1	nd	149	16	5070
27	3	314	150	45	5680
28	1	nd	151	4	547

[1601]

29	4	nd	152	3	663
30	2	566	153	7	1030
31	2	540	154	14	3040
32	2	633	155	6	1100
33	5	nd	156	64	nd
34	10	nd	157	4	nd
35	3	1510	158	5	3430
36	17	nd	159	1	1540
37	4	1490	160	2	92
38	3	1580	161	2	146
39	15	5880	162	1	181
40	20	nd	163	5	47
41	77	nd	164	1	93
42	547	nd	165	1	98
43	55	4090	166	1	111
44	3	3900	167	1	140
45	48	nd	168	3	435
46	3	1200	169	0.3	685
47	18	nd	170	6	1060
48	448	nd	171	1	1080
49	4	851	172	1	73
50	9	2230	173	0.5	395
51	1	66	174	0.2	53
52	136	nd	175	0.1	227
53	15	nd	176	0.1	111
54	112	nd	177	3	7520
55	4	1660	178	2	224
56	4	nd	179	2	138
57	2	4130	180	2	703
58	34	nd	181	58	3090
59	4	nd	182	27	2240
60	8	1400	183	15	1440

[1602]

61	2	458	184	53	3420
62	6	nd	185	37	6620
63	13	nd	186	4	1610
64	111	nd	187	0.3	1110
65	3	816	188	4	3820
66	31	nd	189	2	1760
67	9	nd	190	1	514
68	8	749	191	1	470
69	69	nd	192	1	116
70	13	nd	193	1	210
71	6	639	194	8	1410
72	1	231	195	8	2710
73	6	800	196	6	6560
74	2	1040	197	8	5310
75	15	721	198	2	6900
76	10	nd	199	0.4	658
77	6	1440	200	28	627
78	11	3120	201	2	2860
79	6	828	202	1	44
80	1	459	203	5	2100
81	23	nd	204	6	4180
82	96	nd	205	2	111
83	1	340	206	2	260
84	1	517	207	1	332
85	1	499	208	1	310
86	1	nd	209	3	101
87	1	205	210	1	121
88	1	126	211	1	227
89	1	nd	212	4	737
90	2	nd	213	1	373
91	0.4	895	214	2	72
92	1	317	215	2	271

[1603]

93	1	nd	216	2	90
94	0.5	nd	217	21	5010
95	4	nd	218	8	540
96	0.5	566	219	4	1460
97	2	nd	220	19	2620
98	9	nd	221	6	1090
99	1	221	222	16	1500
100	1	747	223	27	1130
101	14	nd	224	100	nd
102	14	nd	225	54	3460
103	1	81	226	1	363
104	1	119	227	8	69
105	89	nd	228	4	12
106	99	nd	229	1	98
107	78	nd	230	1	139
108	4	nd	231	1	332
109	16	1970	232	7	494
110	487	nd	233	6	376
111	280	nd	234	6	822
112	10	nd	235	30	nd
113	9	1510	236	3	265
115	1	809	237	2	84
116	3	306	238	1	103
117	75	nd	239	0.1	324
118	3	3780	240	2	222
119	2	2450	241	2	169
120	16	nd	242	4	438
121	42	nd	243	3	1120
122	152	nd	244	23	531
123	69	nd			
참조에 114				2990	nd

nd : 시험되지 않음.

[1604]