

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶

C07D 403/12

(45) 공고일자 2004년 11월 16일

(11) 등록번호 10-0441073

(24) 등록일자 2004년 07월 09일

(21) 출원번호 10-1998-0705263
(22) 출원일자 1998년 07월 09일
번역문제출일자 1998년 07월 09일(86) 국제출원번호 PCT/EP1997/000106
(86) 국제출원일자 1997년 01월 10일(81) 지정국 국내특허 : 아일랜드 오스트레일리아 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 헝가리 이스라엘 일본 대한민국 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 터키 우크라이나 미국 폴란드 루마니아 EA 유라시아특허 : 러시아
EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴

(30) 우선권주장 196 00 934.0 1996년 01월 12일 독일(DE)

(73) 특허권자 애보트 게엠베하 운트 콤파니 카게
독일 65205 비스바덴 막스-플랑크-링 2(72) 발명자 트라이버, 한스-외르크
독일 데-68782 브륄 스페르베르벡 1
블랑크, 스테판
독일 데-67065 루드빅샤펜 드라헨펠스스트라쎄 47
스타르크, 도로테아
독일 데-67059 루드빅샤펜 카이저-빌헬름-스트라쎄 31
운거, 릴리아네
독일 데-67065 루드빅샤펜 볼스트라쎄 129
테센도르프, 한스-위르겐
독일 데-67373 두덴호펜 게오르크-누스-스트라쎄 5
비케, 카르스텐
독일 데-67112 알트리프 찌겔레이스트라쎄 113

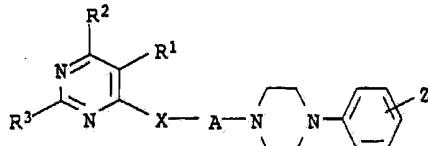
(74) 대리인 장수길, 김영

심사관 : 김희진**(54) 치환된 아자- 및 디아자시클로헵탄 및 시클로옥탄화합물 및 그의 용도****명세서**

<1> 본 발명은 치환된 아자- 및 디아자시클로헵탄 및 -시클로옥탄 화합물 및 그 화합물의 용도에 관한 것이다. 상기 화합물은 유용한 치료 특성을 가지며, 특히 도파민 D₃ 리간드에 반응하는 질환을 치료하는데 사용할 수 있다.

<2> 본 명세서에서 논의되는 유형의, 생리학적 활성을 갖는 화합물 중 몇몇은 개시된 바 있다. 예를 들면, 독일 특허 제21 39 082호 및 동 제22 58 561호에는 혈압 저하를 위한 약물로서, 염기성 치환체를 갖는 피리미딘 유도체 및 피리미돈 유도체를 기재하고 있다. 이러한 피리미딘 및 피리미돈 유도체는 하기 화학식 (A) 및 (B)를 갖는다.

<3> <화학식 (A)>



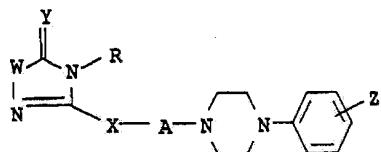
<5> 상기 식 중에서,

<6> X는 특히 황 원자이고,

<7> A는 C₁~C₆-알킬렌기이고,

<8> R¹, R², R³ 및 Z는 다양한 치환체이다.

<9> <화학식 (B)>



<11> 상기 식 중에서,

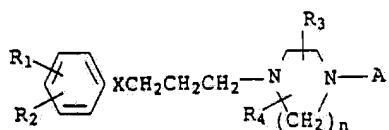
<12> X 및 Y는 산소 또는 황 원자이고,

<13> A는 C₂~C₆-알킬렌기이고,

<14> W는 비닐렌기이고,

<15> R 및 Z는 다양한 치환체이다.

<16> 유럽 특허 공개 제361271호에는 하기 화학식의 피리딜 및 피리미딜 유도체가 기재되어 있다.



<18> 상기 식 중에서,

<19> R₁은 할로겐 또는 수소이고,

<20> R₂는 할로겐이고,

<21> X는 산소, 황 또는 메틸렌이고,

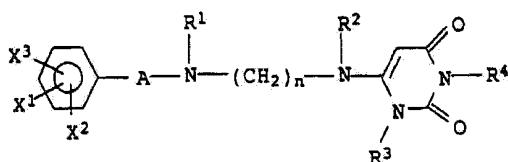
<22> R₃ 및 R₄는 같거나 다르며, 수소 또는 저급 알킬이고,

<23> n은 2 또는 30이고,

<24> A는 2-피리미딜기, 또는 2- 또는 3-피리딜기 (여기서, 이들 기는 치환될 수 있음)이다.

<25> 상기 화합물은 정신적인 장해의 치료에 사용할 수 있다.

<26> 유럽 특허 공개 제454498호에는 하기 화학식의 화합물을 기재되어 있다.



<28> 상기 식 중에서,

<29> A는 특히 -(CH₂)_m- 또는 -B-(CH₂)_k- (여기서, B는 0, S, 비치환 또는 치환 아미노기, -CONH- 또는 -COO-임)이고,

<30> R¹ 및 R²는 특히 함께 알킬렌 쇄를 형성할 수 있고,

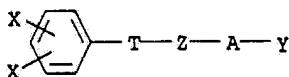
<31> R³ 및 R⁴는 수소 원자 또는 저급 알킬기이고,

<32> X¹, X² 및 X³는 다양한 치환체이다. 이 화합물은 심장 부정맥의 치료에 사용할 수 있다.

<33> 유럽 특허 공개 제452107호 및 동 제369627호도 역시 심장 부정맥 치료에 사용할 수 있는, 구조적으로 유사한 화합물을 기재하고 있다.

<34>

또한, 벨기에 특허 공개 제628 766호에는 하기 화학식의 화합물을 기재하고 있다.



<36>

상기 식 중에서,

<37>

X는 할로겐 원자 또는 저급 알킬기이고,

<38>

T는 피페라진, 메틸피페라진, 호모피페라진 또는 메틸호모피페라진이고,

<39>

Z는 알킬렌 또는 알케닐렌이고,

<40>

A는 O 또는 S이고,

<41>

Y는 나프틸, 할로나프틸 또는 비치환 또는 일- 내지 삼치환된 페닐기이다. 이 화합물은 주혈흡증증의 치료에 사용할 수 있다.

<42>

뉴런은 그의 정보를 특히 G-단백질이 결합된 수용체를 통해 얻는다. 이러한 수용체를 통해 자신의 효능을 발휘하는 많은 물질들이 있다. 그 중 하나가 도파민이다.

<43>

신경 전달자로서 도파민의 존재와 그의 생리학적 기능에 대한 확고한 정보가 있다. 도파민에 반응하는 세포는 정신 분열증 및 파킨슨병 (Parkinson's disease)과 연관이 있다. 이러한 질병 및 다른 질병은 도파민 수용체와 상호 작용하는 약물로 치료한다.

<44>

1990년 까지는, 도파민 수용체를 약리학적으로 2가지 아형, 주로 D₁ 및 D₂ 수용체로 분명히 정의해왔다.

<45>

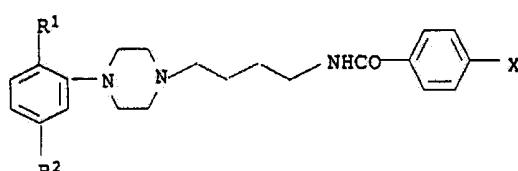
더욱 최근에는, 제3의 아형, 일명 D₃ 수용체가 발견되었는데, 이 수용체는 항정신병 약물의 작용 중 몇 가지를 매개하는 것 같다 (예를 들면, 슈와르쯔의 문헌 [J. C. Schwartz et al., The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics, in Novel Antipsychotic Drugs, H. Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New York 1992, pages 135-144] 참조).

<46>

D₃ 수용체는 변연계에서 주로 발현한다. 따라서, 선택적 D₃ 길항제는 D₂ 길항제의 항정신병약 특성을 가지나 그의 신경학적인 부작용은 없다고 생각된다 (예를 들면, 소콜로프의 문헌 [P. Sokoloff et al., Localization and Function of the D₃ Dopamine Receptor, *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 42 (1), 224 (1992) : P. Sokoloff et al., Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D₃) as a Target for Neuroleptics, *Nature*, 347, 146 (1990)] 참조).

<47>

머레이의 문헌 [P. J. Murray et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 5, No. 3, 219-222 (1995)]에는 도파민 D₃ 수용체에 대해 높은 친화력 및 선택성을 갖는 하기 화학식의 아릴피페라진이 기재되어 있다.



<49>

상기 식 중에서,

<50>

R¹ 및 R²는 H 또는 CH₃O이고,

<51>

X는 Br, 4-아세틸페닐, 4-메틸솔포닐페닐 또는 4-아미노페닐이다.

<52>

놀랍게도, 본 발명의 발명자들은 본 발명에 이르러 특정 아자- 및 디아자시클로헵탄 및 -시클로옥탄 화합물이 도파민 D₃ 수용체에 대해서는 높은 친화력을 가지나 D₂ 수용체에 대해서는 낮은 친화력을 가짐을 밝혀내었다. 따라서, 이들은 선택적 D₃ 리간드이다.

<53>

따라서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 및 생리학적으로 허용가능한 산과의 그의 염에 관한 것이다.

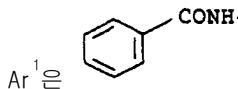
<54>

[화학식 (I)]



<56>

상기 식 중에서,



<57> Ar¹은 , 또는

<58> 0, N 및 S로부터 서로 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로방향족 고리로서, 이 때 Ar¹은 OR¹; OH, OC₁-C₈-알킬 또는 할로겐으로 치환되거나 비치환된 알킬; C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, 시클로알킬, 할로겐, CN, CO₂R¹, NO₂, NR¹R², SR¹, CF₃, CHF₂; C₁-C₆-알킬, OC₁-C₆-알킬, 아실, 페닐, 아미노, 니트로, 시아노 또는 할로겐으로 치환되거나 비치환된 페닐; C₁-C₆-알킬, OC₁-C₆-알킬 또는 할로겐으로 치환되거나 비치환된 페녹시; 또는 C₁-C₆-알카노일 또는 벤조일로부터 서로 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환체를 가질 수 있고;

<59> R¹은 H, 또는 OH, OC₁-C₆-알킬, 페닐 또는 할로겐으로 치환되거나 비치환된 알킬이고;

<60> R²는 R¹에 대해 언급한 의미를 가지거나, COR¹ 또는 CO₂R¹이고;

<61> A는 Ar¹이 C₆H₅CONH인 경우에는 C₃-C₁₅-알킬렌기이거나, Ar¹이 5- 또는 6-원 헤테로방향족 고리인 경우에는 0, S, NR¹ (여기서 R¹은 상기 정의한 바와 같음), 이중 결합 및 삼중 결합으로부터 선택된 1개 이상의 Z기를 포함하는 C₃-C₁₅-알킬렌기 또는 C₄-C₁₅-알킬렌기이고;

<62> B는 1,4번 또는 1,5번 위치에 1개 또는 2개의 질소 헤테로원자를 갖는 7- 또는 8-원 포화 고리로, 상기 고리의 1번 위치에 A기가 및 4번 또는 5번 위치에 Ar²기가 결합되며, 모노아자 고리 중의 3번 또는 4번 위치 및 1,4-디아자 고리 중의 6번 위치에 이중 결합을 추가로 가질 수 있고;

<63> Ar₂는 페닐, 피리딜, 피리미디닐 또는 트리아지닐로서, 이 때 Ar²는 OR¹, 알킬, C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 할로겐, CN, CO₂R¹, NO₂, SO₂R¹, NR¹R², SR¹ (여기서, R¹ 및 R²는 상기 언급한 의미를 가짐), 5- 또는 6-원 카르보시클릭, 방향족 또는 비방향족 고리 및 0, S 및 N으로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 방향족 또는 비방향족 고리 (여기서, 상기 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리는 C₁-C₈-알킬, 페닐, 페녹시, 할로겐, OC₁-C₈-알킬, OH, NO₂ 또는 CF₃으로 치환되거나 비치환됨)으로부터 서로 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환체를 가질 수 있고, Ar²는 또한 상기 언급한 유형의 카르보시클릭 고리에 융합될 수 있으며, Ar²가 2개의 히드록실기로 치환된 피리미디닐기일 수는 없다.

<64> 본 발명에 따른 화합물은 D₂ 수용체에 대해서는 낮은 친화력을 갖고, D₂ 수용체 길항제인 통상의 신경이완제 보다 적은 부작용을 가지기 때문에, 변연계에서 위치 선택적으로 장애하는 선택적 도파민 D₃ 수용체 리간드이다. 따라서, 상기 화합물을 도파민 D₃ 수용체 길항제 또는 아고니스트(agonist)에 반응하는 질환의 치료, 예를 들면 중추 신경계, 특히 정신분열증, 불안, 신경증 및 정신병을 치료하는데 사용할 수 있다.

<65> 본 발명의 목적에 있어서, 하기의 용어는 하기와 나타낸 의미를 갖는다.

<66> 알킬 (또한 알콕시, 알킬아미노 등과 같은 기)는 1개 내지 8개의 탄소 원자, 바람직하게는 1개 내지 6개의 탄소 원자, 특히 1개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기이다. 알킬기는 OH 및 OC₁-C₈-알킬로부터 서로 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체를 가질 수 있다.

<67> 알킬기의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, 이소부틸 및 t-부틸 등이 있다.

<68> 시클로알킬에는 특히 C₃-C₆-시클로알킬, 예를 들면 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실이 있다.

<69> 알킬렌은 바람직하게는 4개 내지 15개의 탄소 원자, 특히 바람직하게는 4개 내지 10개의 탄소 원자를 갖거나, 또는 알킬렌기가 1개의 Z기를 포함하는 경우에는 3개 내지 15개, 특히 3개 내지 10개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄기이다.

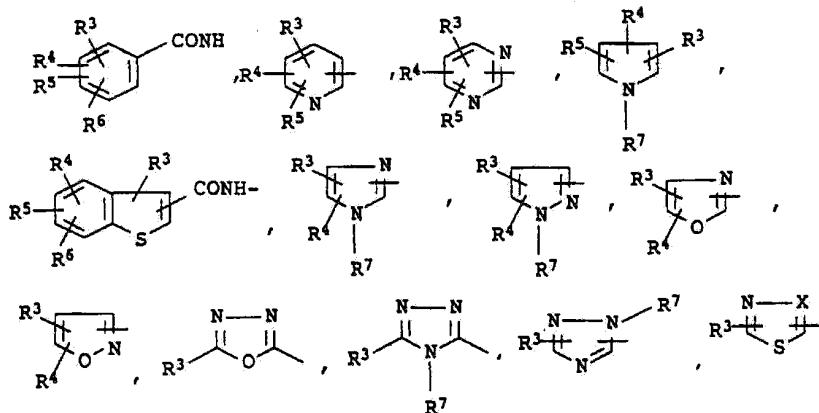
<70> 알킬렌기는 상기 A의 정의에 지시된 1개 이상의 Z기를 포함할 수 있다. Z기는, 상기 이중 결합 또는 삼중 결합과 마찬가지로 알킬렌 쇄의 어느 위치에나 또는 (Ar¹기로부터 보아서) A기의 1번 또는 2번 위치에 있을 수 있다. A가 -Z-C₃-C₆-알킬렌, 특히 -Z-CH₂CH₂CH₂- , -Z-CH₂CH₂CH₂CH- , -Z-CH₂CH=CHCH₂- , -Z-CH₂C(CH₃)=CHCH₂- , -Z-CH₂C(=CH₂)CH₂- , -Z-CH₂CH(CH₃)CH₂- 또는 직쇄 -Z-C₇-C₁₀-알킬렌기인 화학식 (I)의 화합물이 특히 바람직하다. 이 경우에는, A는 Ar¹이 비치환 또는 치환 피리미딘 또는 트리아졸 잔기인 경우, -Z-C₃-C₆-알킬렌이고, Ar¹이 비치환 또는 치환 티아디아졸 잔기인 경우, 직쇄 -Z-C₇-C₁₀-알킬렌기인 것이 특히 바람직하다. 이 경우에는, Z도 CH₂일 수 있으며, 바람직하게는 CH₂, O, 및 특히 SO이다.

<71> 할로겐은 F, Cl, Br 또는 I이다.

<72> 할로알킬은 1개 이상의 탄소 원자 상에, 바람직하게는 α 또는 ω 위치 상에 위치할 수 있는 1개 이상, 특히 1개, 2개 또는 3개의 할로겐 원자를 포함할 수 있다. CF₃, CHF₂, CF₂Cl 또는 CH₂F가 특히 바람직하다.

아실은 바람직하게는 HCO 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬-CO}$, 특히는 아세틸이다. Ar^1 이 치환되는 경우에는, 질소 혜테로원자 상에도 치환체가 위치할 수 있다.

<74> Ar^1O 하기 식으로 나타내어지는 화학식 (1)의 화합물이 바람직하다.



<76>

상기 식 중에서,

277

R^3 내지 R^6 은 H 또는 상기 언급한 Ar¹기의 치환체 중의 하나이고,

783

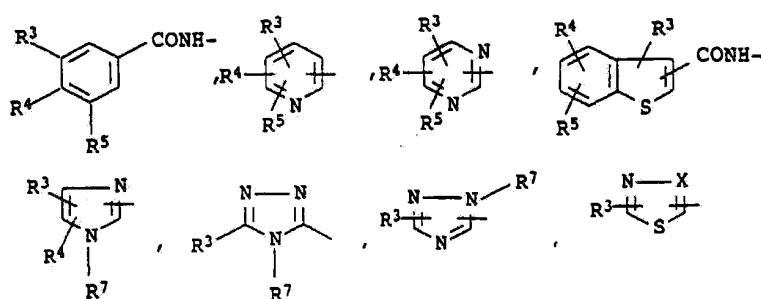
B^7 은 삼기 B^2 에 대해 지시된 의미를 갖고.

<79>

X는 N 또는 CH이다. 벤즈아미드 잔기가 치환되는 경우에는, 치환체가 m 또는 p위치에 있는 것이 바람직하다.

80

Ar^1 이 하기 식으로 나타내어지는 학학식 (1)의 학학물이 특히 바람직하다.



<82>

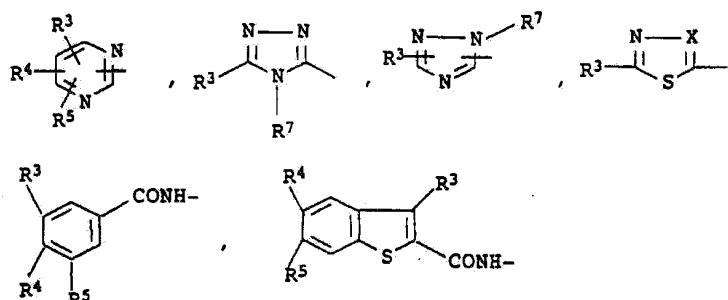
상기 식 중에서,

83

R^3 내지 R^5 , R^7 및 X 는 상기에 언급한 의미를 갖는다.

84

특히, Ar^1 이 하기 식으로 나타내어지는 화학식 (1)의 화합물이 특히 바람직하다.



<86>

상기 식 중에서,

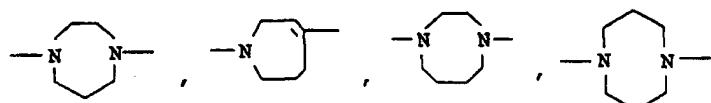
<87>

R^3 내지 R^5 , R^7 및 X 는 상기 언급한 의미를 갖는다.

<88>

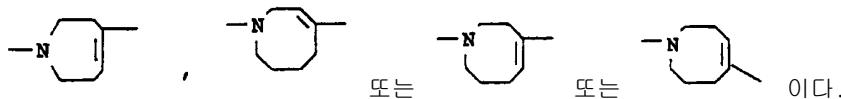
바람직하게는, R^3 내지 R^6 기는 H; C_1-C_6 -알킬; OR¹; NR¹R²; SR¹; C_1-C_6 -알킬, 아실 또는 할로겐으로

치환되거나 비치환된 페닐, 및 할로겐이며, 치환기 중 R^1 및 R^2 는 상기에서 언급한 의미를 갖는다.



<89>

바람직하게는, B기는



또는 또는 또는 이다.

<90>

Ar^2 기는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환체, 바람직하게는 1개 또는 2개의 치환체를, 특히 m 및 (또는) p 위치에 가질 수 있다. 이들은 C_1-C_6 -알킬, 할로알킬, NO_2 , 할로겐, 특히 염소, 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티에닐, 시클로펜틸 및 시클로헥실로부터 서로 독립적으로 선택되는 것이 바람직하다. 만일, 치환체 중의 1개가 C_1-C_8 -알킬인 경우에는, 분지쇄기, 특히 이소프로필 또는 t-부틸이 바람직하다.

<91>

Ar^2 로 비치환되거나 치환된 페닐, 2-, 3- 또는 4-피리디닐 또는 2-, 4(6) 또는 5-피리미디닐이 바람직하다.

<92>

Ar^2 기 상의 치환체 중 1개가 5- 또는 6-원 해테로시클릭 고리인 경우에는, 예를 들면 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 피페라진, 파리딘, 1,4-디히드로파리딘, 파리미딘, 트리아진, 피롤, 티오펜, 티아졸, 이미다졸, 옥사졸, 이속사졸, 피라졸 또는 티아디아졸 잔기이며, 피롤, 이미다졸, 피라졸 또는 티에닐기가 바람직하다.

<93>

Ar^2 기 상의 치환체 중 1개가 카르보시클릭기인 경우에는, 특히 페닐, 시클로펜틸 또는 시클로헥실기이다.

<94>

Ar^2 가 카르보시클릭기에 융합되는 경우에는, 특히 나프탈렌, 디- 또는 테트라히드로나프탈렌 잔기이다.

<95>

또한, 본 발명은 화학식 (I) 화합물의 생리학적으로 허용가능한 산과의 산 부가 염을 포함한다. 생리학적으로 허용가능한 적당한 유기 및 무기 산에는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 옥살산, 말레산, 푸마르산, 락트산, 주석산, 아디프산 또는 벤조산이 있다. 사용할 수 있는 다른 산들은 문헌 [Fortschritte der Arzneimittelforschung, Volume 10, pages 224 이하., Birkhaeuser Verlag, Basel and Stuttgart, 1966]에 기재되어 있다.

<96>

화학식 (I)의 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있다. 따라서, 본 발명은 라세미체 뿐만 아니라 관련된 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체를 포함한다. 특별한 호변 이성질체형 또한 본 발명에 포함된다.

<97>

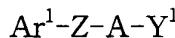
화학식 (I)의 화합물의 제조 방법은 하기와 같다.

<98>

a) 하기 화학식 (II)의 화합물을 하기 화학식 (III)의 화합물과 반응시키는 방법.

<99>

[화학식 (II)]

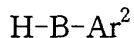


상기 식 중에서,

Y^1 은 통상적인 이탈기, 예를 들면 Hal , 알칸솔포닐옥시, 아릴솔포닐옥시 등이고, Z는 상기 언급한 의미를 갖는다.

<103>

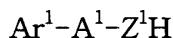
[화학식 (III)]



또는, b) 하기 화학식 (IV)의 화합물을 하기 화학식 (V)의 화합물과 반응시키는 방법.

<105>

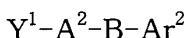
[화학식 (IV)]



상기 식 중에서,

Z^1 은 0, NR^1 또는 SO 이고, A^1 은 C_1-C_{15} -알킬렌 또는 결합이다.

<110> [화학식 (V)]

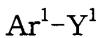


<112> 상기 식 중에서,

<113> Y^1 은 상기 언급한 의미를 갖고, A^2 는 C_2-C_{15} -알킬렌 (여기서, A^1 및 A^2 는 함께 3개 내지 15개의 탄소 원자를 가짐)이다.

<114> 또는, c) 하기 화학식 (VI)의 화합물을 하기 화학식 (VII)의 화합물과 반응시키는 방법.

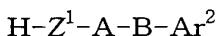
<115> [화학식 (VI)]



<117> 상기 식 중에서,

<118> Y^1 은 상기 언급한 의미를 갖는다.

<119> [화학식 (VII)]

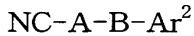


<121> 상기 식 중에서,

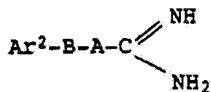
<122> Z^1 은 상기 언급한 의미를 갖는다.

<123> 또는, d) 하기 화학식 (VIII)의 화합물을 하기 화학식 (IX) 유형의 화합물로 전환시키고, 이어서 통상의 방법에 따라 화학식 (IX)의 화합물을 디카르보닐 화합물과 반응시키는 방법.

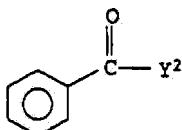
<124> [화학식 (VIII)]



<126> [화학식 (IX)]

<128> 또는, e) 하기 화학식 (X)의 화합물을 하기 화학식 (XI)의 화합물과 반응시켜, Ar^1 이 벤즈아미드 잔기인 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법.

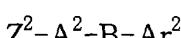
<129> [화학식 (X)]



<131> 상기 식 중에서,

<132> Y^2 는 OH, OC_1-C_4 -알킬, Cl, 또는 CO를 갖는 활성화된 에스테르기이다.

<133> [화학식 (XI)]



<135> 상기 식 중에서,

<136> A^2 는 상기 언급한 의미를 가지고, Z^2 는 OH 또는 NH_2 이다.

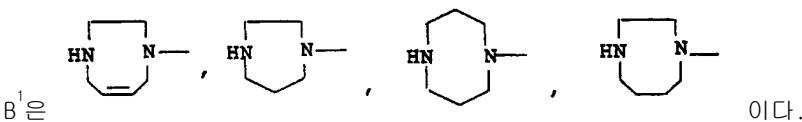
<137> 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (V), (VII) 및 (VIII)의 화합물 제조에 있어서의 출발 화합물이며, 하기와 같이 제조한다.

<138> a) 하기 화학식 (XII)의 화합물을 하기 화학식 (XIII)의 화합물과 통상의 방법에 따라 반응시키는 방법.

<139> [화학식 (XII)]

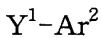


<141> 상기 식 중에서,

<142> B^1 은

이다.

<143> [화학식 (XIII)]



<145> 상기 식 중에서,

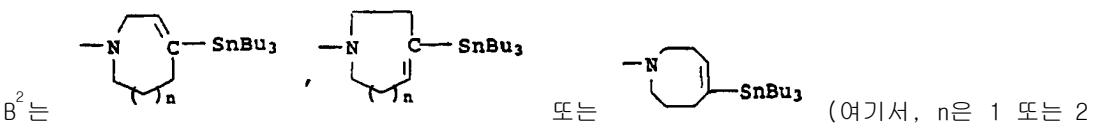
<146> Y^1 은 상기 언급한 이탈기 중의 하나이고, Ar^2 는 상기 언급한 의미를 갖는다.

<147> 또는, b) 하기 화학식 (XIV)의 화합물을 하기 화학식 (XV)의 화합물과, 예를 들면 부흐발트의 문헌 [S. C. Buchwald et al., Angew. Chem. 1995, 107, 1456] 또는 하르트벡의 문헌 [J. K. Hartweg et al., Tetrahedron Lett 1995, 36, 3604] 및 스틸레의 문헌 [J. F. Stille et al., Angew. Chem. 1986, 98, 504] 또는 페레이레의 문헌 [Pereyre M. et al., in Organic Synthesis, Butterworth 1978]에 기재된 바와 같은 공지된 방법에 따라 반응시키는 방법.

<148> [화학식 (XIV)]

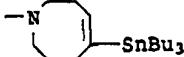


<150> 상기 식 중에서,

<151> B^2 는

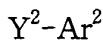
임)이다.

또는



(여기서, n은 1 또는 2

<152> [화학식 (XV)]

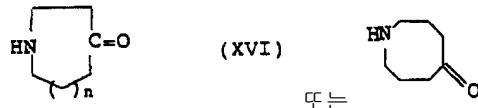


<154> 상기 식 중에서,

<155> Y^2 는 Br, Cl 또는 I이고, Ar^2 는 상기 언급한 의미를 갖는다.

<156> 또는, c) 하기 화학식 (XVI)의 화합물을 화학식 M-Ar^2 (여기서, M은 금속, 예를 들면 Li 또는 MgY^2 임) 화합물과 반응시키는 방법.

<157> [화학식 (XVI)]



<158> 또는

<159> 상기 식 중에서,

<160> n은 1 또는 2이다. M-Ar^2 는 문헌에 공지된 방법에 따라 화학식 (XV)의 화합물로부터 얻을 수 있다.

<161> Ar^1 및 Ar^2 유형의 화합물 모두는 공지되어 있거나, 예를 들면 카트리츠키의 문헌 [A. R. Katritzky, C.W. Rees (ed.) "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Pergamon Press, 또는 "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", J. Wiley & Sons Inc. NY] 및 이 문헌에서 인용한 문헌에 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다.

<162> B 유형의 화합물은 모두 공지되어 있거나, 공지된 하기의 문헌과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

<163> 예를 들면,

<164> 1,4- 및 1,5-디아자시클로알칸:

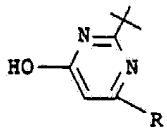
<165> 브르제손의 문헌 [L. Boerjeson et al., Acta Chem. Scand. 1991, 45, 621]

- <166> 마자르자의 문헌 [Majahrzah et al., Acta Pol. Pharm., 1975, 32, 145] 1,4-디아자시클로옥트-6-엔:
- <167> 쉬로쓰의 문헌 [W. Schroth et al., Z. Chem. 1969, 9, 143] 1-아자시클로옥타논:
- <168> 레오나드의 문헌 [N. J. Leonard et al., J. Org. Chem. 1964, 34, 1066] 1-아자시클로-헵타논:
- <169> 요꾸의 문헌 [A. Yokoo et al., Bull Chem. Soc. Jpn. 1956, 29, 631]
- <170> 또한, 본 발명의 신규 화합물 및 출발 물질 및 중간체를 처음에 언급한 특허 공보에 기재된 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.
- <171> 상기 기재된 반응은 일반적으로 실온 및 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서 용매 중에서 수행한다. 사용할 수 있는 용매에는, 예를 들면 에틸 아세테이트, 테트라히드로푸란, 디메틸포름아이드, 디메틸 솔푸시드, 디메톡시에탄, 툴루엔, 크릴렌, 케톤 (예를 들면, 아세톤 또는 메틸 에틸 케톤) 또는 알콜 (예를 들면, 에탄올 또는 부탄올)이 있다.
- <172> 필요에 따라 산결합제가 존재한다. 적당한 산결합제에는 무기 염류, 예를 들면, 탄산 나트륨 또는 탄산 칼륨, 나트륨 메톡시드, 나트륨 에톡시드, 수소화 나트륨, 또는 유기금속 화합물 (예를 들면, 부틸리튬 또는 알킬마그네슘 화합물), 또는 유기 염기, 예를 들면 트리에틸아민 또는 피리دين이 있다. 또한, 유기 염기는 용매로서도 작용할 수 있다.
- <173> 적당한 경우, 촉매, 예를 들면 전이 금속 또는 그의 착화합물 (예를 들면, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$ 또는 $Pd(P(oTol)_3)_4$), 또는 상간 이동 촉매 (예를 들면, 테트라부틸암모늄 클로라이드 또는 테트라프로필암모늄 브로마이드)를 사용하여 반응을 수행한다.
- <174> 통상의 방법, 예를 들면 여과, 증류에 의한 용매의 제거, 또는 반응 혼합물로 부터의 추출 등으로 조생성물을 분리한다. 또한, 생성된 화합물을 통상의 방법, 예를 들면 용매로부터의 재결정, 크로마토그래피 또는 산 부가 화합물로의 전화에 의해 정제할 수 있다.
- <175> 산 부가 염은 적당한 산과 유리 염기를, 경우에 따라 유기 용매, 예를 들면 저급 알콜 (예를 들면, 메탄올, 에탄올 또는 프로판올), 에테르 (예를 들면, 메틸 t-부틸 에테르), 케톤 (예를 들면, 아세톤 또는 메틸 에틸 케톤) 또는 에스테르 (예를 들면, 에틸 아세테이트) 중에서, 용액상으로 혼합시키는 통상의 방법으로 제조한다.
- <176> 상기 언급한 질환을 치료하기 위해, 본 발명에 따른 화합물을 통상의 방식으로 경구 또는 비경구 (피하, 정맥, 근육내, 복강내) 투여할 수 있다. 또한, 비인두 부분을 통한 증기 또는 스프레이로 투여할 수도 있다.
- <177> 투여량은 환자의 연령, 상태 및 체중 및 투여 양식에 따라 좌우된다. 일반적으로는, 활성 성분의 일일 투여량은 경구 투여시에는 환자 1인 당 1일 10 내지 1000 mg이고, 비경구적 투여시에는 환자 1인 당 1일 1 내지 500 mg이다.
- <178> 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 제약학적 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물은 통상의 고형 또는 액상 제형, 예를 들면 비코팅 또는 (필름) 코팅된 정제, 캡슐제, 분말제, 과립제, 좌제, 용액, 또는 스프레이 형태이다. 이를 위해, 활성 물질을 통상의 제약학적 조제, 예를 들면 정제 결합제, 부형제, 보존제, 정제 봉해제, 유동성 조절제, 가소제, 습윤화제, 분산제, 유화제, 용매, 서방화제, 항산화제 및(또는) 추진 가스와 함께 가공할 수 있다 (예를 들면, 슈커의 문헌 [H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978] 참조). 상기 방식으로 얻어진 제형은 일반적으로 1 내지 99 중량%의 활성 성분을 함유한다.
- <179> 하기 실시예로 본 발명을 한정함이 없이 본 발명을 설명하려 한다.

실시예

- <180> <실시예 1>
- <181> 1-[2-t-부틸-6-트리플루오로메틸-피리미딘-4-일]-4-[3-[4-히드록시-피리미딘-2-일메르캅토]-프로필]-헥사히드로-(1H)-1,4-디아제핀 푸마레이트
-
- <183> 출발 물질의 제법
- <184> a) 2-t-부틸-4-히드록시-6-트리플루오로메틸피리미딘
- <185> 상기 피리미딘을, 에탄올 중에서 2,2-디메틸프로파온아미딘과 에틸 트리플루오로아세토아세테이트 및 나트륨 에톡시드를 축합시킴으로써 통상의 방법으로 합성하였다 (예를 들면, 브라운의 문헌 [Heterocyclic Compounds, Vol. 52, The Pyrimidines, page 189 이하., D. J. Brown et al. (Eds.) John Wiley and Sons, 1994] 참조).
- <186> 융점 : 187 내지 188°C

<187> 동일한 방법으로 하기 화학식의 4-하이드록시피리미딘을 수득하였다.

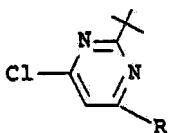


R	융점 [°C]
t-C ₄ H ₉	169
n-C ₃ H ₇	120
CF ₂ Cl	135 - 136

<190> b) 2-t-부틸-4-클로로-6-트리플루오로메틸피리미딘

<191> 단계 a)로부터의 하이드록시피리미딘을 통상의 방법에 따라 옥시 염화인 또는 염화 티오닐을 이용하여 염소 화합물로 전환시켰다 (예를 들면, 문헌 [Heterocyclic Compounds, Vol. 52, The pyrimidines, page 329 이하., John Wiley and Sons, 1994] 참조). 이 화합물은 황색의 오일 형태였다.

<192> 동일한 방법으로 하기 화학식의 4-클로로피리미딘을 수득하였다.



R	융점 [°C]
t-C ₄ H ₉	오일
n-C ₃ H ₇	오일
CF ₂ Cl	오일

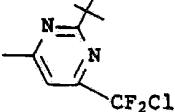
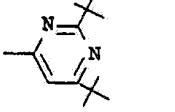
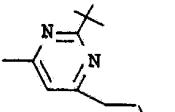
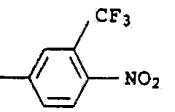
<193> c) 1-[2-t-부틸-6-트리플루오로메틸피리미딘-4-일]헥사하이드로-(1H)-1,4-디아제핀

<194> 호모피페라진 18 g (0.18 mol)을 에탄올 25 mL에 용해시키고, 환류시키면서 에탄올 10 mL 중의 단계 b)의 클로라이드 7.2 g (0.03 mol) 용액을 1시간에 걸쳐 적가하였다. 추가로 30분 동안 반응시킨 후에, 냉각된 혼합물에 물 200 mL를 첨가하고, 총 200 mL의 염화메틸렌으로 수회 추출하였다. 그 뒤, 유기상을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축하였다. 추가의 정제없이 가공하여, 황색 오일로서 목적하는 화합물을 수득하였다. 수율 : 이론치의 98%.

<195> 상응하는 방법에 따라 하기 화합물을 수득하였다.

<198>

하기 화학식의 1-아릴-1,4-디아제핀

Ar^2	용점 [°C]
	오일
	오일
	오일
	74-75

<200>

d) 1-[2-t-부틸-6-트리플루오로메틸피리미딘-4-일]-4-(3-클로로프로필)헥사하이드로-(1H)-1,4-디아제핀

<201>

상기 c)에서 얻은 화합물 5 g (0.0165 mol)을 태트라하이드로푸란 50 ml 중에서 트리에틸아민 2.5 g (0.025 mol) 및 1-브로모-3-클로로프로판 3.15 g (0.02 mol)과 함께 10시간 동안 환류시켰다. 그 뒤, 용매를 증류로 제거하고, 잔류물을 물로 세척하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 건조 및 농축 후에 얻은 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔)로 정제하였다.

<202>

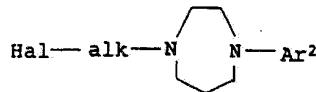
수율 : 황색 오일 4.8 g (이론치의 77 %)

<203>

하기에 목록된 화합물을 동일한 방식으로 수득하였다.

<204>

하기 화학식의 1-아릴-4-할로알킬-1,4-디아제핀



Hal	alk	Ar ²	용점 [°C]
Cl	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$		오일
"	$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2-$	"	오일
"	$-(\text{CH}_2)_3-$		오일
"	"		오일
"	"		오일
"	$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-$		오일
"	$-(\text{CH}_2)_3-$		오일
"	"		오일

<206>

최종 생성물의 제법

<207>

d)에서 얻은 생성물 5 g (0.013 mol)을 디메틸포름아이드 25 mL에 용해시키고, 디메틸포름아이드 50 mL 중의 2-티오우라실 2.03 g (0.016 mol), 수산화 리튬 0.38 g (0.016 mol) 및 요오도화 나트륨 1 g를 100°C에서 교반시킨 용액에 1시간에 걸쳐 적가하였다. 3시간 동안 반응시킨 후에, 감압하에서 증류하여 용매를 제거하고, 잔류물을 물 150 mL과 혼합하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 물로 세척한 후에 얻은 잔류물을 황산 나트륨으로 건조시키고, 농축하고, 크로마토그래피 (플래쉬 크로마토그래피, 실리카겔, 이동상 메탄올 2.5 내지 5 %가 함유된 염화메틸렌)시켜 정제하였다.

<208>

수율 : 연한 오일 4 g

NMR: CDCl₃ · δ 1.3 (s, 9H); 1.85-2.25 (m, 4H); 2.6 (m, 4H); 2.8 (m, 2H);

3.2 (t, 2H); 3.5 (m, 2H); 4.0 (m, 2H); 6.2 (d, 1H); 6.5 (s, 1H); 7.8 (d, 1H).

<210>

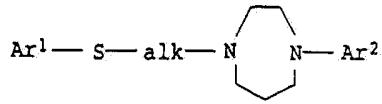
푸마르산의 에탄올성 용액을 첨가함으로써 푸마레이트 물질을 수득하였다.

C₂₁H₂₉F₃N₆OS · C₄H₄O₄ 분자량 586.6

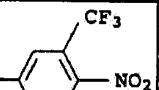
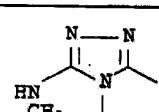
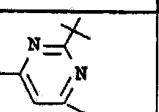
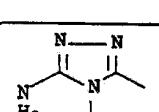
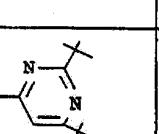
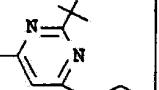
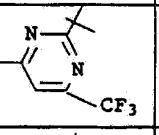
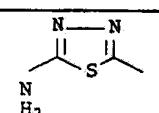
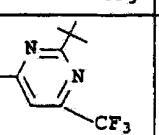
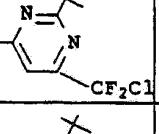
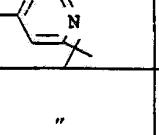
<212> 융점 : 188 내지 189 °C

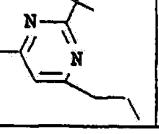
<213> 하기 표 1에 목록된 화합물을 다양한 할로알킬-1,4-디아제핀 (예를 들면, 1d) 및 다양한 메르캅토-치환 헤테로사이클 (예를 들면, 티오우라실, 5-아미노-2-메르캅토트리아졸 및 5-아미노-2-메르캅토티아졸)을 사용하여 동일한 방법으로 수득하였다.

<214> [표 1]



실시에 번호	Ar ¹	alk	Ar ²	용점 [°C]
2		-(CH ₂) ₃ -		155-162 옥살레이트
3	"	"		83-85 옥살레이트
4	"	"		177-182 푸마레이트
5	"	"		72-74
6	"	-CH ₂ -CH-CH ₂ - CH ₃		116-119
7	"	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -		174-180 옥살레이트
8	"	"		60-70 옥살레이트
9		-(CH ₂) ₃ -		166-167 푸마레이트
10	"	"		55-60
11	"	"		110-115 옥살레이트

실시예 번호	Ar ¹	alk	Ar ²	용점 [°C]
12	"	"		136-140 히드로클로라이드
13	"	"		95-98
14		"		142-144
15		$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$		125-128
16	"	$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2)=\text{CH}_2-$		113-119 옥살레이트
17	"	"		230-232 히드로클로라이드
18		$-(\text{CH}_2)_3-$		오일
19	"	"		109-110
20	"	"		60-67
21	"	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$	"	180-190 히드로클로라이드

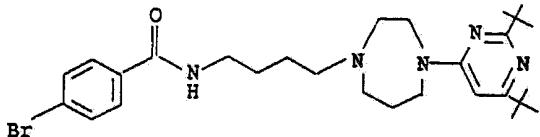
실시예 번호	Ar ¹	alk	Ar ²	용점 [°C]
22	"	$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2)=\text{CH}_2-$	"	119-122
23	"	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$		92-97 옥살레이트

<219>

<실시예 24>

<220>

1-(4-브로모벤즈아미도)-4-[4-(2,6-비스-t-부틸-4-피리미디닐)헥사하이드로-(1H)-1,4-디아제핀-1-일]부탄



<222> 출발 물질의 제법

<223> a) 헥사하이드로-1-[2-t-부틸-6-트리플루오로메틸-4-피리미디닐]-4-(4-프탈이미도부틸)-(1H)-1,4-디아제핀

<224> 실시에 1c)에서 제조한 디아제핀 10 g (0.033 mol)을 아세토니트릴 120 ml 중에서 N-(4-브로모부틸)프탈이미드 9.8 g (0.035 mol) 및 탄산칼륨 9.1 g (0.066 mol)과 함께 8시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 추가의 정제없이 가공하였다.

<225> 수율 : 16.2 g (이론치의 98 %)

<226> 시료를 에탄올로부터 재결정하였다.

<227> 융점 : 97 내지 99°C

<228> 하기의 화합물을 동일한 방법으로 수득하였다.

alk	Ar ²	융점 [°C]
-(CH ₂) ₃ -		89-92
$-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ CH ₃	"	130-132
-(CH ₂) ₃ -		119-121
-(CH ₂) ₄ -	"	207-209
-(CH ₂) ₄ -		190-192

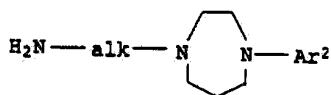
<230> b) 헥사하이드로-1H-1-[2-t-부틸-6-트리플루오로메틸-4-피리미디닐]-4-(4-아미노부틸)-1,4-디아제핀

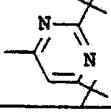
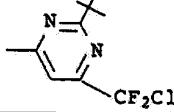
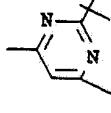
<231> 상기 a)에 기재한 생성물 15 g (0.03 mol)을 에탄올 200 ml 중에서 수소화 히드라진 6 g과 2시간 동안 환류시킨 후, 침전물을 흡입하여 여과하고, 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 재여과하고, 물로 세척하고, 건조시키고, 다시 증발시켰다.

<232> 오일 9.2 g (이론치의 83 %)를 수득하였다.

<233>

하기의 화합물을 동일한 방법으로 수득하였다.



alk	Ar ²	용점 [°C]
-(CH ₂) ₄ -		오일
-(CH ₂) ₃ -	"	오일
-(CH ₂) ₄ -		오일
-(CH ₂) ₃ -		디히드로클로라이드: 241-245

<235>

최종 생성물의 제법

<236>

상기 b)에서 얻은 생성물 3 g (0.0083 mol)을 테트라하이드로푸란 60 ml 중의 트리에틸아민 0.9 g (0.009 mol)에 용해시키고, 테트라하이드로푸란 10 ml 중의 4-브로모벤조일 클로라이드 2 g (0.009 mol) 용액을 실온에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 1시간 후에, 용매를 감압하에서 증류시켜 제거하고, 잔류물을 물과 혼합하고, 염화메틸렌으로 2회 추출하였다. 용매상을 건조, 농축시킨 뒤, 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 이동상 3 % 메탄올을 함유한 염화메틸렌)시켜 정제하였다.

<237>

수율 : 4.2 g (이론치의 93 %)

<238>

용점 : 125 내지 127°C (디이소프로필 에테르/이소프로판올로부터)

<239>

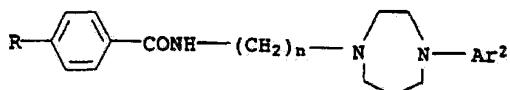
C₂₈H₄₂BrN₅O (544.6)

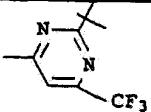
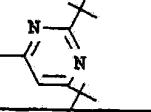
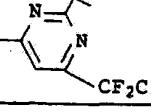
<240>

하기 표 2에 목록된 화합물은 다양한 아미노 유도체 (24b와 유사함) 및 공지된 염화 벤조일을 이용하여 수득하였다.

<241>

[표 2]



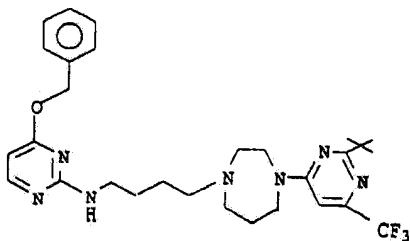
Ex. No.	R	n	Ar ²	M.p. [°C]
25	Br	3	"	169-171
26	"	4		74-76 옥살레이트
27	t-부틸	4		165-167 옥살레이트
28	 -O-	4	"	104-107 옥살레이트
29	Br	4		92-94 옥살레이트
30	I	4	"	110-115 옥살레이트

<243>

<실시예 31>

<244>

4-[4-{4-벤질옥시-2-피리미디닐아미노}부틸]-1-[2-t-부틸-6-트리플루오로메틸-4-피리미디닐]헥사하이드로-1H-1,4-디아제핀 옥살레이트



<246>

실시예 24b)에서 제조한 아미노 화합물 2.7 g (0.007 mol)을 수소화 나트륨 0.3 g (0.009 mol)과 함께 디메틸포름아미드 20 ml에 도입하였다. 1시간 동안 반응시킨 후에, 디메틸포름아미드 10 ml 중의 4-벤질옥시-2-메틸솔포닐피리미딘 (4-벤질옥시-2-메틸메르캅토피리미딘을 산화시킴으로써 제조함) 1.6 g (0.006 mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다.

<247>

이어서, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 용액을 건조, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 메탄올 4 %를 함유한 염화 메틸렌)시켜 정제하였다.

<248>

순수한 수율 : 1.0 g (이론치의 30 %)

<249>

옥살레이트 : 융점 145 내지 150°C

<250>

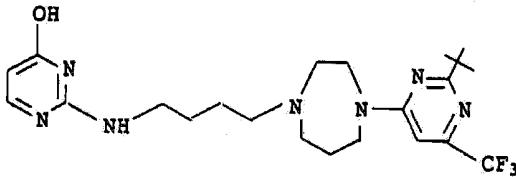
 $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_7\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (647.7)

<251>

<실시예 32>

<252>

1-[2-t-부틸-6-트리플루오로메틸-4-피리미디닐]-4-[4-{4-히드록시-2-피리미디닐아미노}부틸]헥사하이드로-(1H)-1,4-디아제핀



<254> 상기 실시예에 기재한 화합물 0.7 g (0.001 mol)을 정상 조건 하에서 탄소상의 팔라듐 촉매 (10 % Pd)를 이용하여 메탄을 중에서 수소화시켰다.

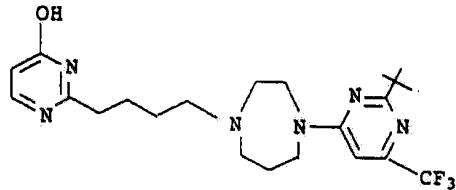
<255> 수율 : 0.6 g (이론치의 100 %)

<256> 융점 : 111 내지 115 °C

<257> $C_{22}H_{32}F_3N_6O \cdot C_2H_4O_4$ (557.5)

<258> <실시예 33>

<259> 1-[2-t-부틸-6-트리플루오로메틸-4-피리미디닐]-4-[4-(4-히드록시-2-피리미디닐)부틸]헥사하이드로-1H-1,4-디아제핀



<261> a) 1-[2-t-부틸-6-트리플루오로메틸-4-피리미디닐]-4-(4-시아노부틸)헥사하이드로-1,4-디아제핀

<262> 실시예 1c)로부터의 디아제핀 9.1 g (0.03 mol)을 디메틸포름아이드 100 mL 중에 5-클로로바레노니트릴 3.5 g (0.03 mol) 및 트리에틸아민 9.1 g (0.09 mol)와 함께 용해시키고, 100°C에서 24시간 동안 가열하였다. 그 뒤, 감압하에서 증류시켜 용매를 제거하고, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 추가의 정제없이 가공하였다.

<263> 수율 : 갈색 오일로서 9.1 g

<264> b) 1-[2-t-부틸-6-트리플루오로메틸-4-피리미디닐]-4-(4-아미디노부틸)헥사하이드로-1,4-디아제핀 하이드로클로라이드

<265> 상기에 기재한 니트릴 9.1 g (0.024 mol)을 에탄올 2 mL 및 염화메틸렌 50 mL (모두 무수물) 중에 0 내지 -10°C로 냉각시키면서 용해시키고, 건조한 염화수소 가스를 포화될 때까지 풍기시켰다. 밤새 교반한 후에, 침전물을 흡입하여 여과하고, 여과액을 농축하였다.

<266> 수율 : 7.6 g (이론치의 58%)

최종 생성물의 제법

<268> 상기에 기재한 아미딘 4.4 g (0.01 mol)을 물 50 mL 및 테트라하이드로푸란 20 mL 중의 에틸 포르밀아세테이트의 나이트륨 화합물 (제법은 문헌 [J. Org. Chem. 35 (1970), 2515 이하] (2.8 g (0.02 mol))과 함께 밤새 교반하였다. 그 뒤, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 수회 추출하고, 유기상을 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 메탄올 4 %를 함유한 염화메틸렌 용리액)시켜 정제하였다.

<269> 수율 : 오일 1.9 g (42 %)

NMR: (CDCl₃) δ : 1.3 (s, 9H); 1.8-2.0 (m, 4H); 2.0 (m, 2H); 2.4-2.6 (m/br, 6H); 2.5 (t, 2H); 3.5 (m, 1H); 4.0 (m, 2H); 6.2 (d, 1H); 6.5 (s, 1H); 7.8 (d, 1H).

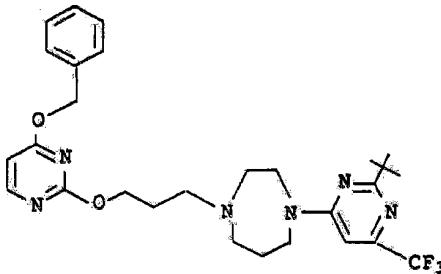
<271> $C_{22}H_{31}F_3N_6O$ (425.5)

<272> 옥살레이트 : $C_{22}H_{31}F_3N_6O \cdot C_2H_2O_4$ (542.5)

<273> 융점 : 173 내지 177°C (분해)

<실시예 34>

<275> 1-[2-t-부틸-6-트리플루오로메틸-4-피리미디닐]-4-[3-{4-벤질옥시-2-피리미디닐옥시}프로필]헥사하이드로-(1H)-1,4-디아제핀



<277> a) 출발 물질

<278> 3-브로모-1-프로판을 8.9 g (64.5 mmol)을 순수한 THF 50 ml 중에 용해시키고, 트리에틸아민 6.52 g (64.5 mmol), 촉매량의 요오도화 나트륨 및 실시예 1c)에서 제조한 아제핀 16.2 g (53.7 mmol)을 연속 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 처리동안, 침점된 염을 여과하고, 모액을 감압하에서 농축하였다. 생성된 오일은 디클로로메탄에 용해시키고, 유기상을 물로 세척시키고, 황산 나트륨으로 건조시킨 후, 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 이동상 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 98:2$)시켜 무색 오일의 생성물을 얻었다.

<279> 수율 : 10.11 g (53 %)

<280> b) 최종 생성물

<281> 수소화 나트륨 (80 %) 0.26 g (8.52 mmol)을 상기 기재한 생성물 2.45 g에 부분적으로 첨가하고, 보호 가스 분위기하의 실온에서 순수한 DMF 25 ml 중에 용해시키고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 그 뒤, 순수한 DMF 15 ml 중의 2-메탄솔포닐-4-벤질옥시피리미딘 (제법은 바네트의 문헌 [W. E. Barnett, R. F. Koebel Tetrahedron Lett. 1971, 20, 2867]과 동일한 방법에 따라 제조함) 1.5 g (5.68 mmol)을 적가하였다. 7시간 후에, 혼합물을 물에 끓고, tert-부틸 메틸 에테르로 추출하였다. 유기상을 물로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축하였다. 생성된 오일을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 이동상 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 98:2$)로 정제하여 오일로서 물질을 수득하였다.

<282> 수율 : 1.6 g (2.9 mmol, 52 %)

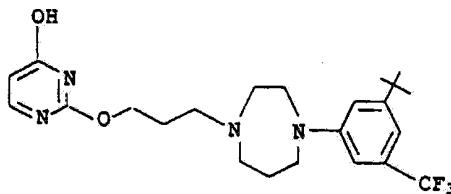
<283> 염산염을 형성하기 위해, 오일을 에틸 아세테이트/ Et_2O 에 용해시키고, 에테르성 염화수소산을 보호 가스 하에서 첨가하고, 생성된 염을 흡입하여 여과하였다.

<284> 융점 : 110 내지 112°C

<285> $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_2$ (581.1)

<286> <실시예 35>

<287> 1-[2-t-부틸-6-트리플루오로메틸-2-피리미디닐]-4-[3-(4-히드록시-2-피리미디닐옥시)프로필]헥사하이드로-(1H)-1,4-디아제핀



<288> 에틸 아세테이트 40 ml 중의 실시예 34로부터의 물질 1.4 g (2.6 mmol)을 실온에서 Pd/C (10 % Pd) 0.2 g과 혼합하고, 대기압 하의 40 내지 50°C에서 수소로 수소화시켰다. 반응을 완료한 후에, 촉매를 흡입하여 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척한 후에, 여과액을 감압하에서 농축하였다.

<289> 수율 : 1.2g (100%)

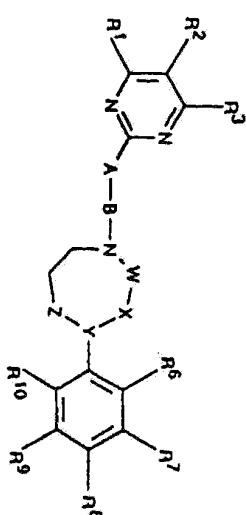
<290> 염산염을 형성하기 위해, 오일을 에틸 아세테이트/ Et_2O 에 용해시키고, 에테르성 염산을 보호 가스 하에서 첨가하고, 생성된 염을 흡입하여 여과하였다.

<291> 융점 : 78 내지 80 °C

<292> $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_2$ (491)

<293> 하기 표 3 내지 17에 언급한 화합물을 상기와 동일한 방법에 따라 수득하였다.

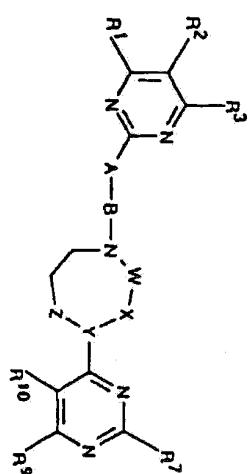
실시예 번호	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	W	X-Y-Z	A	B
36	H	H	OH	H	iBut	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
37	H	H	OH	H	iBut	H	Ph	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
38	Me	H	OH	H	iBut	H	1-파루릴	H	CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
39	H	H	NH ₂	H	iProp	H	2-나프트	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C	S	-(CH ₂) ₃ -
40	H	Me	OH	H	Et	H	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
41	H	H	OH	H	CHF ₂	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH-C	S	-(CH ₂) ₃ -	
42	H	H	NH ₂	OMe	CF ₃	H	H	CH ₂	CH-C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -	
43	H	H	OH	H	CF ₃	H	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
44	H	H	NHMe	H	iProp	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-(CH ₂) ₄ -
45	Me	H	OH	H	CN	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	
46	H	H	OH	H	F	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH-C	S	-(CH ₂) ₃ -	
47	H	Me	NH ₂	H	Cl	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	
48	H	H	NHMe	H	iBut	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH-C	S	-(CH ₂) ₃ -
49	H	H	OH	iProp	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -	



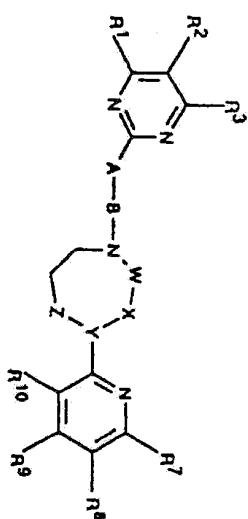
50	H	H	OH	H	CHF ₂	H	tBut	H	CH ₂ -CH'2	CH ₁ -C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
51	H	H	OH	OMe	tBut	H	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₁ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃
52	Me	H	OH	H	CF ₃	H	tBut	H	CH'2	CH ₁ -N-CH ₂	O	-(CH ₂) ₅
53	H	H	NH ₂	H	nProp	CN	tBut	H	CH'2	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃
54	H	Me	OH	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH'2	CH ₁ -C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
55	H	H	OH	H	Ph	C≡CH	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃
56	H	H	NH ₂	H	tBut	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH ₂ C	S	-(CH ₂) ₃
57	H	H	NH-Me	H	iBut	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₁ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₅
58	H	H	OH	OMe	nProp	F	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₄
59	H	H	OH	H	Ph	CN	tBut	Me	CH'2	CH ₂ -CH ₂ C	S	-(CH ₂) ₃
60	H	H	OH	OMe	tBut	F	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₅
61	H	H	OH	H	tBut	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₅
62	H	H	OH	H	tBut	H	Ph	H	CH ₂	CH ₁ -CH-C	S	-(CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂)
63	Me	H	OH	H	tBut	H	1-파울리	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₁ -C-CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂
64	H	H	NH ₂	H	iProp	H	2-나프트	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH-C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂
65	H	Me	OH	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂	
66	H	H	OH	H	CHF ₂	H	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₁ -C-CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂
67	H	H	NH ₂	OMe	CF ₃	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH-C	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
68	H	H	OH	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂
69	H	H	NH-Me	H	iProp	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂
70	Me	H	OH	H	CN	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH ₂	

71	H	H	OH	H	H	F	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -C(Cl ₁)=CH-CH ₂ -
72	H	Me	NH ₂	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
73	H	H	NHMe	H	tBut	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
74	H	H	OH	H	iProp	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
75	H	H	OH	H	CHF ₂	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
76	H	H	OH	OMe	iBut	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
77	Me	H	OH	OMe	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-CH ₂ -C(-CH ₂)-CH ₂ -
78	H	H	NH ₂	H	nProp	CN	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
79	H	Me	OH	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
80	H	H	OH	H	Ph	C=CH	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
81	H	H	NH ₂	H	tBut	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
82	H	H	NHMe	H	iBut	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH=C(CH ₃)-CH ₂ -
83	H	H	OH	H	nProp	F	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
84	H	H	OH	H	Ph	CN	iBut	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
85	H	H	OH	tBut	F	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH ₂ -	

실시예 번호	R1	R2	R3	R7	R9	R10	W	X-Y-Z	A	B
86	H	H	OH	tBut	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
87	H	H	OH	tBut	2-나프트	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
88	Me	H	OH	tBut	1-페놀릴	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
89	H	H	NH ₂	tBut	cHex	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -
90	H	H	OH	tBut	nHex	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
91	H	H	OH	tBut	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
92	H	Me	OH	iProp	F	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH ₂ -
93	H	H	NH ₂	CH ₃	1-페놀릴	H	CH ₂	CH ₂ -C-CH	NH	-(CH ₂) ₃ -
94	H	H	OH	OMe	1-페놀릴	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
95	H	H	OH	tBut	H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
96	H	H	OH	tBut	tBut	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
97	Me	H	OH	iBut	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -
98	H	H	NH ₂	tPh	tBut	Cl	CH ₂	CH ₂ -C-CH	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂ -
99	H	H	OH	2-나프트	iBut	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
100	H	H	OH	tBut	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH ₂ -

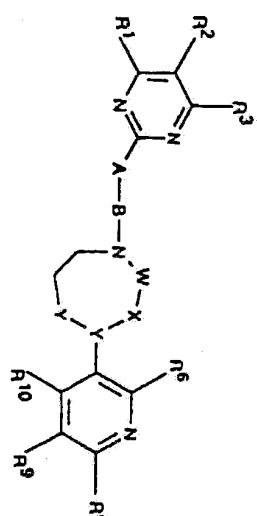


설계 번호	R1	R2	R3	R7	R8	R9	R10	W	X,Y,Z	A	B
i01	H	H	OH	iBut	H	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
102	H	H	OH	iBut	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
103	Me	H	OH	iBut	H	Cl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(-CH ₂)-CH ₂
104	H	H	OH	H	CN	iBu	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
105	H	H	NH ₂	CF ₃	H	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
106	H	H	OH	nProp	H	iProp	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH(C ₁ Cl)-CH ₂
107	H	Me	OH	H	H	iProp	OMe	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C	S	-(CH ₂) ₃
108	H	H	OH	iBut	H	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(-CH ₂)-CH ₂
109	H	H	OH	iBut	CN	H	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
110	H	H	NH ₂	iBut	H	Cl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-(CH ₂) ₃
111	Me	H	OH	H	CN	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
112	H	H	OH	CF ₃	H	iBut	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂
113	H	OH	nProp	H	iProp	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃



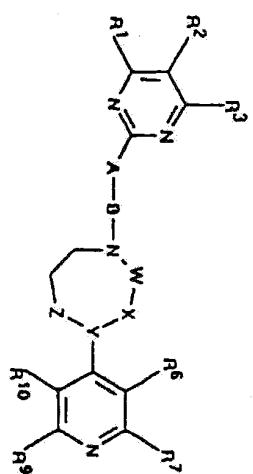
114		H	H	NHMe	H	H	iProp	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
115		H	H	OH	nProp	CN	iBu	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄ -
116		H	H	OH	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
117	Me	H	H	OH	Ph	C=CH	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
118		H	H	OH	iBu	CN	iBu	H	CH ₂ CH ₂	CH-C-CH ₂	-CH ₂ -	CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
119		H	H	NH ₂	iBu	H	nProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
120		H	H	OH	Ph	H	iBu	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	(CH ₂) ₅ -
121		H	H	Me	CF ₃	H	iBu	F	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	S	CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
122		H	H	OH	iBu	F	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
123		H	H	OH	nProp	CN	iBu	Me	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂ -
124		H	H	NH ₂	nProp	C=CH	iBu	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂ -
i25		H	H	OH	iBu	CN	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄ -

설시예 번호	R1	R2	R3	R6	R8	R9	R10	W	X-Y-Z	A	B
126	H	H	OH	OMe	H	iBu	H	CH ₂	Cl ₂ N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
127	H	H	OH	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
128	Me	H	OH	OMe	H	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -C(CH ₃) ₂	NH	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -CH ₂
129	H	H	OH	H	CN	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -CH ₂
130	H	H	NH ₂	H	F	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
131	H	H	OH	Me	Cl	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-CH ₂ C(CH ₂) ₂ -CH ₂
132	H	Me	OH	H	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂
133	H	H	OH	H	H	iBu	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ C(CH ₂) ₂ -CH ₂
134	H	H	OH	CN	H	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
135	H	H	NH ₂	H	CN	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -CH ₂
136	Me	H	OH	H	H	iBu	F	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂
137	H	H	OH	H	CN	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
138	H	H	OH	Me	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
139	H	H	NHMe	OMe	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂ -CH ₂



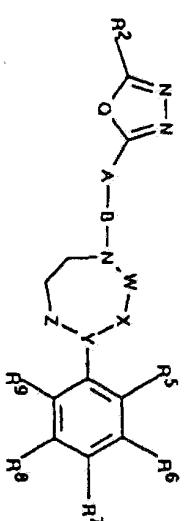
140		H	H	OH	OMe	CN	iBut	H	CH ₂	C1-C-CH ₂	S	-CH ₂ 3-
141		H	H	OH	OMe	Me	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ 3-
142		Me	H	OH	H	CN	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	C12-N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
143		H	H	OH	Me	H	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -CH-C	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
144		H	H	NH ₂	H	Cl	CF ₃	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ 3-
145		H	H	OH	OMe	CN	iBut	Me	CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
146		Me	OH	Me	iProp	Me	CH ₂		CH ₂ -CH=CH	S	-CH ₂ 3-	(CH ₂ 3-

설시예 번호	R1	R2	R3	R6	R7	R9	R10	W	X-Y-Z	A	B
147	H	H	OH	H	tBut	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -NCH ₂	S	-(CH ₂) ₃
148	H	H	OH	H	tBut	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -NCH ₂	S	-(CH ₂) ₃
149	Me	H	OH	H	tBut	1-黠咯	H	CH ₂	CH ₂ -NCH ₂	NH	-CH ₂ -C(-CH ₂)CH ₂ -
150	H	H	OH	H	nPropyl	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
151	H	H	NH ₂	H	CF ₃	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -NCH ₂	S	-(CH ₂) ₃
152	H	H	OH	H	2-黠咯	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(-CH ₂)-CH ₂ -
153	H	Me	OH	OMe	tBut	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH-C	S	-(CH ₂) ₃
154	H	H	OH	OMe	iProp	H	H	CH ₂	CH ₂ -NCH ₂	NH	-CH ₂ -C(-CH ₂)-CH ₂ -
155	H	H	OH	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -NCH ₂	S	-(CH ₂) ₄ -
156	H	H	NH ₂	H	tBut	H	H	CH ₂	CH ₂ -NCH ₂	O	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
157	Me	H	OH	H	iProp	H	Me	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂ -
158	H	H	OH	CN	tBut	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
159	H	H	OH	H	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -	
160	H	H	NHMe	H	nProp	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -



161	H	H	OH	OMe	tBut	iPr ^{tert}	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
162	H	H	OH	OMe	CF ₃	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₁ =C-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃ -
163	Me	H	OH	Me	tBut	nPr ^{tert}	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	.CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
164	H	H	OH	Me	tBut	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	.CH ₂ -C(CH ₂) ₂ -CH ₂ -
165	H	H	NH ₂	H	tBut	tBut	CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	.CH ₂ -CH(CH ₃) ₂ -CH ₂ -
166	H	H	OH	Me	CF ₃	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	

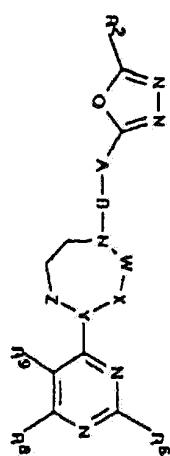
실시례 번호	O	R2	R5	R6	R7	R8	R9	W	X-Y-Z	A	B
167	NCH ₃	NH ₂	H	iBuI	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
168	S	NH ₂	H	iBuI	H	Ph	H	CH ₂	CH ₂ N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
169	NCH ₃	NH ₂	H	iBuI	H	1-파롤릴	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃
170	NCH ₃	NH ₂	H	iProp	H	2-나프트	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃
171	S	NH ₂	H	Et	H	iBuI	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
172	S	NH ₂	H	CHF ₂	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₈
173	NCH ₃	NH ₂	H	CHF ₂	H	iBuI	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₁₀
174	NCH ₃	NH ₂	H	CF ₃	H	iBuI	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃
175	NCH ₃	NH ₂	H	iProp	F	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
176	NCH ₃	NH ₂	H	H	CN	iBuI	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	O	-(CH ₂) ₃
177	S	NH ₂	H	H	F	iBuI	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
178	NCH ₃	NH ₂	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃
179	NCH ₃	NH ₂	H	iBuI	H	H	OMe	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
180	S	NH ₂	H	nProp	CN	iBuI	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃
181	NCH ₃	NH ₂	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
182	NCH ₃	NH ₂	H	Ph	C=CH	iBuI	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃



183	NCH ₃	NH ₂	OMe	iBut	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃
184	S	NH ₂	H	iBut	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃
185	NCH ₃	NH ₂	H	Ph	CN	iBut	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-(CH ₂) ₃
186	NCH ₃	NH ₂	Me	iBut	F	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃
187	S	NH ₂	H	iProp	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
188	N(iProp)	NH ₂	H	iBut	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
189	N(iProp)	NH ₂	H	iBut	H	Ph	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₄
190	S	NH ₂	H	iBut	H	1-페닐	H	CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₈
191	N(iProp)	··· ₂	H	iProp	H	2-나프트	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	·CH ₂ ·	-(CH ₂) ₃
192	S	NH ₂	H	Et	H	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₁₀
193	N(iProp)	NH ₂	H	CF ₃	H	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	·CH ₂ ·	-(CH ₂) ₄
194	N(iProp)	NH ₂	H	CN	iBut	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃
195	N(iProp)	NH ₂	H	H	F	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
196	N(iProp)	NH ₂	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	·CH ₂ ·	-(CH ₂) ₃
197	S	NH ₂	H	iBut	H	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₈	
198	N(iProp)	NH ₂	H	nProp	CN	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	·CH ₂ ·	-(CH ₂) ₃
1.99	S	NH ₂	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
200	N(iProp)	NH ₂	H	Ph	C=C	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	·CH ₂ ·	-(CH ₂) ₃
201	N(iProp)	NH ₂	H	iBut	CN	CF ₃	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃
202	N(iProp)	NH ₂	H	Ph	CN	iBut	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-(CH ₂) ₃
203	S	NH ₂	H	iProp	H	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₈	
204	N(iProp)	NHMe	H	iBut	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	·CH ₂ -Cl-(CH ₂) ₃ -CH ₂

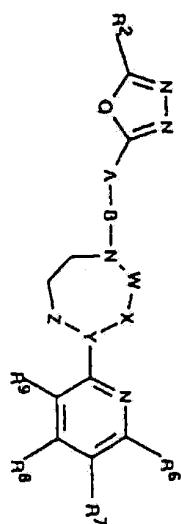
205	N(iProp)	NHMe	H	iBut	H	Ph	H	CH ₂	CH ₂ ·CH-C	-CH ₂ ·	-CH ₂ ·C(CH ₂) ₂ ·CH ₂ ·
206	S	NHMe	H	iBut	H	1-파롤릴	H	CH ₂ ·CH ₂	CH-C·CH ₂	S	-CH ₂ ·CH-C ₁ ·CH ₂ ·
207	N(iProp)	NHMe	H	iProp	H	2-나프트	H	CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	NH	-CH ₂ ·CH(C ₆ H ₅) ₂ ·CH ₂ ·
208	N(iProp)	NHMe	H	E1	H	iBut	H	CH ₂ ·CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	S	-CH ₂ ·C(CH ₃) ₂ ·CH ₂ ·
209	N(iProp)	OH	H	iBut	H	Cl	H	CH ₂ ·CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	-CH ₂ ·	-CH ₂ ·CH(C ₆ H ₅) ₂ ·CH ₂ ·
210	N(iProp)	OH	H	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂	CH-C·CH ₂	NH	-CH ₂ ·CH(CH ₃) ₂ ·CH ₂ ·
211	N(iProp)	OH	H	CF ₃	H	iBut	H	CH ₂ ·CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	S	-CH ₂ ·C(CH ₂) ₂ ·CH ₂ ·
212:	S	OH	H	iProp	CN	F	H	CH ₂ ·CH ₂	CH-C·CH ₂	-CH ₂ ·	-CH ₂ ·C(CH ₂) ₂ ·CH ₂ ·
213	N(iProp)	OMe	H	H	CN	iBut	H	CH ₂	CH ₂ ·CH-C	-CH ₂ ·	-CH ₂ ·C(CH ₂) ₂ ·CH ₂ ·
214	N(iProp)	OMe	H	H	F	iBut	H	CH ₂	CH ₂ ·CH-C	S	-CH ₂ ·C(CH ₂) ₂ ·CH ₂ ·
215	S	OMe	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂	CH-C·CH ₂	O	-CH ₂ ·CH(CH ₂) ₂ ·CH ₂ ·
216	N(iProp)	OMe	H	iBut	H	OMe	CH ₂ ·CH ₂	CH-C·CH ₂	NH	-CH ₂ ·C(CH ₂) ₂ ·CH ₂ ·	
217	N(iProp)	NHMe	H	nProp	CN	iBut	H	CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	NH	-CH ₂ ·CH(CH ₃) ₂ ·CH ₂ ·
218	S	..tMe	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂ ·CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	S	-CH ₂ ·CH(CH ₃) ₂ ·CH ₂ ·
219	N(iProp)	OH	H	Ph	C-CH	iBut	H	CH ₂ ·CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	-CH ₂ ·	-CH ₂ ·CH(CH ₃) ₂ ·CH ₂ ·
220	N(iProp)	OH	OMe	iBut	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ ·CH-C	NH	-CH ₂ ·CH(CH ₃) ₂ ·CH ₂ ·
221	N(iProp)	OH	H	iBut	CN	CF ₃	OMe	CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	S	-CH ₂ ·C(CH ₂) ₂ ·CH ₂ ·
222	S	OH	H	nProp	F	iBut	H	CH ₂ ·CH ₂	CH-C·CH ₂	-CH ₂ ·	-CH ₂ ·C(CH ₂) ₂ ·CH ₂ ·
223	S	OMe	H	Ph	CN	iBut	Me	CH ₂	CH ₂ ·CH-C	-CH ₂ ·	-CH ₂ ·C(CH ₂) ₂ ·CH ₂ ·
224	N(iProp)	OMe	OMe	iBut	F	H	H	CH ₂	CH-C·CH ₂	S	-CH ₂ ·CH(CH ₃) ₂ ·CH ₂ ·
225	N(iProp)	OMe	H	iProp	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ ·CH-C	S	-CH ₂ ·C(CH ₃) ₂ ·CH ₂ ·

설명 번호	Q	R2	R6	R8	R9	W	X-Y-Z	A	B
226	NCH ₃	NH ₂	iBu ¹	Ph ¹	H	CH ₂	Cl ¹ 2-N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -
227	NCH ₃	NH ₂	iBu ¹	2-나프트	H	CH ₂	CH ₂ -N-Cl ¹ 2	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ¹ 2-
228	NCH ₃	NH ₂	iBu ¹	1-페닐	H	Cl ¹ 2-Cl ¹ 2	Cl ¹ 2-N-Cl ¹ 2	S	-CH ₂ -
229	NCH ₃	N-Me	iBu ¹	cHex	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C	-CH ₂ -	-CH ₂ -
230	NCH ₃	NH ₂	iBu ¹	n-Hex	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -S-
231	S	NH ₂	iBu ¹	Ph ¹	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -
232	S	NH ₂	iProp	1-페닐	H	CH ₂	CH ₂ -N-Cl ¹ 2	S	-CH ₂ -CH ₂ (CH ₃)-CH ¹ 2-
233	S	NH ₂	Cl ¹ 3	CH ₃	H	CH ₂ -CH ₂	Cl ¹ 2-CH ₂ -C	NH	-CH ₂ -
234	NCH ₃	NH ₂	H	CH ₂	CH ₂	CH ₂ -N-Cl ¹ 2	O	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	
235	S	NH ₂	iBu ¹	iBu ¹	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -
236	S	N-Me	iBu ¹	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -
237	NCH ₃	NH ₂	iBu ¹	iBu ¹	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
238	NCH ₃	NH ₂	2-나프트	iBu ¹	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -
239	S	NH ₂	iBu ¹	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C	S	-CH ₂ -S-
240	NCH ₃	NH ₂	iBu ¹	H	CH ₃	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -S-



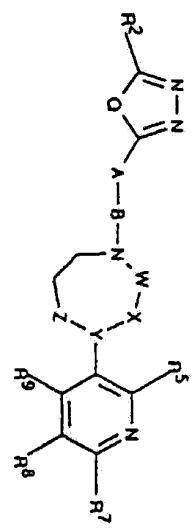
241	N(iProp)	N ^t 2	tBut	Ph	H	CH ₂ CH ₂	Cl-L-C-Cl ₂	S	-Cl ₂ -C(-Cl ₂)-Cl ₂ -
242	N(iProp)	N ^t 2	tBut	2-나프트	H	CH ₂	Cl ₂ -Cl-C	NH	-(CH ₂) ₃ -
243	N(iProp)	N ^t 2	tBut	1-페놀	H	Cl ₂	CH ₂ -N-Cl ₂	O	-CH ₂ -Cl(CH ₃)-Cl ₂ -
244	N(iProp)	N ^t 2	tBut	tHex	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-Cl ₁ z	-(CH ₂) ₃ -
245	S	NH ₂	tBut	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-Cl ₂	S	-Cl ₂ -C(-Cl ₂)-Cl ₂ -
246	S	OH	tBut	F	H	Cl ₂ CH ₂	CH-C-Cl ₂	S	-(CH ₂) ₁₀ -
247	N(iProp)	OMe	iProp	tBuA	H	CH ₂	Cl ₂ -N-Cl ₂	-Cl ₁ z	-Cl ₂ -Cl(CH ₂) ₂ -
248	N(iProp)	OMe	CH ₃	1-페놀	H	CH ₂	Cl ₂ -N-CH ₂	-Cl ₂ z	-(CH ₂) ₃ -
249	N(iProp)	NCH ₂ Ph	H	iProp	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -N-Cl ₂	S	-CH ₂ -C(Cl ₁)-CH-Cl ₂ -
250	N(iProp)	OH	tBuA	tBut	H	CH ₂	CH-C-CH ₂	-Cl ₁ z	-(CH ₂) ₄ -
251	N(iProp)	OH	tBut	iProp	F	Cl ₂ CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -CH-CH-CH ₂ -
252	N(iProp)	OMe	Ph	tBut	Cl	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₅ -
253	N(iProp)	OMe	2-나프트	tBut	Me	CH ₂	CH-C-CH ₂	-Cl ₁ z	-(CH ₂) ₃ -
254	N(iProp)	NCH ₂ Ph	tBut	CF ₃	OMe	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄ -
255	N(iProp)	NHMe	tBut	H	CH ₃	CH ₂	CH-C-Cl ₂	S	-Cl ₂ -CH(CH ₃)-Cl ₂ -

설시예 번호	O	R2	R6	R7	R8	R9	W	X-Y-Z	A	B
256	NCH ₃	NH ₂	iBu	H	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
257	S	OH	iBu	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₈ -
258	N(iProp)	NHMe	iBu	H	Cl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
259	NCH ₃	NH ₂	H	CN	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(C(CH ₃) ₃)-CH ₂ -
260	NCH ₃	NHMe	CF ₃	H	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
261	N(iProp)	NH ₂	nProp	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH-C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ C(=CH ₂)-CH ₂ -
262	S	NHMe	H	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH-C	S	-(CH ₂) ₁₀ -
263	NCH ₃	NH ₂	iBu	H	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
264	N(iProp)	NH ₂	iBu	CN	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄ -
265	NOH	NHMe	iBu	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH-C	O	-(CH ₂) ₃ -
266	NCH ₃	OH	H	CN	iBu	H	CH ₂	CH-C-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
267	NEt	NH ₂	CF ₃	H	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
268	S	NH ₂	nProp	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
269	NCH ₃	NH ₂	nProp	CN	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄ -
270	NCH ₃	OH	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH-C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -



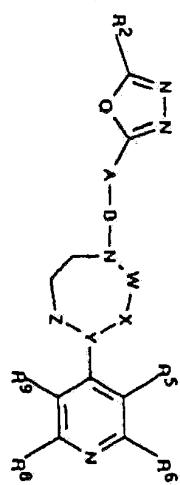
271	N(iProp)	NHMe	Ph	C=CH	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
272	S	NH ₂	iBut	CN	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
273	NCH ₃	NHMe	iBut	H	nProp	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
274	N(iProp)	NH ₂	Ph	H	iBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
275	S	NHMe	CF ₃	H	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
276	NCH ₃	NH ₂	iBut	F	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
277	S	NH ₂	nProp	CN	iBut	Me	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
278	NCH ₃	OH	nProp	C=CH	iBut	OMe	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂ -
279	N(iProp)	OMe	iBut	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄ -
280	NCH ₃	OMe	H	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -

설시 예 번호	O	R2	R5	R7	R8	R9	W	X-Y-Z	A	B
281	NCH ₃	NH ₂	H	CN	iBut	H	CH ₂	CH=C(CH ₂)-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH ₂ -
282	NCH ₃	NHMe	H	F	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ 3-
283	N(iProp)	NH ₂	Me	Cl	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ 3-
284	S	NHMe	H	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	S	-CH ₂ 10-
285	NCH ₃	NH ₂	H	H	iBut	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
286	N(iProp)	NH ₂	CN	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ 4-
287	S	NHMe	H	CN	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-CH ₂ 8-
288	S	OH	H	H	iBu	H	CH ₂ -Cl ^{1/2}	Cl ^{1/2} -C-CH ₂	S	-CH ₂ -Cl(-CH ₂)-Cl ^{1/2} -
289	NEt	NH ₂	H	CN	CHF ₂	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ 3-
290	NCH ₃	NH ₂	Me	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ 3-
291	N(iProp)	NH ₂	F	CN	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ 4-
292	S	NH ₂	OMe	Me	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ 10-
293	NCH ₃	NHMe	H	CN	iBut	F	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
294	NCH ₃	NH ₂	H	C=C	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂ -
295	N(iProp)	NH ₂	H	C1	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ 5-



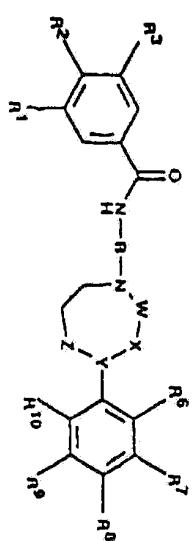
296	NEt	NHMe	H	CN	tBu	Me	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH=C	tCH ₂	-CH ₂ C(-CH ₂)CH ₂
297	S	OH	H	C≡CH	iProp	Me	CH ₂	CH ₂ CH=C	S	-(CH ₂) ₈
298	NCH ₃	OH	Cl	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃

실시예 번호	O	R2	R5	R6	R8	R9	W	X.Y.Z	A	B
299	NCH ₃	NH ₂	H	iBu	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
300	S	OH	H	iBu	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(-CH ₂)-CH ₂ -
301	N(iProp)	NHMe	H	iBu	1-페놀릴	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
302	NCH ₃	NH ₂	H	nPropyl	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
303	NCH ₃	NHMe	H	CF ₃	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
304	N(cProp)	NH ₂	H	2-나프트	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
305	S	NHMe	H	iBu	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -Ct-C	S	-(CH ₂) ₈ -
306	NCH ₃	NH ₂	H	iProp	CHF ₂	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(-CH ₂)-CH ₂ -
307	N(iProp)	NH ₂	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄ -
308	NOH	NHMe	H	iBu	H	F	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH-C	O	-(CH ₂) ₅ -
309	NCH ₃	OH	H	iProp	H	Me	CH ₂	CH-C-CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂ -
310	NEt	NH ₂	CN	iBu	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
311	NCH ₃	NH ₂	H	H	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
312	S	NHMe	H	1-페놀릴	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₁₀ -
313	NCH ₃	OH	H	CF ₃	iBu	H	CH ₂	CH-C-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(-CH ₂)-CH ₂ -



314	NEt	NH ₂	Me	tBu	nProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH-C	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃ CH ₃)-CH ₂ -
315	NCH ₃	NH ₂	Me	tBu	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₅ -
316	c	NH ₂	H	tBu	tBu	H	CH ₂	CH-C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃ CH ₃)-CH ₂ -
317	N(iProp)	NH ₂	Me	CF ₃	tBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH-C	S	-(CH ₂) ₄ -
318	NCH ₃	OH	H	nProp	tBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -

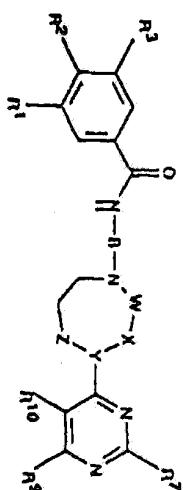
설명	R1	R2	R3	R6	R7	R8	R9	R10	W	X-Y-Z	D
319	H	Br	H	H	tBut	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -
320	H	I	H	H	tBut	H	Ph	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-(CH ₂) ₄
321	H	Ph	H	H	tBut	H	1-파프릴	H	CH ₂	CH ₂ -CH ₂	-(CH ₂) ₄
324	H	p(iPrap)-Ph	H	H	iPop	H	2-나프릴	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C	-(CH ₂) ₄
323	H	pAcetyl-Ph	H	H	Et	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -NC-CH ₂	-(CH ₂) ₃
324	H	pBr-Ph	H	H	CHF ₂	H	H	H	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄	
325	H	pI-Ph	H	OMe	CF ₃	H	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-(CH ₂) ₄
326	H	Prop	H	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
327	H	tBut	H	H	iPop	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
328	H	CN	H	H	CN	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₃	
329	H	COOEt	H	H	F	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄	
330	H	OPh	H	H	Cl	iPop	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄	
331	Me	Br	H	H	tBu	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄	
332	CN	I	H	H	iPop	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄	
333	Me	Ph	H	CHF ₂	tBut	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-(CH ₂) ₅	



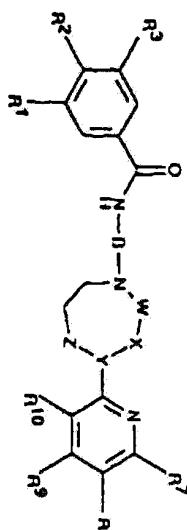
334	F	p <i>i</i> Propyl-Ph	H	OMe	tBut	H	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-{CH ₂ } ₄ -
335	Me	pAcetyl-Ph	H	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-{CH ₂ } ₅ -
336	H	pBr-Ph	Me	H	t ² rop	CN	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-{CH ₂ } ₄ -
337	H	pX-Ph	F	H	CF ₃	CN	t ² rop	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-{CH ₂ } ₄ -
338	H	iProp	Me	H	Pt	C=CH	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-{CH ₂ } ₄ -
339	H	tBut	CN	H	tBut	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH ₂	-{CH ₂ } ₄ -
340	H	CN	Me	H	tBut	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-{CH ₂ } ₅ -
341	H	COOEt	Me	H	nProp	F	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-{CH ₂ } ₄ -
342	H	OPh	F	H	Ph	CN	tBut	Me	CH ₂	CH ₂ -CH ₂ C	-{CH ₂ } ₃ -
343	C	F	H	H	tBut	F	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-{CH ₂ } ₄ -
344	H	Br	H	H	tBut	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(-CH ₂)CH ₂ -
345	H	I	H	H	tBut	H	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -CH ₂ C	-CH ₂ -C(-CH ₂)CH ₂ -
346	H	Ph	H	H	tBut	H	1-파로필	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C(CH ₂) ₂	-CH ₂ -C(CH ₂) ₂ -CH ₂ -
347	H	NEt ₂	H	H	iProp	H	2-나프트	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ C	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
348	H	pAcetyl-Ph	H	H	Et	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH ₂ (CH ₃)CH ₂ -
349	H	pBr-Ph	H	H	CH ₂	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C(CH ₂) ₂	-CH ₂ -C(CH ₂) ₂ -CH ₂ -	
350	H	pX-Ph	H	F	CF ₃	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH ₂ C	-CH ₂ -CH ₂ (CH ₃)CH ₂ -
351	H	iProp	H	H	CF ₃	H	tBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₂) ₂ -CH ₂ -
352	H	iBut	H	H	iProp	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₂) ₂ -CH ₂ -
353	H	CN	H	H	tBu	H	CH ₂	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	
354	H	COOEt	H	H	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ C	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂	-	

355	H	OPh	H	H	H	iBu	Cl	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(-CH ₂)	CH ₂
356	Me	Br	H	H	H	iBu	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(CH ₃)	CH ₂
357	Me	I	H	H	iProp	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)	CH ₂	
358	Cl	Ph	H	H	CH ₂ F ₂	H	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(-CH ₂)	CH ₂	
359	CN	P(O <i>i</i> Pr) ₂ -Ph	H	OMe	iBu	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂		
360	F	pAcetyl-Ph	H	OMe	CF ₃	H	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(-CH ₂)	CH ₂	
361	Me	pBr-Ph	H	H	nProp	CN	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)	CH ₂ CH ₂	
362	H	pIX-Ph	CN	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(CH ₃)	CH ₂ CH ₂	
363	H	iProp	Cl	H	Ph	C=CH	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)	CH ₂	
364	H	iBu	F	H	iBu	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(CH ₃)	CH ₂ CH ₂	
365	H	CN	Cl	H	iBu	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)	CH ₂ CH ₂	
366	H	COOEt	CN	H	nProp	F	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)	CH ₂	
367	H	OPh	Cl	H	Ph	CN	iBu	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(CH ₃)	CH ₂ CH ₂	
368	H	F	Me	H	iBu	F	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(-CH ₂)	CH ₂	

설명	번호	R1	R2	R3	R7	R9	R10	W	X-Y-Z	R
	369	H	Br	H	iBu	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
	370	H	I	H	H	iBu	2-나프트	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂
	371	H	Ph	H	iBu	1-파이롤	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	
	372	H	p(iPr ₂)Ph	H	iBu	tHex	H	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	
	373	H	pKetoPh	H	iBu	nHex	H	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	
	374	H	pBrPh	H	iBu	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
	375	H	pXPh	H	iProp	F	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -	
	376	H	iProp	H	CH ₃	1-파이롤	H	CH ₂ -C-CH	-(CH ₂) ₄ -	
	377	H	iBu	H	OMe	1-파이롤	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
	378	H	CN	H	iBu	H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -	
	379	H	COOEt	H	iBu	iBu	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
	380	H	OPh	H	iBu	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂ -
	381	Me	Br	H	Ph	iBu	Cl	CH ₂	CH ₂ -C-CH	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -
	382	CN	I	H	2-Naph	iBu	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
	383	Me	Ph	H	iBu	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂ -

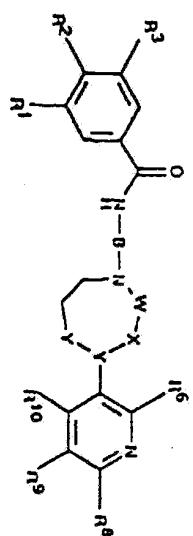


실제물	R1	R2	R3	R7	R8	R9	R10	W	X-Y-Z	B
384	H	Br	H	iBu	H	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂) ₄
385	H	I	H	iBu	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂) ₄
386	H	Ph	H	iBu	H	Cl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂
387	H	p(iPop)-Ph	H	H	CN	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂
388	H	pAcetyl-Ph	H	CF ₃	H	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂) ₄
389	H	pBr-Ph	H	iPop	H	iPop	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂
390	H	pI-Ph	H	H	H	iPop	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂) ₄
391	H	iProp	H	iBu	H	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₂) ₂ -CH ₂
392	H	iBut	H	iBu	CN	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂) ₄
393	H	CN	H	iBu	H	Cl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂) ₃
394	H	COOEt	H	H	CN	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂
395	H	OPh	H	CF ₃	H	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂
396	Me	Br	H	oPop	H	iPop	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂) ₄
397	CN	I	H	H	iPop	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂) ₄	



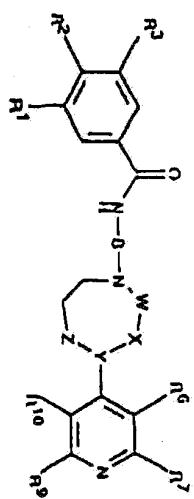
398	Me	Ph	H	nProp	CN	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
399	F	p(iProp)-Ph	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ C	-(CH ₂) ₄
400	Me	pAcetyl-Ph	H	Ph	C ₆ H ₅	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
401	H	pBr-Ph	Me	iBut	CN	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
402	H	pI-Ph	F	iBut	H	nProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₃
403	H	iProp	Me	Ph	H	iBut	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH-C	-(CH ₂) ₅
404	H	iBut	CN	CF ₃	H	iBut	F	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
405	H	CN	Me	iBut	F	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH ₂
406	H	COOEt	Me	nProp	CN	iBut	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH-C	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂
407	H	pAcetyl-Ph	F	nProp	C ₆ H ₅	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -CH ₂
408	Cl		H	iBut	CN	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄

실시록 번호 R1	R2	R3	R6	R8	R9	R10	W	X-Y-Z	B
409	H	Br	H	OMe	H	tBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂ -<(CH ₂) ₄ >
410	H	I	H	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂ -<(CH ₂) ₄ >
411	H	Ph	H	OMe	H	tBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂ -<(CH ₂) ₄ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -Cl ¹²
412	H	p(Prop)-Ph	H	H	CN	tBu	H	CH ₂	CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -Cl ¹²
413	H	pAcetyl-Ph	H	H	F	tBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂ -<(CH ₂) ₄ -
414	H	pBr-Ph	H	Me	Cl	iPr	H	CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -Cl ¹² -<(CH ₂) ₄ -
415	H	pI-Ph	H	H	H	iPr	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -<(CH ₂) ₄ -
416	H	iPr	H	H	H	iBu	OMe	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂ -Cl-<(CH ₂) ₄ -CH ₂
417	H	iBu	H	CN	H	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂ -Cl-<(CH ₂) ₄ -CH ₂
418	H	CN	H	CN	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -<(CH ₂) ₄ -
419	H	COOEt	H	H	H	iBu	F	CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -<(CH ₂) ₄ -
420	H	OPh	H	CN	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂ -<(CH ₂) ₅ -	
421	Me	Br	H	Me	iPr	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂ -<(CH ₂) ₄ -	
422	CN	I	H	OMe	H	iPr	H	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -<(CH ₂) ₄ -
423	Me	Ph	H	OMe	CN	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -<(CH ₂) ₄ -



424	F	p(Prop)-Ph	H	OMe	Me	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -
425	Me	pAcetyl-Ph	H	H	CN	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CH-CH ₂ -
426	H	pBr-Ph	Me	Me	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C	-CH ₂ -C(-CH ₂)CH ₂ -
427	H	pLi-Ph	F	H	Cl	CF ₃	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
428	H	pProp	Me	OMe	CN	tBut	Me	CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)CH ₂ -
429	H	tBut	CN	Me	tProp	Me	CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C	CH ₂ -CH(CH ₃)CH ₂	-(CH ₂) ₄ -

실시예 번호	R1	R2	R3	R6	R7	R9	R10	W	X-Y-Z	B
430	H	Br	H	H	tBu	tBu	H	CH ₂	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂)-
431	H	I	H	H	tBu	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
432	H	Ph	H	H	tBu	1-페닐	H	CH ₂	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂ -C(-CH ₂)-CH ₂ -
433	H	p(iPr ₂ Ph)-Ph	H	H	tBu	tBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C(-CH ₂)-CH ₂ -	
434	H	p(OEt) ₂ -Ph	H	H	CF ₃	tBu	H	CH ₂	CH ₂ -CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
435	H	pBr-Ph	H	H	2-나프트	tBu	H	CH ₂ Cl ₂	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂ -C(-CH ₂)-CH ₂ -
436	H	pI-Ph	H	OMe	tBu	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂)-
437	H	iProp	H	OMe	iProp	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂ -C(-CH ₂)-CH ₂ -
438	H	tBu	H	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂)-
439	H	CN	H	H	tBu	H	CH ₂	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂)-
440	H	COOEt	H	H	iProp	H	Me	CH ₂	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂ -
441	H	OPh	H	CN	tBu	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂)-
442	Me	Br	H	H	H	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂)-
443	CN	I	H	H	iProp	tBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH-CH ₂ -
444	Me	Ph	H	OMe	iProp	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂)-



445	F	Ph(iProp)-Ph	H	OMe	CF ₃	tBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-CH ₂ Cl-
446	Me	pAcetyl-Ph	H	Me	tBu	nProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C	-CH ₂ Cl-CH ₂ -CH ₂ -
447	H	pBr-Ph	Me	Me	tBu	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₂) ₂ -CH ₂ -
448	Me	tBu	F	H	tBu	tBu	H	CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-CH ₂ Cl-
449	tBu	tBu	Me	Me	CF ₃	tBu	H	CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂ -CH ₂ -

<341>

제형 예

<342>

A) 정제

<343>

하기 조성의 정제를 통상의 방법에 따라 탄정기로 압축하였다.

실시예 1의 물질	40 mg
옥수수 전분	120 mg
젤라틴	13.5 mg
락토오스	45 mg
에어로질 (상품명; 최소로 미분된 화학적으로 순수한 실리카)	2.25 mg
감자 전분 (6 % 페이스트로서)	6.75 mg

<345>

B) 코팅 정제

실시예 4의 물질	20 mg
코어 조성물	60 mg
당의 조성물	70 mg

<347>

코어 조성물은 옥수수 전분 9부, 락토오스 3부 및 비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 60:40 공중합체 1부로 구성하였다. 당의 조성물은 수크로오스 5부, 옥수수 전분 2부, 탄산 칼슘 2부 및 활석 1부로 구성하였다. 상기 방법으로 생성된 코팅 정제는 이후 장용피를 입혔다.

<348>

생물학적인 조사- 수용체-결합 연구

<349>

1) D_3 결합 분석

<350>

Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., (Natick, MA 01760-2418 USA 소재)에서 얻을 수 있는, 인간 D_3 수용체를 발현하는 클로닝된 CCL 1,3 마우스 섬유아세포를 결합 연구에 사용하였다.

<351>

세포 제조

<352>

D_3 발현 세포를 우태아 혈청 10 % (GIBCO No. 041-32400 N), 100 U/ml 페니실린 및 0.2 % 스트렙토마이신 (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA)를 함유하는 RPMI-1640 배지에서 배양시켰다. 48시간 후에, 세포를 PBS로 세척하고, 트립신을 0.05 % 함유하는 PBS에서 5분 동안 인큐베이션시켰다. 배지를 중화시키고, 300 g에서 원심분리시켜 세포를 수집하였다. 세포를 용해하기 위해, 펠릿을 용해 완충액 (글리세롤이 10 % 함유된 5 mM의 트리스-HCl, pH 7.4)로 간단히 세척한 후, 용해 완충액 1 ml 당 10^7 개의 세포 농도로 4°C에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. 세포를 200 g에서 10분간 원심분리시키고, 펠릿은 액체 질소 중에 저장하였다.

<353>

결합 분석

<354>

D_3 수용체의 결합 분석을 위해서는, 분석 혼합물 250 μ l 당 약 10^6 세포의 농도에서 막을 인큐베이션 완충액 (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 10 μ M 쿠놀린, 0.1 % 아스코르브산 및 0.1 % BSA를 함유한 50 mM의 트리스-HCl, pH 7.4)에 혼탁시키고, 시험 물질 존재하 및 부재하의 30°C에서 0.1 nM ¹²⁵I-솔파라이드와 함께 인큐베이션하였다. 비특이적 결합은 10⁻⁶ M의 스피페론으로 결정하였다.

<355>

60분 후에, 스캐트론 (Skatron) 세포 수집기 (Skatron, Lier, Norway) 중에 GF/B 유리 섬유 여과지 (와트만 (Whatman), England)를 통해 여과시킴으로써 유리 및 결합된 방사성 리간드를 분리하고, 여과지를 빙냉 트리스-HCl 완충액 (pH 7.4)로 세척하였다. 여과지 상에 수집된 방사능을 팩카드 (Packard) 2200 CA 액체 섬광 계수기를 이용하여 정량하였다.

<356>

Ki가는 리간드 프로그램을 이용하여 비선형 회귀 분석에 의해 결정하였다.

<357>

2) D_2 결합 분석

<358>

세포 배양

<359>

안정하게 발현된 인간의 도파민 D_{2A} 수용체를 갖는 HEK-293 세포를 Glutamax I (상품명)를 함유한 RPMI 1640 및 송아지 태아 혈청 일부인 10 %를 함유한 25 mM HEPES 중에서 배양시켰다. 모든 배지는 ml 당 100 단위의 페니실린 및 100 μ g의 스트렙토마이신을 함유하였다. 세포를 5 %의 CO₂ 함유 습윤 분위기 하에서 37°C로 유지하였다.

<360>

세포를 실온에서 3 내지 5분 동안 트립신 (0.05 % 트립신 용액) 처리함으로써 결합 연구 용으로 제조하였다. 그 뒤, 세포를 250 g에서 10분 동안 원심분리하고, 용해 완충액 (5 mM 트리스-HCl, 10 % 글리세롤, pH 7.4)로 4 °C에서 30분 동안 처리하였다. 250 g에서 10분 동안 원심분리한 후에, 잔류물을 사용할 때까지 -20°C에 저장하였다.

<361>

수용체 결합 분석

<362>

1) ¹²⁵I-스피페론을 갖는 도파민 D₂ 수용체 "낮은 친화성 상태" (81 TBq/mmol, Du Pont de Nemours, Dreieich)

<363>

혼합물 (1 ml)은 인큐베이션 완충액 (50 mM 트리스-HCl, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂ 및 2 mM CaCl₂, pH 7.4) 중의 1×10^5 세포 및 0.1 nM ¹²⁵I-스피페론 (총 결합) 또는 1 μ M 할로페리돌 (비특이적 결합) 또는 시험 물질의 첨가분으로 구성되었다.

<364>

25°C에서 60분 동안 인큐베이션시킨 후에, 혼합물을 스캐트론 세포 수집기 (Zinsser, Frankfurt) 중의 GF/B 유리섬유 여과지 (와트만, 영국)를 통해 여과시키고, 여과물을 빙냉 50 mM 트리스-HCl 완충액, pH 7.4로 세척하였다. 여과지 상에 수집된 방사능을 팩카드 2200 CA 액체 섬광 계수기를 이용하여 정량하였다.

<365>

상기 a)로 수행된 평가

<366>

Ki가는 리간드 프로그램을 이용한 비선형 회귀 분석 또는 청 (Cheng) 및 프루소프 (Prusoff)의

식을 이용한 IC_{50} 가의 환산을 통해 결정하였다.

<367> 이러한 분석에 있어서, 본 발명에 따른 화합물이 D_3 수용체에 대해 상당히 양호한 친화력 및 D_3 수용체에 대해 높은 선택성을 보여주었다.

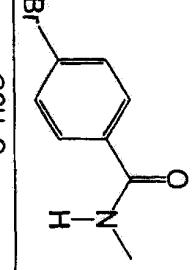
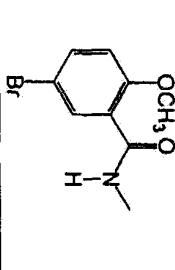
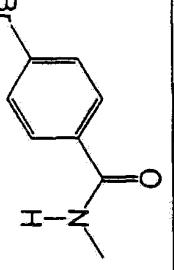
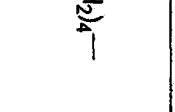
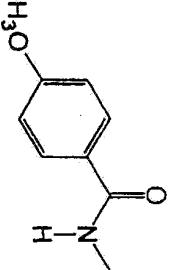
<368> 하기 목록된 화합물을 동일한 방법으로 수득하였다.



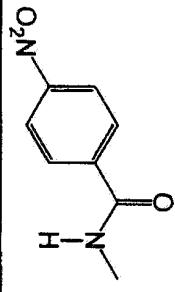
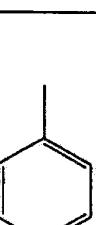
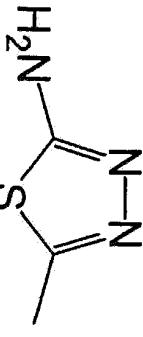
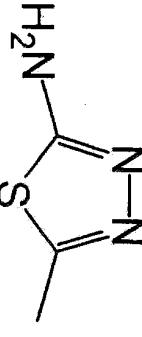
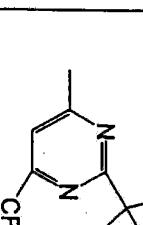
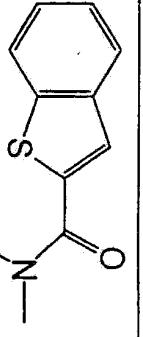
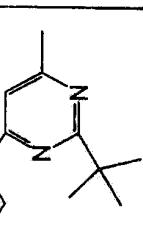
Ex. No.	Ax ¹	A	Ax ²	M. p. [°C]
450				80 - 90 (옥살레이트)
451				110 - 113
452				106 - 108
453				129 - 131

Ex. No.	Ar^1	A	Ar^2	M. P. [°C]
454		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		227 - 131 (히드로클로라이드)
455		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		165 - 166 (히드로클로라이드)
456		$-(\text{CH}_2)_5-$		115 - 118 (옥실레이트)
457		$-(\text{CH}_2)_4-$		94 - 97 (히드로클로라이드)

Ex. No.	Ax ¹	A	Ax ²	M. P. [°C]
458		—(CH ₂) ₄ —		123 - 126 (폭마제이트)
459		—(CH ₂) ₃ —CH— CH ₃		130 - 133 (폭마제이트)
460		—CH ₂ —CH=CH— CH ₂ —		118 - 125 (폭마제이트)
461		—(CH ₂) ₂ —CH— CH ₃ —(CH ₂) ₂ —		130 - 132 (옥살제이트)

Ex. No.	Ar ¹	A	Ar ²	M. P. [°C]
462		—(CH ₂) ₆ —		144 - 150 (주마제이트)
463		—(CH ₂) ₄ —		148 - 154 (옥살제이트)
464		—CH ₂ —CH(CH ₃)— —CH ₂ —CH ₂ —		171 - 176 (주마제이트)
465		—(CH ₂) ₄ —		122 - 124 (주마제이트)

Ex. No.	Ar^1	A	Ar^2	M. P. [°C]
466		$-(\text{CH}_2)_4-$		108 - 112 (옥살레이트)
467		$-(\text{CH}_2)_4-$		140 - 142 (옥살레이트)
468		$-(\text{CH}_2)_4-$		149 - 152 (푸마레이트)
469		$-(\text{CH}_2)_4-$		147 - 149 (히드로클로라이드)

Ex. No.	Ar ¹	A	Ar ²	M. P. [°C]
470		—(CH ₂) ₄ —		235 ~ 236 (^{주마제} 이트)
471		—S—CH ₂ —C(=CH ₂)—CH ₂ —		92 ~ 98
472		—S—CH ₂ —CH(CH ₃)—CH ₂ —		87 ~ 90
473		—(CH ₂) ₄ —		112 ~ 115 (^{주마제} 이트)

Ex. No.	Ar^1	A	Ar^2	M. p. [°C]
474		$-(\text{CH}_2)_6-$		101 - 105 (옥살레이트)
475		$-(\text{CH}_2)_4-$		127 - 129 (옥살레이트)
476		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
477		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		

Ex. No.	Ar^1	A	Ar^2	M. P. [°C]
478		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		126 - 128 ($\text{\uad}\text{\uac}\text{\uac}\text{\uac}\text{\uac}$)
479		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		150 - 156 ($\text{\uad}\text{\uac}\text{\uac}\text{\uac}\text{\uac}$)
480		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		158 - 165 ($\text{\uad}\text{\uac}\text{\uac}\text{\uac}\text{\uac}$)
481		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		

Ph = Phenyl

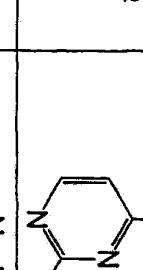
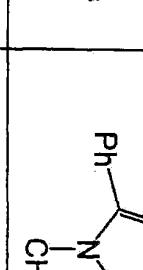
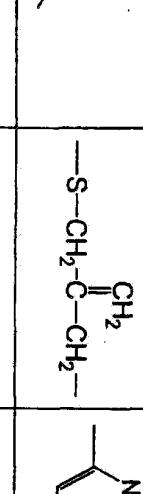
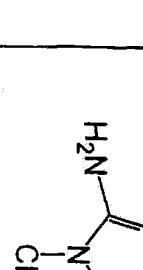
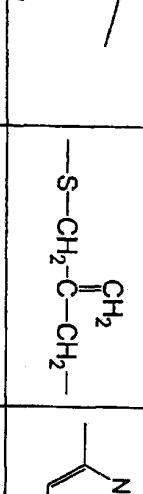
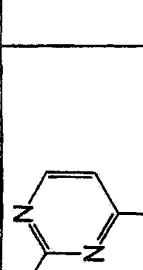
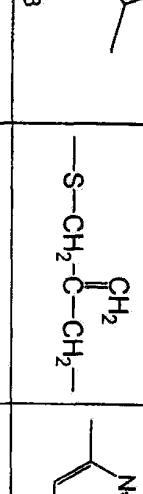
Ex. No.	Ar^1	A	Ar^2	M. P. [°C]
482		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		184 - 188 (옥살레이트)
483		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		185 - 187 (옥살레이트)
484		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		
485		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		127

Ex. No.	A _{x¹}	A	A _{x²}	M. P. [°C]
486				128
487				123
488				120
489				187 - 191 (옥솔레인)

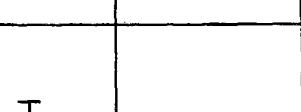
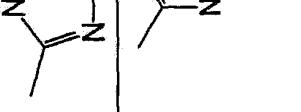
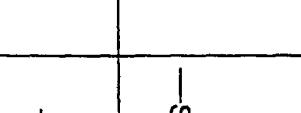
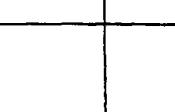
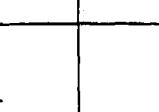
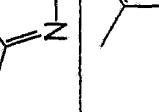
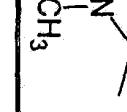
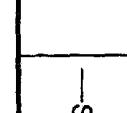
Ex. No.	Ar ¹	A	Ar ²	M. p. [°C]
490				187 - 191 (옥살레이트)
491				
492				
493				

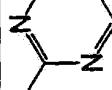
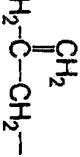
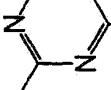
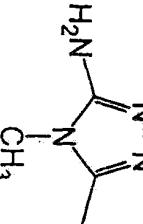
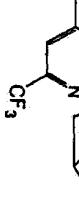
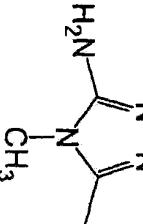
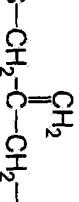
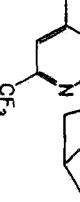
Ex. No.	A ^{x1}	A	A ^{x2}	M. P. [°C]
494				93 ~ 94 (옥살레이트)
495				
496				168 ~ 170 (국민레이트)
497				

Ex. No.	ΔF^1	Δ	ΔF^2	M. P. [°C]
498		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
499		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{C}}{\text{ }}}-\text{CH}_2-$		
500		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
501		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		

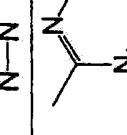
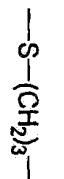
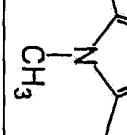
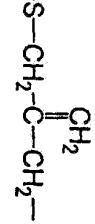
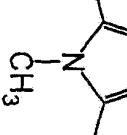
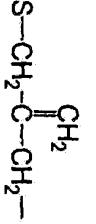
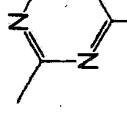
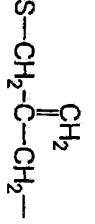
Ex. No.	Δx^1	A	Δx^2	M. P. [°C]
502		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\text{C}}-\text{CH}_2-$		
503		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\text{C}}-\text{CH}_2-$		
504		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\text{C}}-\text{CH}_2-$		
505		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		

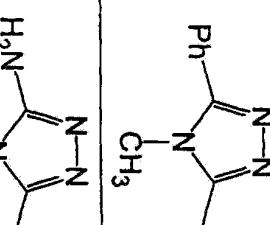
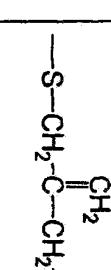
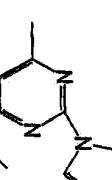
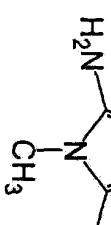
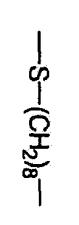
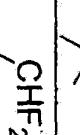
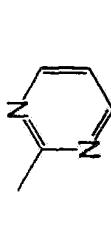
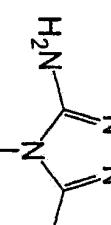
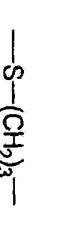
Ex. No.	Ar^1	A	Ar^2	M. P. [°C]
506		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
507		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{C}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		
508		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{C}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		
509		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{C}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		

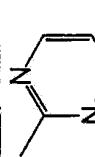
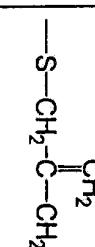
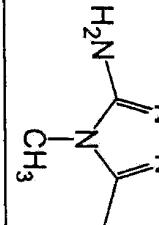
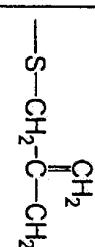
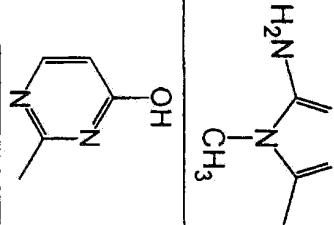
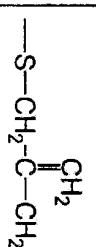
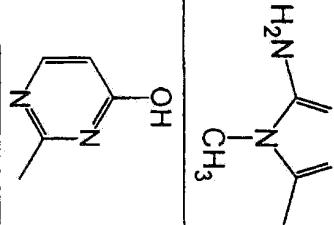
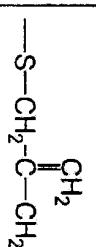
Ex. No.	Ar^2	A	Ar^2	M. p. [°C]
510				
511				
512				
513				

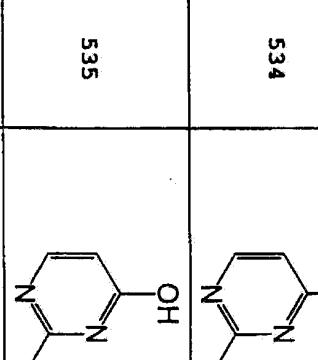
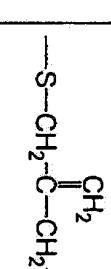
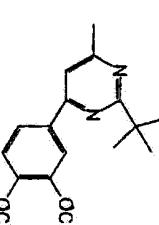
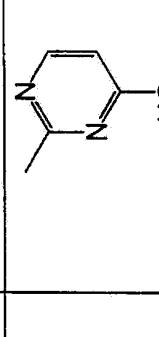
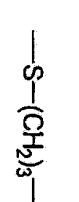
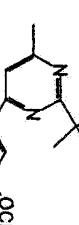
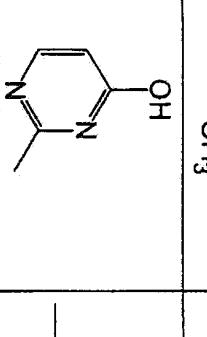
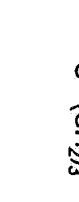
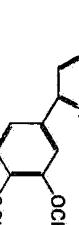
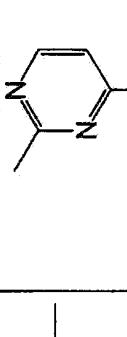
Ex. No.	Δx^1	Δ	Δx^2	M. P. [°C]
514				
515				
516				
517				81 - 85

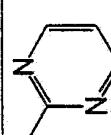
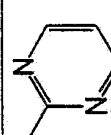
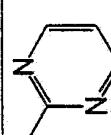
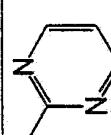
Ex. No.	Ar ¹	A	Ar ²	M. P. [°C]
518				
519				
520				75 - 80
521				110 - 112 (히드로클로라이드)

Ex. No.	Ar ¹	A	Ar ²	M. P. [°C]
522				78 - 80
523				95 - 97 (히드로클로라이드)
524				142 - 145
525				80 - 91

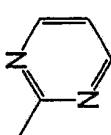
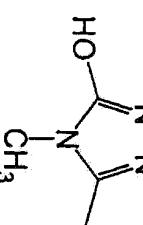
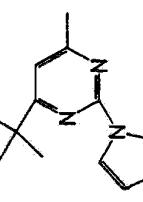
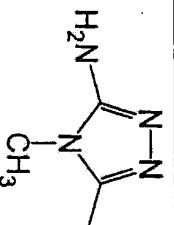
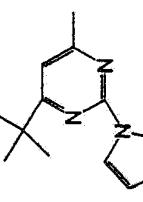
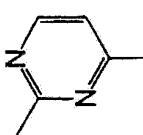
Ex. No.	Ar ¹	A	Ar ²	M. P. [°C]
526				옥살레이트
527				히드로클로라이트
528				옥살레이트
529				디히드로클로라이드

Ex. No.	A _{x¹}	A	A _{x²}	M. P. [°C]
530				옥살레이트
531				
532				
533				

Ex. No.	Ar ¹	A	Ar ²	M. P. [°C]
534				95 - 96
535				92
536				90
537				97

Ex. No.	Ar^1	A	Ar^2	M. P. [°C]
538		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		98 - 100
539		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		
540		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		
541		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		66 - 72

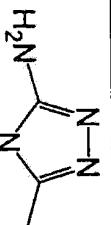
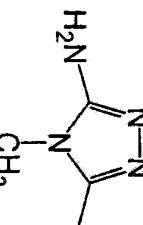
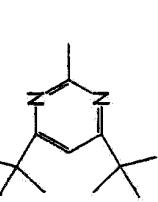
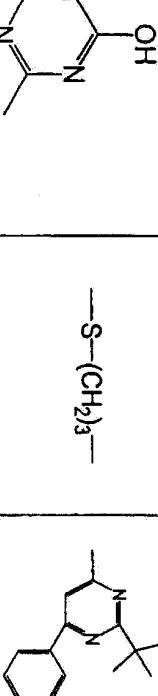
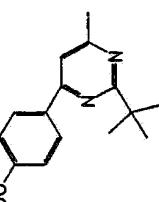
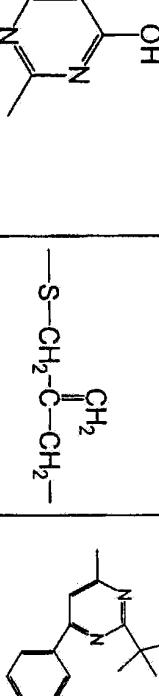
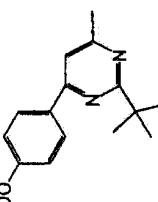
Ex. No.	Ar^1	A	Ar^2	M. p. [°C]
542		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
543		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
544		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
545		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		

Ex. No.	Ar^1	A	Ar^2	M. P. [°C]
546		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
547		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
548		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
549		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		

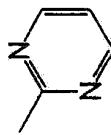
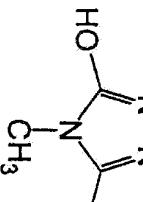
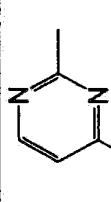
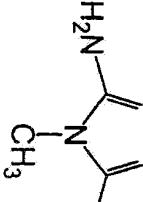
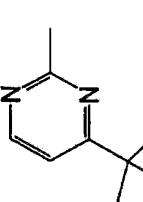
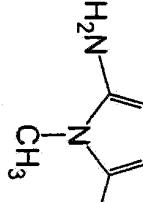
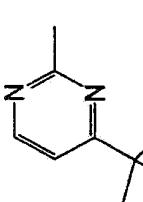
Ex. no.	Ar ¹	A	Ar ²	M. P. [°C]
550				
551				
552				
553				

Ex. no.	Ar^1	A	Ar^2	M. p. [°C]
554		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		
555		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		
556		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		
557		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		

Ex. no.	Ar ¹	A	Ar ²	M. p. [°C]
558				100 - 103
559				
560				109 - 112
561				

Ex. no.	Ar ¹	A	Ar ²	M. p. [°C]
562		—S—(CH ₂) ₃ —		
563		—S—(CH ₂) ₃ —		
564		—S—(CH ₂) ₃ —		
565		—S—CH ₂ —C(=CH ₂)—CH ₂ —		84 - 85

Ex. no.	Ar^1	A	Ar^2	M. P. [°C]
566		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\text{C}}-\text{CH}_2-$		
567		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\text{C}}-\text{CH}_2-$		
568		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
569		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		

Ex. no.	Ar^1	A	Ar^2	M. P. [°C]
570	OH	$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
571		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
572		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
573		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		185 - 190

Ex. no.	Ar ¹	A	Ar ²	M. p. [°C]
574				145 - 148
575				120 - 122
576				70 - 80 (옥살레이트)
577				155 - 160 (히드로클로라이드)

Ex. no.	Ar^1	A	Ar^2	M. P. [°C]
578		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		97 ~ 98 (히드로클로라이드)
579		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		141 ~ 143 (푸마레이트)
580		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		105 ~ 108 (히드로클로라이드)
581		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		139 ~ 143 (히드로클로라이드)

Ex. no.	Ar ¹	A	Ar ²	M. p. [°C]
582				89 - 95
583				160 - 165 (옥살레이트)
584				62 - 64
585				148 - 149

Ex. no.	A _{E¹}	A	A _{E²}	M. P. [°C]
586		—(CH ₂) ₄ —		38 - 41
587		—CH=CH—(CH ₂) ₂ —		오늘
588		—S—(CH ₂) ₃ —		90 (분체) (히드록로라이드)
589		—S—(CH ₂) ₃ —		90 - 93 (푸마레이트)

Ex. no.	Ar^1	A	Ar^2	M. p. [°C]
590		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		75 ~ 78 (주마레아이트)
591		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		오일
592		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		130 ~ 133 (하이드로클로리아이드)
593		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		오일

Ex. no.	Ar ¹	A	Ar ²	M. P. [°C]
594				126 - 130 (히드로클로라이드)
595				90 - 95 (분체) (히드로클로라이드)
596				오일
597				오일

Ex. no.	Ar ¹	A	Ar ²	M. p. [°C]
598		—S—(CH ₂) ₃ —		106 (히드로클로라이드)
599		—S—(CH ₂) ₃ —		148 (히드로클로라이드)
600		—S—(CH ₂) ₃ —		137 ~ 139 (히드로클로라이드)
601		—S—CH ₂ —C(CH ₃)=CH ₂ —		109 ~ 115 (히드로클로라이드)

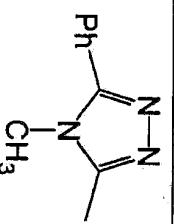
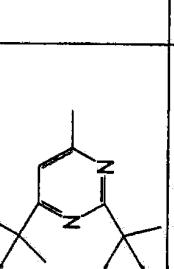
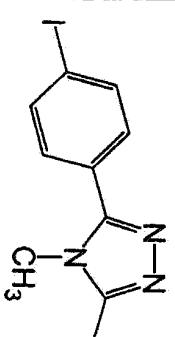
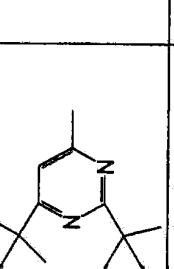
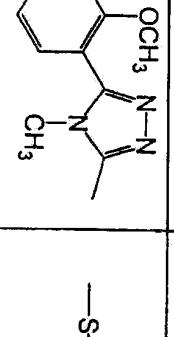
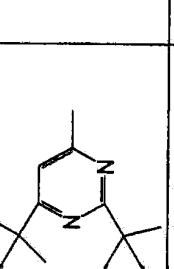
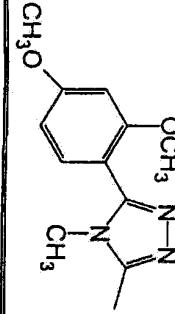
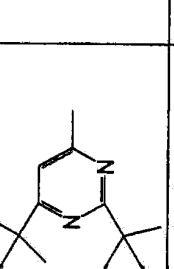
Ex. no.	Ar^1	A	Ar^2	M. p. [°C]
602		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		90 (분체) (하드로클로라이드)
603		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\text{C}}-\text{CH}_2-$		132 (분체) (하드로클로라이드)
604		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\text{C}}-\text{CH}_2-$		103 - 105 (하드로클로라이드)
605		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		142 - 144

Ex. no.	Ar^1	A	Ar^2	M. P. [°C]
606		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		오일
607		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		오일
608		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		120 - 123 (히드로클로리아트)
609		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		187 - 189 (푸마레이트)

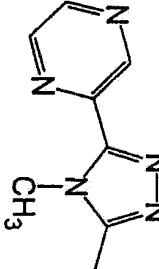
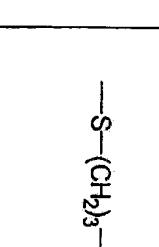
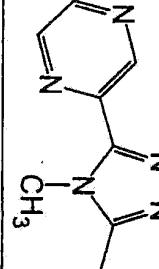
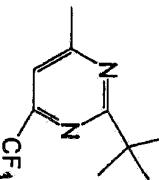
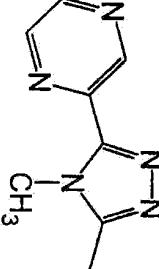
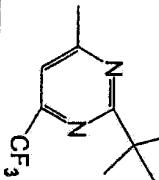
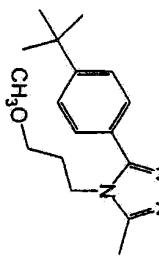
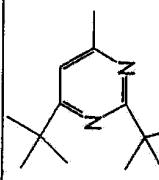
Ex. no.	Ar^1	A	Ar^2	M. P. [°C]
610		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		95 ~ 98 (주마레이트)
611		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		68 ~ 72 (주마레이트)
612		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		240 (히드로클로라이드)
613		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		190 (히드로클로라이드)

Ex. no.	Ar ¹	A	Ar ²	M. p. [°C]
614		—S—(CH ₂) ₃ —		243 (히드로클로라이드)
615		—S—(CH ₂) ₃ —		101 - 104
616		—S—(CH ₂) ₃ —		오일
617		—S—CH ₂ —C(=CH ₂)—CH ₂ —		90 - 94 (분체) (히드로클로라이드)

Ex. no.	Ar^1	A	Ar^2	M. P. [°C]
618		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\text{C}}-\text{CH}_2-$		152 (하드로클로라이드)
619		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		오일
620		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		오일
621		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\text{C}}-\text{CH}_2-$		152 (하드로클로라이드)

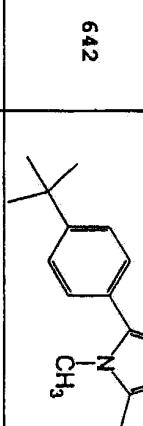
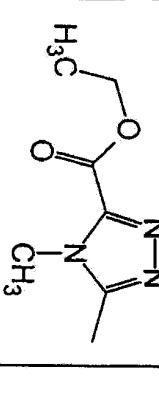
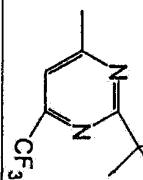
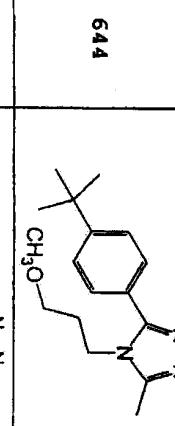
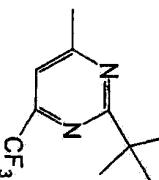
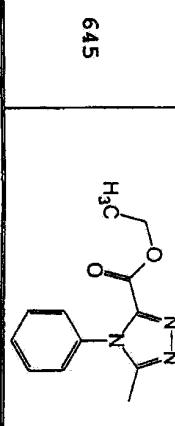
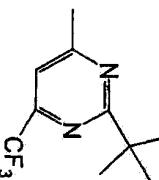
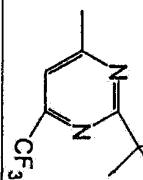
Ex. no.	Ar ¹	A	Ar ²	M. p. [°C]
622		—S—(CH ₂) ₃ —		110 (히드로클로라이드)
623		—S—(CH ₂) ₃ —		126 ~ 131 (히드로클로라이드)
624		—S—(CH ₂) ₃ —		91 (히드로클로라이드)
625		—S—(CH ₂) ₃ —		116 ~ 120 (히드로클로라이드)

Ex. no.	Ar ¹	A	Ar ²	M. p. [°C]
626				103 (히드로클로라이드)
627				150 (히드로클로라이드)
628				140 (히드로클로라이드)
629				130 (히드로클로라이드)

Ex. no.	Ar ¹	A	Ar ²	M. P. [°C]
630		—S—(CH ₂) ₃ —		98 ~ 104 (히드로클로라이드)
631		—S—CH ₂ —C(=CH ₂)—CH ₂ —		65 ~ 68 (히드로클로라이드)
632		—S—(CH ₂) ₃ —		131 ~ 136 (히드로클로라이드)
633		—S—CH ₂ —C(=CH ₂)—CH ₂ —		105 (히드로클로라이드)

Ex. no.	Ar ¹	A	Ar ²	M. P. [°C]
634		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\text{C}}-\text{CH}_2-$		132 (히드로클로록이드)
635		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\text{C}}-\text{CH}_2-$		92 (히드로클로로아이드)
636		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\text{C}}-\text{CH}_2-$		95 (히드로클로로아이드)
637		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\text{C}}-\text{CH}_2-$		102 (히드로클로로아이드)

Ex. no.	Ar^1	A	Ar^2	M. P. [°C]
638		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		214 - 216 (히드로클로라이드)
639		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		160 - 162 (히드로클로라이드)
640		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		73 - 75 (히드로클로라이드)
641		$-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2)=\text{CH}_2-$		178

Ex. no.	Ar ¹	A	Ar ²	M. P. [°C]
642		—S—(CH ₂) ₃ —		
643		—S—(CH ₂) ₃ —		155
644		—S—(CH ₂) ₃ —		125 ~ 128 (하이드로클로로아이드)
645		—S—(CH ₂) ₃ —		102 (하이드로클로로아이드)
				88 (하이드로클로로아이드)

Ex. no.	Ax ¹	A	Ax ²	M. p. [°C]
646				132 (히드로클로라이드)
647				190 (히드로클로라이드)
648				134 - 138 (히드로클로라이드)
649				170 - 174 (히드로클로라이드)

Ex. no.	Ar^1	A	Ar^2	M. P. [°C]
650		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		115 (히드로클로라이드)
651		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		117 (히드로클로라이드)
652		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{C}_6\text{F}_5}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		151 - 155
653		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{C}_6\text{F}_5}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		158 - 161 (히드로클로라이드)

Ex. no.	Ar ¹	A	Ar ²	M. P. [°C]
654		—S—(CH ₂) ₃ —		184 – 185 (히드로클로라이드)
655		—S—CH ₂ —C(CH ₃)=CH ₂ —		194 – 195 (히드로클로라이드)
656		—S—CH ₂ —C(CH ₃)=CH ₂ —		114 (히드로클로라이드)

<421> 용점으로 특성화하지 않은 상기 목록의 화합물은 NMR 스펙트럼(d_6 -DMSO)에 따라 특성화하였다.

476	1.8-2.1 (m, 4H); 2.6-2.7 (m, 4H); 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 3.5-3.7 (b, 2H); 3.7-3.9 (b, 2H); 4.5 (d, 2H); 5.1 (t, 1H); 5.2 (s, 1H); 6.1 (d, 1H); 6.2 (m, 2H); 7.3 (m, 5H); 7.7 (m, 2H); 7.8(d, 1H)
477	1.8-1.9 (m, 4H); 2.5-2.6 (m, 4H); 2.7 (t, 2H); 3.0 (t, 2H); 3.3 (s, 3H); 3.5-3.8 (b, 4H); 4.2 (s, 2H); 4.5 (d, 2H); 5.1 (t, 1H); 5.2 (s, 1H); 6.2 (m, 2H); 7.3-7.4 (m, 5H); 7.7 (m, 2H)
481 옥살레이트	2.1 (b, 4H); 3.2-3.4 (m, 8H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (b, 2H); 6.6-6.8 (m, 3H); 7.2 (t, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 2H)
484 옥살레이트	2.0 (b, 2H); 2.8-3.0 (b, 4H); 3.4-3.5 (m, 4H); 3.6-3.7 (b, 2H); 3.9 (s, 2H); 5.3 (d, 2H); 6.1 (d, 1H); 6.5-6.8 (m, 3H); 7.21(t, 1H); 7.9 (d, 1H);
491 옥살레이트	2.0-2.3 (b, 4H); 3.0-3.4 (b, 8H); 3.6 (s, 3H); 3.9 (b, 2H); 4.1 (b, 2H); 7.1-7.3 (b, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.6 (m, 2H); 8.6 (s, 1H);
492	1.7-1.9 (m, 4H); 2.6 (b, 2H); 2.8 (b, 2H); 3.1 (t, 2H); 3.6-3.9(b, 4H); 6.1 (d, 1H); 7.0 (d, 1H); 7.8 (d, 1H); 8.5 (s, 1H);

493 옥살레이트	1.9-2.1 (b, 4H); 2.7 (s, 3H); 2.8 (t, 2H); 3.0-3.3 (b, 6H); 3.3 (s, 3H); 3.4 (t, 2H); 3.7 (b, 2H); 6.3 (b, 1H); 6.4-6.5 (m, 3H); 7.0 (m, 1H);
495 푸마레이트	1.6-1.8 (b, 4H); 2.6 (m, 2H); 2.7 (t, 2H); 3.2 (s, 3H); 3.3-3.5 (m, 4H); 5.9 (s, 2H); 6.2-6.5 (m, 3H); 7.0 (m, 1H);
497 푸마레이트	1.6-1.8 (m, 2H); 1.8-2.0 (b, 2H); 2.5-2.7 (b, 4H); 2.8-2.9 (m, 4H); 3.2 (s, 3H); 3.7-3.9 (m, 4H); 5.9 (b, 2H); 6.5 (s, 2H); 7.4 (d, 1H);
498 푸마레이트	1.3 (s, 9H); 1.8-2.1 (b, 4H); 2.7-3.0 (b, 6H); 3.3 (s, 3H); 3.5-3.8 (b, 6H); 6.1 (b, 2H); 6.6 (s, 2H); 6.7 (s, 1H);
499 히드로클로라이드	1.3 (s, 9H); 1.9 (b, 2H); 2.2 (s, 2H); 2.5 (b, 2H); 2.7 (b, 2H); 3.1 (s, 2H); 3.4 (s, 3H); 3.7 (s, 2H); 3.8 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 5.0 (d, 2H); 6.5 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 7.5 (d, 1H); 7.7 (s, 1H); 11.3 (b, 1H);
500 푸마레이트	1.3 (s, 9H); 1.7-1.9 (b, 4H); 2.5-2.7 (b, 4H); 2.8-2.9 (b, 2H); 3.1 (t, 2H); 3.6-3.7 (b, 2H); 3.8-4.0 (b, 2H); 6.1 (d, 1H); 6.6 (s, 2H); 6.9 (d, 1H); 7.8 (d, 1H)
501	1.3 (s, 9H); 1.8-2.0 (m, 4H); 2.6 (m, 4H); 2.8 (b, 2H); 3.1 (t, 2H); 3.4 (s, 3H); 3.5 (b, 2H); 3.9-4.1 (b, 2H); 4.4 (b, 2H); 6.5 (s, 1H)

- 502 푸마레이트 1.3 (s, 9H); 1.8-1.9 (b, 2H); 2.5-2.6 (b, 2H); 2.7 (b, 2H);
 3.1 (s, 2H); 3.6-3.7 (b, 2H); 3.7-4.0 (m, 4H); 5.1 (s, 1H);
 5.2 (s, 1H); 6.1 (d, 1H); 6.6 (s, 2H); 6.9 (d, 1H); 7.8 (d,
 1H)
- 503 푸마레이트 1.3 (s, 9H); 1.8-1.9 (b, 2H); 2.5-2.6 (b, 2H); 2.7-2.8 (b,
 2H); 3.2 (s, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.6-3.7 (b, 2H); 3.7 (s, 2H);
 3.8-4.0 (b, 2H); 5.0 (s, 1H); 5.1 (s, 1H); 6.6 (s, 2H); 6.9
 (d, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 2H)
- 504 푸마레이트 1.3 (s, 9H); 1.8-1.9 (b, 2H); 2.5 (b, 2H); 2.6-2.7 (b, 2H);
 3.1 (s, 2H); 3.3 (s, 3H); 3.4 (s, 2H); 3.5-3.7 (b, 2H);
 3.8-4.0 (b, 2H); 4.9 (d, 2H); 6.0 (s, 2H); 6.6 (s, 2H); 6.9
 (d, 1H)
- 505 푸마레이트 1.3 (s, 9H); 1.7-1.9 (b, 4H); 2.5-2.7 (b, 4H); 2.8 (t, 2H);
 3.1 (t, 2H); 3.4-4.0 (b, 4H); 6.1 (d, 1H); 6.5 (d, 1H); 6.6
 (s, 2H); 7.8 (d, 1H); 8.2 (d, 1H)
- 506 1.4 (s, 9H); 1.8 (m, 2H); 2.1-2.2 (b, 2H); 2.6 (m, 4H); 2.7
 (t, 2H); 3.0 (t, 2H); 3.4 (s, 3H); 3.5-4.0 (b, 4H); 4.6 (b,
 2H); 6.2 (d, 1H); 8.2 (d, 1H)
- 507 0.9 (t, 3H); 1.3 (s, 9H); 1.4 (m, 2H); 1.7 (m, 2H); 2.1 (b,
 2H); 2.6 (t, 2H); 2.7 (t, 2H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (s, 2H);

3.6–3.7 (b, 2H); 3.8 (s, 2H); 3.9–4.0 (b, 2H) 5.1 (s, 1H); 5.2

(s, 1H); 6.1 (s, 1H); 6.2 (d, 1H); 7.8 (d, 1H)

508 0.9 (t, 3H); 1.3 (s, 9H); 1.4 (m, 2H); 1.7 (m, 2H); 1.9 (m, 2H); 2.6 (m, 4H); 2.7 (t, 2H); 3.1 (d, 3H); 3.2 (s, 2H); 3.3 (s, 3H); 3.6 (m, 1H); 3.7 (s, 2H); 3.6–3.8 (b, 4H); 5.0 (d, 2H); 6.0 (s, 1H)

509 디하이드로클로라이드 0.9 (t, 3H); 1.3 (m, 2H) 1.4 (s, 9H); 1.7 (m, 2H); 2.4–2.5 (b, 2H); 2.9 (t, 2H); 3.2–3.4 (b, 4H); 3.5 (s, 3H); 3.7–3.8 (b, 2H); 3.9 (s, 2H); 3.9–4.2 (b, 2H); 4.1 (s, 2H); 5.4 (s, 2H); 6.9 (s, 1H); 8.5 (s, 2H); 11.7 (b, 1H); 14.0 (b, 1H)

510 1.3 (s, 9H); 2.0–2.1 (b, 2H); 2.7 (t, 2H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (s, 2H); 3.5–3.8 (b, 2H); 3.8 (s, 2H); 3.8–4.1 (b, 2H); 5.1 (s, 1H); 5.2 (s, 1H); 6.2 (m, 2H); 7.8 (d, 1H); 8.2 (d, 1H)

511 1.3 (s, 18H); 1.6–1.9 (b, 4H); 2.4 (b, 2H); 2.7 (b, 2H); 2.8 (t, 2H); 3.2 (s, 3H); 3.7 (m, 4H); 5.8 (s, 1H);

512 1.3 (s, 18H); 1.7–1.8 (m, 4H); 2.5 (b, 2H); 2.7 (b, 2H); 3.0 (t, 2H); 3.7–3.8 (m, 4H); 6.0 (d, 1H); 7.8 (d, 1H);

513 1.6–2.1 (m, 17H); 2.7 (s, 2H); 3.1 (s, 2H); 3.3–3.6 (b, 6H); 3.4 (s, 3H); 3.8–3.9 (b, 2H); 4.8 (b, 2H); 6.0 (b, 2H); 6.8 (s, 1H);

514	1.6-2.0 (m, 17H); 2.5 (s, 2H); 2.6 (s, 2H); 3.0 (s, 2H); 3.5-3.9 (b, 6H); 5.0 (d, 2H); 6.0 (d, 1H); 6.8 (d, 1H); 7.8 (d, 1H);
515	1.7-2.0 (m, 19H); 2.5 (b, 2H); 2.7 (s, 2H); 3.0 (t, 2H); 3.5-3.8 (b, 4H); 6.0 (d, 1H); 6.8 (d, 1H); 7.8 (d, 1H);
517 디히드로클로라이드	1.4 (s, 9H); 2.4-2.5 (b, 2H); 3.3-3.6 (b, 4H); 3.5 (s, 3H); 3.7-3.8 (b, 2H); 3.8-3.9 (b, 2H); 3.9-4.2 (b, 4H); 5.4 (s, 2H); 7.1 (d, 1H); 8.3 (d, 1H); 8.5 (s, 2H); 11.7 (b, 1H); 14.5 (b, 1H)
518	1.3 (s, 9H); 1.8-2.0 (b, 2H); 2.6 (t, 2H); 2.7 (t, 2H); 3.0 (d, 3H); 3.2 (s, 2H); 3.3 (s, 3H); 3.6 (s, 2H); 3.6-3.9 (b, 5H); 5.0 (d, 2H); 6.2 (s, 1H); 6.3 (m, 2H); 7.8 (m, 2H)
519	1.4 (s, 9H); 1.9 (m, 2H); 2.6 (t, 2H); 2.7 (t, 2H); 3.0 (d, 3H); 3.2 (s, 2H); 3.3 (s, 3H); 3.7 (s, 2H); 3.6-3.9 (b, 5H); 5.0 (d, 2H); 6.1 (s, 1H); 6.3 (m, 2H); 7.6 (m, 2H)
527 히드로클로라이드	1.2-1.5 (b, 10H); 1.5-1.8 (b, 4H); 3.1 (m, 4H); 3.5 (m, 4H); 3.8-4.0 (b, 4H); 6.8 (t, 1H); 6.9 (b, 3H); 7.1 (t, 1H); 10.5 (b, 1H);
526 옥살레이트	1.3 (s, 9H); 1.9-2.1 (b, 2H); 2.7-3.0 (b, 4H); 3.4 (b, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.6 (s, 3H); 3.6-3.8 (b, 2H); 3.8 (s, 2H);

3.9–4.1 (b, 2H); 5.2 (d, 2H); 6.2 (m, 2H); 6.4 (s, 1H); 7.6

(m, 3H); 7.7 (m, 4H)

528 옥살레이트 0.9 (t, 3H); 1.3 (s, 9H); 1.4 (m, 2H); 1.6 (m, 2H); 1.9–2.2
 (b, 4H); 2.5 (m, 2H); 3.0–3.2 (b, 4H); 3.2–3.4 (b, 4H);
 3.5–3.7 (b, 2H); 3.9–4.1 (b, 2H); 6.1 (d, 1H); 6.4 (s, 1H);
 7.8 (d, 1H)

529 디히드로클로라이드 0.9 (t, 3H); 1.3 (m, 2H); 1.4 (s, 9H); 1.7 (m, 2H); 2.2 (b,
 3H); 3.0 (t, 2H); 3.2 (b, 5H); 3.5 (s, 3H); 3.5–4.2 (b, 7H);
 4.5–4.7 (b, 1H); 7.0 (d, 1H); 8.6 (s, 2H); 11.7 (b, 1H); 14.2
 (b, 1H)

530 옥살레이트 1.3 (s, 9H); 1.9–2.1 (b, 2H); 2.7–3.0 (b, 4H); 2.3–2.4 (b,
 2H); 2.6–4.1 (b, 4H); 3.9 (s, 2H); 5.2 (s, 1H); 5.3 (s, 1H);
 6.1 (d, 1H); 6.2 (m, 2H); 6.4 (s, 1H); 7.7 (m, 2H); 7.8 (d,
 1H)

531 1.3 (s, 9H); 1.9 (m, 2H); 2.6 (t, 2H); 2.7 (t, 2H); 3.2 (s,
 2H); 3.3 (s, 3H); 3.7 (s, 2H); 3.6–3.9 (b, 4H); 4.3 (s, 2H);
 5.0 (d, 2H); 6.2 (s, 1H); 6.3 (m, 2H); 7.8 (m, 2H)

533 1.3 (s, 9H); 2.1 (m, 2H); 2.7 (m, 2H); 2.9 (m, 2H); 3.3 (s,
 2H); 3.6–3.8 (b, 2H); 3.8 (s, 2H); 3.9–4.1 (b, 2H); 5.1 (s,
 1H); 5.2 (s, 1H); 6.1 (s, 1H); 6.2 (d, 1H); 6.3 (m, 2H); 7.5

(m, 2H); 7.8 (d, 1H)

532 1.3 (s, 9H); 1.9 (m, 2H); 2.6 (t, 2H); 2.7 (t, 2H); 3.2 (s, 2H); 3.3 (s, 3H); 3.7 (s, 2H); 3.6-3.6 (b, 4H); 4.3 (s, 2H); 5.0 (s, 2H); 6.1 (s, 1H); 6.3 (m, 2H); 7.6 (m, 2H)

539 히드로클로라이드 2.2-2.3 (b, 2H); 3.0-3.2 (b, 2H); 3.5-4.0 (b, 8H), 4.2 (s, 2H); 5.5 (d, 2H); 6.2 (d, 1H); 6.9-7.0 (m, 3H); 7.0 (t, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.9 (d, 1H); 10.9 (b, 1H)

540 히드로클로라이드 2.4 (b, 2H); 3.2 (b, 4H); 3.4 (s, 3H); 3.5 (m, 2H); 3.7 (b, 4H); 4.0 (s, 2H); 5.3 (d, 2H); 6.8-7.1 (m, 4H); 7.2-7.4 (m, 3H)

542 1.3 (s, 9H); 1.9 (m, 2H); 1.9-2.1 (b, 2H); 2.6 (m, 4H); 2.8 (b, 2H); 3.2 (t, 2H); 3.5-3.7 (b, 2H); 3.9-4.2 (b, 2H); 6.2 (d, 1H); 6.5 (s, 1H); 6.8 (d, 1H),

543 1.3 (s, 9H); 1.9 (m, 2H); 1.9-2.0 (b, 2H); 2.6-2.7 (b, 4H); 2.8 (b, 2H); 3.1 (t, 2H); 3.2 (s, 3H); 3.5-3.6 (b, 2H); 3.9-4.1 (b, 2H); 6.5 (s, 1H); 10.8 (b, 1H)

544 1.3 (s, 9H); 1.8-2.0 (b, 4H); 2.6 (m, 4H); 2.7-2.8 (b, 2H); 3.0 (m, 5H); 3.3 (s, 3H); 3.5-3.6 (b, 2H); 3.9-4.1 (b, 3H); 6.5 (s, 1H)

545 히드로클로라이드 1.3 (s, 9H); 2.1-2.2 (b, 3H); 2.5-2.6 (b, 1H); 3.1-3.3 (b,

6H); 3.4 (s, 3H); 3.4–3.8 (b, 4H); 4.0–4.1 (b, 1H); 4.6–4.7
 (b, 1H); 7.0 (s, 1H); 8.6 (s, 2H); 11.3 (b, 1H)
 546 1.3 (s, 9H); 1.9 (m, 2H); 2.1 (m, 2H); 2.7 (m, 4H); 2.9 (m,
 H); 3.2 (t, 2H); 3.8–3.9 (b, 2H); 3.9–4.0 (b, 2H); 6.2 (d,
 2H); 6.3 (m, 2H); 7.8 (m, 3H)
 547 1.3 (s, 9H); 1.9 (m, 4H); 2.6 (m, 4H); 2.8 (t, 2H); 3.1 (t,
 2H); 3.2 (s, 3H); 3.6–4.0 (b, 4H); 6.2 (s, 1H); 6.3 (m, 2H);
 7.8 (m, 2H); 9.2 (s, 1H)
 548 1.3 (s, 9H); 1.9 (m, 4H); 2.6 (t, 4H); 2.8 (t, 2H); 3.1 (t,
 2H); 3.3 (s, 3H); 3.5–3.9 (b, 4H); 4.1 (s, 2H); 6.2 (s, 1H);
 6.3 (m, 2H); 7.8 (m, 2H)
 549 1.4 (s, 9H); 1.9 (m, 2H); 2.0–2.1 (b, 2H); 2.7 (m, 4H); 2.9
 (m, 2H); 3.2 (t, 2H); 3.6–3.8 (b, 2H); 3.8–4.1 (b, 2H); 6.1
 (s, 1H); 6.2 (d, 1H); 6.3 (m, 2H); 7.6 (m, 2H), 7.8 (d, 1H)
 550 1.4 (s, 9H); 1.9 (m, 4H); 2.6 (m, 4H); 2.8 (b, 2H); 3.1 (t,
 2H); 3.2 (s, 3H); 3.6–4.0 (b, 4H); 6.1 (s, 1H); 6.3 (m, 2H);
 7.5 (m, 2H); 10.0 (b, 1H)
 551 1.4 (s, 9H); 1.9 (m, 4H); 2.6 (m, 4H); 2.8 (b, 2H); 3.1 (t,
 2H); 3.4 (s, 3H); 3.5–4.0 (b, 4H); 4.3 (s, 2H); 6.1 (s, 1H);
 6.3 (m, 2H); 7.5 (m, 2H)

- 552 1.3 (s, 9H); 2.1 (m, 2H); 2.8 (m, 2H); 2.9 (m, 2H); 3.3 (s, 2H); 3.8 (s, 2H); 3.9 (t, 2H); 4.1 (b, 2H); 5.1 (s, 1H); 5.2 (s, 1H); 6.2 (d, 1H); 6.5 (d, 1H); 7.8 (d, 1H); 8.2 (d, 1H)
- 553 히드로클로라이드 1.3 (s, 9H); 2.2-2.3 (b, 1H); 2.5-2.7 (b, 1H); 3.1 (s, 3H); 3.0-3.2 (b, 2H); 3.5-3.7 (b, 3H); 3.8-4.1 (m, 6H); 4.4-4.5 (b, 1H); 5.4 (d, 2H); 6.8 (d, 1H); 8.3 (d, 1H); 11.2 (b, 1H); 11.9 (s, 1H)
- 554 1.3 (s, 9H); 1.9 (m, 2H); 2.6 (t, 2H); 2.7 (t, 2H); 3.2 (s, 2H); 3.4 (s, 3H); 3.7 (s, 2H); 3.8 (m, 4H); 4.4 (s, 2H); 5.0 (s, 2H); 6.5 (d, 1H); 8.2 (d, 1H)
- 555 1.3 (s, 18H); 2.1 (m, 2H); 2.8 (t, 2H); 3.0 (t, 2H); 3.3 (s, 2H), 3.8 (s, 2H); 3.9 (t, 2H); 4.1 (t, 2H); 5.1 (s, 1H); 5.2 (s, 1H); 6.2 (d, 1H); 6.5 (s, 1H); 7.8 (d, 1H)
- 556 1.3 (s, 18H); 1.9 (m, 2H); 2.6 (t, 2H); 2.7 (t, 2H); 3.2 (s, 2H); 3.4(s, 3H); 3.6 (s, 2H); 3.9 (m, 4H); 4.2 (s, 2H); 5.0 (s, 2H); 6.5 (s, 1H)
- 557 히드로클로라이드 1.3 (d, 6H); 2.2 (b, 1H); 2.6 (b, 1H); 3.0 (b, 4H); 3.4 (s, 3H); 3.5-3.7 (b, 4H); 3.8 (s, 2H); 4.1 (s, 2H); 5.4 (s, 2H); 6.8 (t, 1H); 6.9 (s, 1H); 8.5 (b, 2H); 11.6 (b, 1H);
- 559 히드로클로라이드 1.2 (d, 6H); 2.1 (b, 4H); 3.0-3.2 (b, 8H); 3.5-4.2 (b, 4H);

6.1 (d, 1H); 6.8 (t, 1H), 6.9 (b, 1H); 7.8 (d, 1H); 11.3 (b,

1H);

561 1.3 (s, 18H); 1.9 (m, 2H); 2.0 (m, 2H); 2.7 (t, 2H); 2.8 (t,

2H); 3.0 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 3.9 (t, 2H); 4.0 (t, 2H); 6.1

(d, 1H); 6.5 (s, 1H); 7.8 (d, 1H)

562 1.3 (s, 18H); 1.9 (m, 4H); 2.6 (m, 4H); 2.8 (t, 2H); 3.0 (t,

2H); 3.4 (s, 3H); 3.8 (t, 2H); 3.9 (t, 2H); 4.3 (s, 2H); 6.5

(s, 1H)

564 옥살레이트 1.3 (s, 9H); 2.0 (b, 2H); 2.2 (b, 2H); 3.1–3.4 (b, 8H); 3.3

(b, 2H); 3.8 (s, 3H); 4.0 (b, 2H); 6.1 (d, 2H); 6.9 (s, 1H);

7.0 (d, 1H); 7.8 (d, 1H); 8.1 (d, 1H);

563 옥살레이트 1.3 (s, 9H); 1.9 (b, 2H); 2.2 (b, 2H); 2.9 (t, 2H); 3.1 (t,

2H); 3.3 (b, 4H); 3.4 (s, 3H); 3.7 (b, 2H); 3.8 (s, 3H); 4.0

(b, 2H); 5.3 (b, 2H); 6.8 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 8.0 (d, 1H);

566	1.4 (s, 9H); 1.9 (b, 2H); 2.5 (b, 2H); 2.8 (b, 2H); 3.2 (s, 2H); 3.3 (s, 3H); 3.6 (s, 2H); 3.6-3.8 (b, 4H); 3.8 (s, 3H); 4.8 (b, 2H); 5.0 (s, 2H); 6.5 (s, 1H); 7.0 (d, 1H); 8.0 (d, 1H);
567 옥살레이트	2.0 (b, 2H); 2.8 (b, 2H); 3.0 (b, 2H); 3.3 (s, 3H); 3.4 (s, 2H); 3.6 (b, 4H); 3.8 (b, 2H); 5.1 (s, 2H); 5.5 (b, 2H); 7.0 (m, 2H); 7.7 (t, 1H);
568 옥살레이트	2.0 (b, 2H); 2.2 (b, 2H); 3.0 (t, 2H); 3.1 (m, 2H); 3.2 (b, 4H); 3.4 (s, 3H); 3.6 (m, 2H); 3.9 (b, 2H); 6.7 (b, 2H); 7.0 (t, 2H); 7.7 (t, 1H);
569 옥살레이트	2.0-2.2 (b, 4H); 3.0-3.4 (m, 8H); 3.5 (m, 2H); 3.9 (b, 2H); 6.1 (d, 1H); 6.5 (b, 2H); 7.0 (t, 2H); 7.7 (t, 1H); 7.8 (d, 1H);
570 히드로클로라이드	1.3 (s, 9H); 2.0-2.2 (b, 3H); 2.3-2.4 (b, 1H); 3.2 (m, 6H); 3.4-4.0 (b, 5H); 4.3-4.5 (b, 1H); 6.2 (d, 1H); 6.8 (d, 1H); 7.9 (d, 1H); 8.3 (d, 1H); 10.8 (b, 1H)
571 히드로클로라이드	1.3 (s, 9H); 2.0-2.2 (b, 3H); 2.3-2.4 (b, 1H); 3.1 (s, 3H); 3.0-3.2 (m, 6H); 3.4-4.0 (b, 5H); 4.3-4.5 (b, 1H); 6.8 (d, 1H); 8.3 (d, 1H); 10.9 (b, 1H); 11.9 (s, 1H)
572	1.3 (s, 9H); 1.9-2.0 (m, 4H); 2.6 (m, 4H); 2.8 (t, 2H); 3.0 (t, 2H); 3.4 (s, 3H); 3.8 (t, 2H); 3.9 (b, 2H); 4.6 (b, 2H); 6.5 (d, 1H); 8.2 (d, 1H)

(57) 청구의 범위

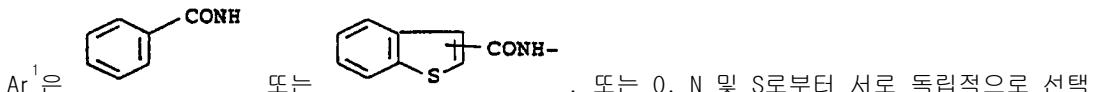
청구항 1

하기 화학식 (1)의 화합물 및 생리학적으로 허용가능한 산과의 그의 염.

<화학식 (1)>



상기 식 중에서,



R¹은 H, 또는 OH, OC₁-C₆-알킬, 페닐 또는 할로겐으로 치환되거나 비치환된 C₁-C₆-알킬이고;

R²는 R¹에 대해 언급한 의미를 가지거나, COR¹ 또는 CO₂R¹이고;

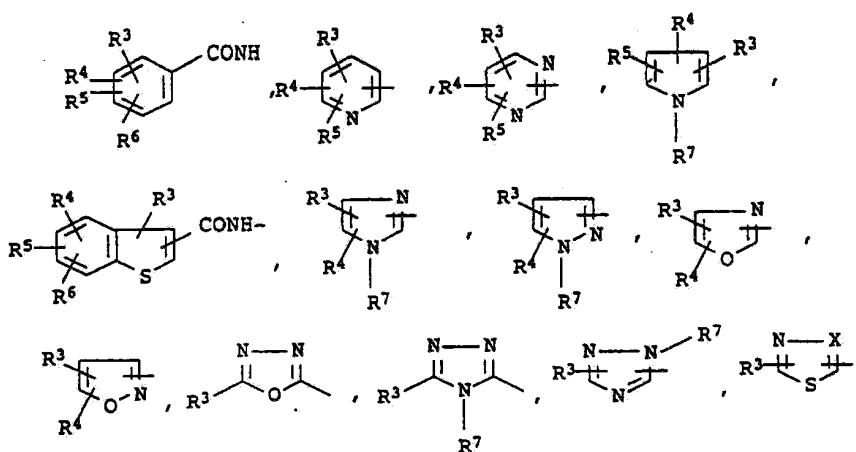
A는 Ar¹이 C₆H₅CONH인 경우에는 C₃-C₁₅-알킬렌기이거나, Ar¹이 5- 또는 6-원 헤테로방향족 고리인 경우에는 0, S, NR¹ (여기서, R¹은 상기 정의한 바와 같음), 이중 결합 및 삼중 결합으로부터 선택된 1개 이상의 Z기를 포함하는 C₃-C₁₅-알킬렌기 또는 C₄-C₁₅-알킬렌기이고;

B는 1,4번 또는 1,5번 위치에 1개 또는 2개의 질소 헤테로원자를 갖는 7- 또는 8-원포화 고리로서, 상기 고리의 1번 위치에 A기가 그리고 4번 또는 5번 위치에 Ar²기가 결합되며, 3번 또는 4번 위치에 이중 결합을 추가로 가질 수 있고;

Ar²는 페닐, 피리딜, 피리미디닐 또는 트리아지닐로서, 이 때 Ar²는 OR¹, C₁-C₆-알킬, C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₁-C₈-알콕시알킬, C₁-C₈-할로알킬, 할로겐, CN, CO₂R¹, NO₂, SO₂R¹, NR¹R², SO₂NR¹R², SR¹, 5- 또는 6-원 카르보시클릭, 방향족 또는 비방향족 고리 및 0, S 및 N으로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 방향족 또는 비방향족 고리 (여기서, 상기 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리는 C₁-C₈-알킬, 페닐, 할로겐, OC₁-C₈-알킬, OH, NO₂ 또는 CF₃으로 치환되거나 비치환됨)으로부터 서로 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환체를 가질 수 있고, Ar²는 상기 언급한 유형의 카르보시클릭 고리에 융합될 수 있으며, Ar²가 2개의 히드록실기로 치환된 피리미디닐기일 수는 없다.

청구항 2

제1항에 있어서, Ar¹이 하기 식으로 나타내어지는 화학식 (I)의 화합물.



상기 식 중에서,

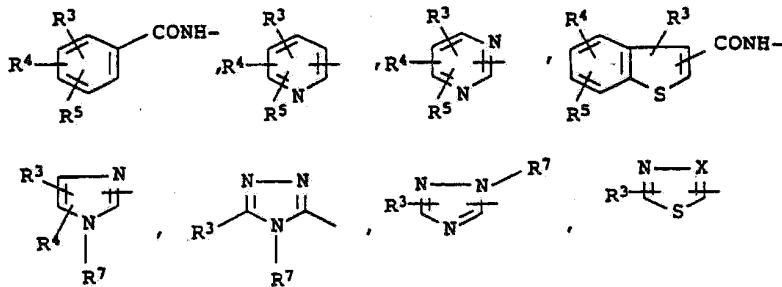
R³ 내지 R⁶은 서로 독립적으로 H 또는 청구항 1에서 Ar¹기에 대해 언급한 치환체이고;

R⁷은 청구항 1에서 R²로 언급한 의미를 가지거나, C₃-C₆-시클로알킬이고;

X는 N 또는 CH이다.

청구항 3

제1항에 있어서, Ar¹이 하기 식으로 나타내어지는 화학식 (1)의 화합물.

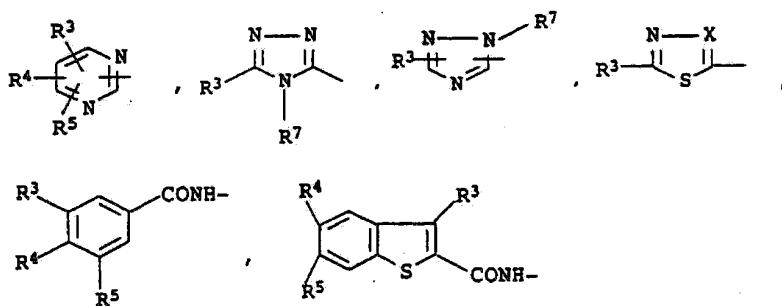


상기 식 중에서,

R^3 내지 R^5 , R^7 및 X 는 청구항 2에서 언급한 의미를 갖는다.

청구항 4

제3항에 있어서, Ar^1O 하기 식으로 나타내어지는 화학식 (1)의 화합물.



상기 식 중에서,

R^3 내지 R^5 , R^7 및 X 는 청구항 2에서 언급한 의미를 갖는다.

청구항 5

제4항에 있어서,

R^3 , R^4 및 R^5 가 서로 독립적으로 H, OR¹, C₁-C₆-알킬, NR¹R², 할로겐, 페녹시, CN; 또는 C₁-C₆-알킬, 아실 또는 할로겐으로 치환되거나 비치환된 페닐; 또는 COOR¹이고;

R^1 및 R^2 가 서로 독립적으로 H, C_1-C_8 -알킬 또는 벤질이고;

R^7 이 H , C_1-C_8 -알킬 또는 C_3-C_6 -시클로알킬이고;

X가 N 또는 CH

인 환학식 (1)의 환학물

첨구학 6

제5항에 있어서,

R^3 내지 R^6 이 H, C_1-C_6 -알킬, OR^1 , NR^1R^2 ; C_1-C_6 -알킬, 아실 또는 할로겐으로 치환되거나 비치환된 페닐; 및 할로겐으로부터 서로 독립적으로 선택되고,

B^1 및 B^2 가 삼기 언급한 의미를 갖고.

R^7 이 H 또는 C_1-C_8 -알킬이고.

$x \in N$

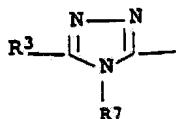
인 화학식 (1)의 화합물.

첨구항 7

제6항에 있어서, Ar^1 이 OH , $\text{OC}_1\text{C}_8\text{-알킬}$ 또는 0번질로 치환되거나 비치환된 피리미디닐인 환합물.

청구항 8

제6항에 있어서, Ar^1 이 하기 식으로 나타내어지는 화합물.



상기 식 중에서,

R^3 은 NR^1R^2 (여기서, R^1 및 R^2 는 청구항 5에서 언급한 의미를 가짐)이고,

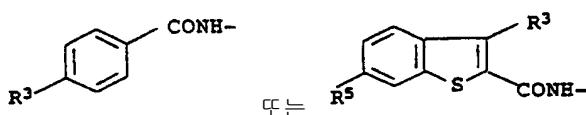
R^7 은 H 또는 C_1-C_8 -알킬이다.

청구항 9

제6항에 있어서, Ar^1 이 NR^1R^2 (여기서, R^1 및 R^2 는 청구항 5에서 언급한 의미를 가짐)으로 치환되거나 비치환된 티아디아졸인 화합물.

청구항 10

제6항에 있어서, Ar^1 이 하기 식으로 나타내어지는 화합물.



상기 식 중에서,

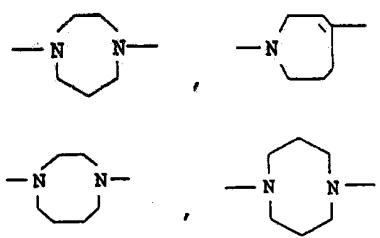
R^3 내지 R^5 은 서로 독립적으로 H 또는 할로겐, C_1-C_8 -알킬 또는 페닐이다.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, A가 $-Z-C_3-C_6$ -알킬렌, 특히 $-Z-CH_2CH_2CH_2-$, $-Z-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-Z-CH_2CH=CHCH_2-$, $-Z-CH_2C(CH_3)=CHCH_2-$, $-Z-CH_2C(=CH_2)CH_2-$, $-Z-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 또는 직쇄 $-Z-C_7-C_{10}$ -알킬렌기 (여기서, Z는 Ar^1 에 결합되며, CH₂, O 또는 S임)인 화학식 (1)의 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, B가



인 화학식(1)의 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Ar^2 가 C_1-C_6 -알킬, C_2-C_6 -알카닐, 할로겐, CN, C_1-C_8 -할로알킬, OC_1-C_8 -알킬, NO₂, 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티에닐, 시클로펜틸 및 시클로헥실로부터 서로 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체를 가질 수 있는 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐인 화학식 (1)의 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, 치환체가 C_1-C_6 -알킬, NO₂ 및 C_1-C_8 -할로알킬, 특히 CF₃, CHF₂ 및 CF₂Cl로부터 서로 독립적으로 선택되는 것인 화학식 (1)의 화합물.

요약

본 발명은 도파민 D₃ 수용체에 대해 높은 친화력을 가지고, 그에따라 도파민 D₃ 리간드에 반응하는 질환을 치료하는데 사용할 수 있는 하기 화학식 (1)의 아자- 및 디아자시클로헥산 및 -시클로옥탄 화합물을 제공한다.

<화학식 (1)>



상기 식 중에서,

Ar^1 , A, B 및 Ar^2 는 본 명세서에서 언급한 의미를 갖는다.