



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년07월10일
(11) 등록번호 10-1756495
(24) 등록일자 2017년07월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)
C07D 473/16 (2006.01) C07D 473/18 (2006.01)
C07D 473/32 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7024562
(22) 출원일자(국제) 2011년03월11일
심사청구일자 2016년02월02일
(85) 번역문제출일자 2012년09월20일
(65) 공개번호 10-2013-0016234
(43) 공개일자 2013년02월14일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2011/056497
(87) 국제공개번호 WO 2011/111875
국제공개일자 2011년09월15일
- (30) 우선권주장
JP-P-2010-054177 2010년03월11일 일본(JP)
JP-P-2010-285844 2010년12월22일 일본(JP)
- (56) 선행기술조사문헌
US3133061 A
JP소화51076281 A
JP소화08502474 A
- (73) 특허권자
다이닛본 스미토모 세이야꾸 가부시끼가이샤
일본 오사카후 오사카시 주오쿠 도쇼마찌 2쵸메 6방 8고
- (72) 발명자
마루야마 메구미
일본 오사카후 오사카시 주오쿠 도쇼마찌 2쵸메 6방 8고 다이닛본 스미토모 세이야꾸 가부시끼가이샤 나이
기노무라 나오야
일본 오사카후 스이타시 에노키쵸 33방 94고 다이닛본 스미토모 세이야꾸 가부시끼가이샤 나이
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인코리아나

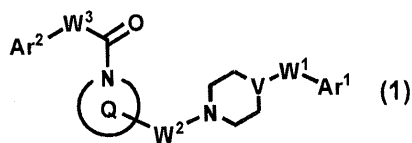
전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 박수진

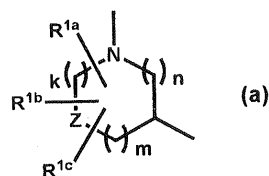
(54) 발명의 명칭 N-아실 시클릭 아민 유도체 또는 이의 의약상 허용되는 염

(57) 요약

본 발명은 정신분열증에서의 양성 증상, 음성 증상 및 인지 기능장애에 높은 유효성을 발휘하고, 종래의 부작용 리스크를 경감할 뿐 아니라, 정신분열증 이외의 인지 기능장애를 수반하는 중추 신경 질환에 대해서도 현저한 효과를 가지는 화합물을 제공한다. 하기 식 (1)의 N-아실 시클릭 아민 유도체 또는 이의 의약상 허용되는 염이 제공된다:



[식 중, Ar¹ 및 Ar²는 아릴 또는 헤테로아릴이고; V는 질소 또는 CR³이며; W¹은 단일 결합, -C(O)- 등이고; W²는 C₁₋₃ 알킬렌이며; W³은 단일 결합, 메틸렌, -NH-, -CR⁴=CR⁵- 등이고; 고리 Q는 하기 식 (a)



(식 중, n은 0 또는 1이며; m은 0 내지 2이고; k는 1 내지 3이며; Z는 단일 결합, 메틸렌, 산소 등이고; R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 동일 또는 상이하며, 수소, 히드록실, 할로젠, 시아노, C₁₋₆ 알킬 등이다)

의 기이다].

(72) 발명자

노지마 사토시

일본 오사카후 오사카시 고노하나쿠 가스가테나카
3쵸메 1방 98고 다이닛본 스미토모 세이야꾸 가부
시끼가이샤 나이

다카무라 마사히로

일본 오사카후 오사카시 쥬오쿠 도쇼마치 2쵸메 6
방 8고 다이닛본 스미토모 세이야꾸 가부시끼가이
샤 나이

가키구치 게이스케

일본 오사카후 오사카시 고노하나쿠 가스가테나카
3쵸메 1방 98고 다이닛본 스미토모 세이야꾸 가부
시끼가이샤 나이

다타미다니 히로토

일본 오사카후 스이타시 에노키쵸 33방 94고 다이
닛본 스미토모 세이야꾸 가부시끼가이샤 나이

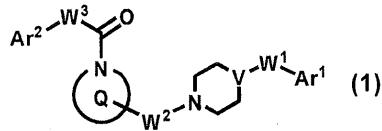
명세서

청구범위

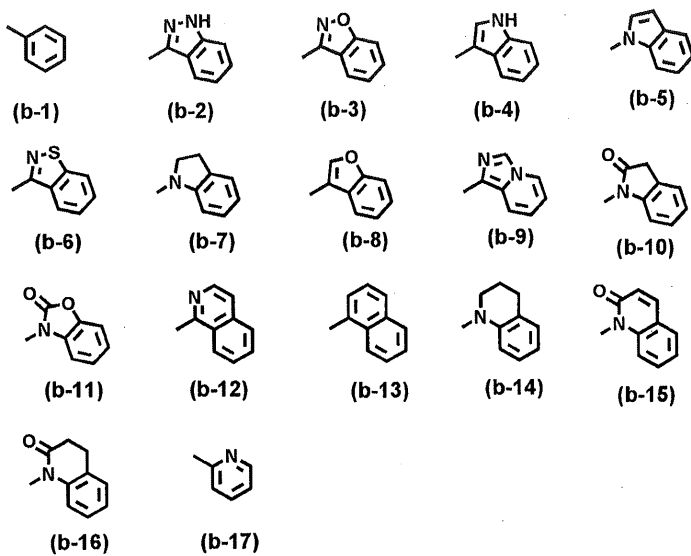
청구항 1

하기 식 (1) 의 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염:

[화학식 1]

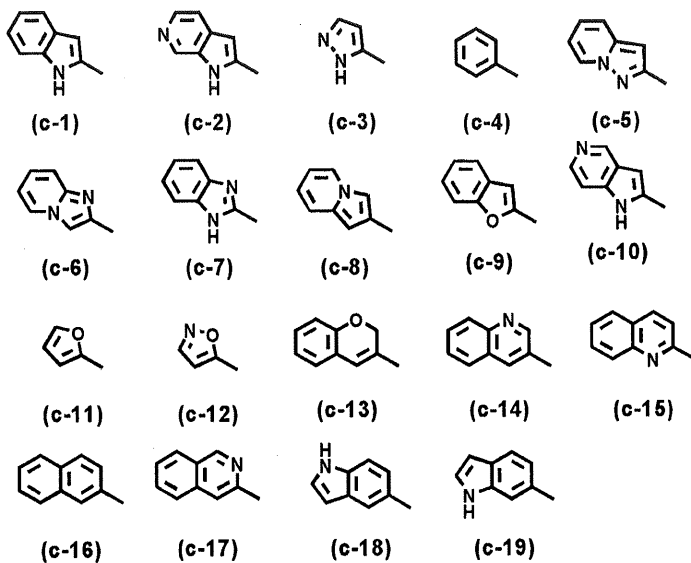


[식 중, Ar¹ 이 하기 식 (b-1) 내지 (b-17) 의 기 중 어느 하나이고:



(식 (b-1) 내지 (b-17) 의 기의 탄소 원자는 할로젠, 히드록실, 시아노, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다);

Ar² 가 하기 식 (c-1) 내지 (c-19) 의 기 중 어느 하나이고:



(식 (c-1) 내지 (c-19) 의 기의 탄소 원자는 히드록실, 할로젠, 시아노, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, 페닐, 피리딜, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, C₁₋₆ 알콕시카르보닐아미노, C₁₋₆ 알킬카르보닐, C₁₋₆ 알킬술포닐 및 벤젠술포닐로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, C₁₋₆ 알콕시카르보닐아미노, C₁₋₆ 알킬카르보닐 및 C₁₋₆ 알킬술포닐은 할로젠, 시아노, 히드록실 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환될 수 있고, 여기서, 페닐, 피리딜 및 벤젠술포닐은 할로젠, 시아노, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환될 수 있고,

식 (c-1) 내지 (c-19) 의 기의 NH 는 C₁₋₆ 알킬, 페닐, 피리딜 및 테트라히드로피라닐로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서, C₁₋₆ 알킬 및 테트라히드로피라닐은 할로젠, 시아노, 히드록실 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환될 수 있고, 여기서, 페닐 및 피리딜은 할로젠, 시아노, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환될 수 있다);

V 는 CR³ (식 중, R³ 은 수소) 이며;

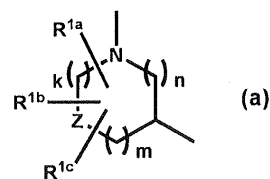
W¹ 은 단일 결합 또는 -C(O)- 이고;

W² 는 에틸렌이고;

W³ 은 단일 결합 또는 -CR⁴=CR⁵- (식 중, R⁴ 및 R⁵ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C₁₋₆ 알킬이다) 이며;

고리 Q 는 하기 식 (a) 의 기이다:

[화학식 2]



(식 중, n 은 0 이고;

m 은 0, 1 또는 2 이며;

k 는 1, 2 또는 3 이고;

Z 는 단일 결합, 메틸렌 또는 산소이며;

R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 동일 또는 상이하고, 수소, 히드록실, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 페닐, 피리딜, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, C₁₋₆ 알콕시카르보닐아미노, 또는 C₁₋₆ 알킬술포닐아미노이며, 여기서, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, C₁₋₆ 알콕시카르보닐아미노 및 C₁₋₆ 알킬술포닐아미노는 할로젠, 시아노, 히드록실 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 페닐 및 피리딜은 할로젠, 시아노, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환될 수 있다)].

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

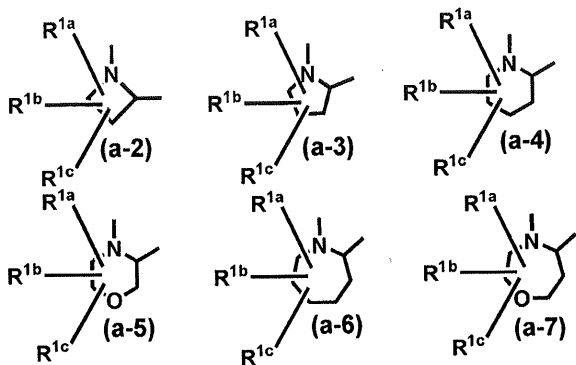
청구항 6

삭제

청구항 7

제 1 항에 있어서, 고리 Q 가 하기 식 (a-2) 내지 (a-7) 의 고리 중 어느 하나인 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염:

[화학식 7]

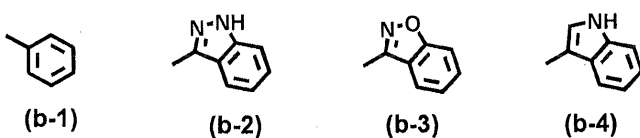


(식 중, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c} 는 제 1 항에서 정의한 바와 동일한 의미를 가진다).

청구항 8

제 1 항에 있어서, Ar¹ 이 하기 식 (b-1) 내지 (b-4) 의 기 중 어느 하나인 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염:

[화학식 8]

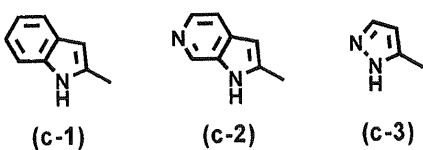


(식 중, 상기 식의 기의 탄소 원자는 할로젠, 히드록실, 시아노, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다).

청구항 9

제 1 항에 있어서, Ar² 가 하기 식 (c-1) 내지 (c-3) 의 기 중 어느 하나인 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염:

[화학식 9]



(식 중, 상기 식의 기의 탄소 원자 및 NH 는 각각 제 1 항에서 정의한 치환기로 임의로 치환될 수 있다).

청구항 10

제 1 항에 있어서, 고리 Q 가 제 7 항의 식 (a-3) 의 기인 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염.

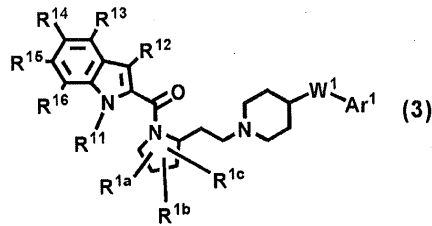
청구항 11

제 1 항에 있어서, W³ 이 단일 결합인 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염.

청구항 12

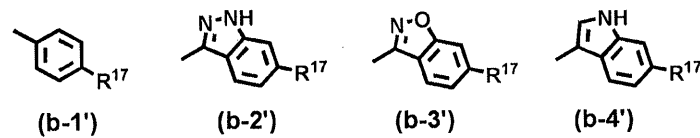
제 1 항에 있어서, 하기 식 (3) 으로 표시되는 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염:

[화학식 10]



[식 중, Ar¹ 은 하기 식 (b-1'), (b-2'), (b-3') 또는 (b-4') 의 기 중 어느 하나이고:

[화학식 11]



(식 중, R¹⁷ 은 수소 또는 할로젠이다);

W¹, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c} 는 제 1 항에서 정의한 바와 동일한 의미를 가지고;

R¹¹ 은 수소, C₁₋₆ 알킬, 페닐, 피리딜 및 테트라히드로피라닐로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₆ 알킬 및 테트라히드로 피라닐은 할로젠, 시아노, 히드록실 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 페닐 및 피리딜은 할로젠, 시아노, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환될 수 있고;

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶ 은 수소, 히드록실, 할로젠, 시아노, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, 페닐, 피리딜, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, C₁₋₆ 알콕시카르보닐아미노, C₁₋₆ 알킬카르보닐, C₁₋₆ 알킬술포닐 및 벤젠술포닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, C₁₋₆ 알콕시카르보닐아미노, C₁₋₆ 알킬카르보닐 및 C₁₋₆ 알킬술포닐은 할로젠, 시아노, 히드록실 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환될 수 있고, 여기서, 페닐, 피리딜 및 벤젠술포닐은 할로젠, 시아노, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환될 수 있다].

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

제 1 항에 있어서, 하기로 이루어진 군에서 선택되는 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염:

(S)-(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)(6-메틸-1H-인돌-2-일)메타논;

(S)-(6-플루오로-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메타논;

(S)-(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)(6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-2-일)메타논;

(S)-(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)(6-이소프로필-1H-인돌-2-일)메타논;

(S)-(5-플루오로-4-메톡시-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메타논;

(S)-(3,6-디플루오로-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메타논;

(S)-(3-플루오로-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메타논;

(S)-(3-플루오로-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메타논;

((2S,5S)-2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)-5-메틸피롤리딘-1-일)(6-메틸-1H-인돌-2-일)메타논;

((2S,5S)-2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)-5-메틸피롤리딘-1-일)(6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-2-일)메타논;

((2S,5S)-2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)-5-메틸피롤리딘-1-일)(6-(트리플루오로메틸티오)-1H-인돌-2-일)메타논;

(S)-(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)(1-메틸-1H-인돌-5-일)메타논 및

(S)-(2-(2-(4-(6-플루오로벤조[d]이속사졸-3-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)(3-페닐-1H-피라졸-5-일)메타논.

청구항 16

(S)-(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)(6-메틸-1H-인돌-2-일)메타논.

청구항 17

(S)-(6-플루오로-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메타논.

청구항 18

(S)-(5-플루오로-4-메톡시-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메타논.

청구항 19

(S)-(3,6-디플루오로-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메타논.

청구항 20

(S)-(3-플루오로-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메타논.

청구항 21

(S)-(3-플루오로-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메타논 염산염.

청구항 22

제 1 항, 제 7 항 내지 제 12 항, 및 제 15 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염을 포함하는 정신분열증 및 우울병으로부터 선택되는 하나 이상의 질병 치료제.

청구항 23

제 22 항에 있어서, 우울병이 주우울병 또는 기분장애인, 치료제.

청구항 24

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 N-아실 시클릭 아민 유도체 또는 이의 의약상 허용되는 염에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 특히 정신분열증, 조울병, 조병, 주우울병, 기분 장애, 불안 장애, 섭식 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애를 포함한 정신 질환의 치료제로서 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 간질, 약물 의존증, 약물 남용, 2형 당뇨병, 비만증의 치료제로서도 유용하다.

배경 기술

[0002] 항정신성 작용을 갖는 N-아실 시클릭 아민 유도체로서는, 특허 문헌 1, 특허 문헌 2, 특허 문헌 3 및 특허 문헌 4 에 개시된 화합물이 알려져 있다. 그러나, 이들 화합물은 본 발명의 유도체와는 상이한 화학 구조를 가진다.

[0003] 정신분열증은 양성 증상 (예, 환각, 망상), 음성 증상 (예, 무관심, 사회적 위축) 및 인지 기능장애 (예, 작업 기억, 주의 기능 및 각성, 언어 기억, 시각 학습 및 기억, 운동 속도, 실행 기능 및 과제 해결 능력, 사회인지 능력 등의 장애) 를 주 증상으로서 가지는 정신 질환이다.

[0004] 할로페리돌과 같은 제 1 세대 정신분열증 치료제는 양성 증상에 대해서 높은 치료 작용을 발휘하는 반면, 음성 증상 및 인지 기능장애에 대해서는 충분한 효과를 갖지 않는다. 또한, 상기 치료제는 종종 추체외로 증상, 고프로락틴혈증 및 과잉진정을 포함한 부작용을 유발한다는 것이 알려져 있다. 한편, 현재의 약물 치료의 중심인 제 2 세대 정신분열증 치료제 (예, 올란자핀, 리스페리돈) 는 양성 증상을 개선할 뿐 아니라, 음성 증상에도 효과를 가지며, 상기 치료제는 추체외로계 부작용의 발현 리스크가 적다고 언급되고 있다. 그러나, 제 2 세대 정신분열증 치료제조차도 음성 증상 및 인지 기능장애에 충분한 치료 효과를 가진다고는 말하여지지 않는다. 또한, 제 2 세대 정신분열증 치료제에서는 체중 증가, 당 대사 이상을 포함한 새로운 부작용도 문제가 되고 있다 [비특허 문헌 1 내지 2].

[0005] 이와 같이, 종래의 정신분열증 치료제가 충분한 치료 효과를 갖지 않는 음성 증상 및 인지 기능장애에 높은 유효성을 발휘하며, 종래의 정신분열증 치료제에서의 부작용 리스크를 경감시키는 화합물은 상기 분야에서의 채워지지 않은 욕구를 만족하는 약제인 것으로 기대된다. 또한, 인지 기능의 개선에 높은 효과를 갖는 화합물은 정신분열증의 인지 기능장애 뿐만 아니라, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병을 포함한, 유사한 인지 기능장애를 수반하는 중추 신경 질환의 치료에도 효과적이다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0006] (특허문헌 0001) [특허문헌 1] W096/023787 호 공보
- (특허문헌 0002) [특허문헌 2] W099/019325 호 공보
- (특허문헌 0003) [특허문헌 3] W02002/085890 호 공보
- (특허문헌 0004) [특허문헌 4] W02007/061741 호 공보

비특허문헌

- [0007] (비특허문헌 0001) [비특허문헌 1] S. Leucht et al., The Lancet, 2009, Vol 373, p 31-41

(비특허문헌 0002) [비특허문헌 2] O. Agid et al., Expert Opinion on Emerging Drugs, 2008, Vol. 13(3), p 479-495

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명이 해결해야 할 과제는 정신분열증에서의 양성 증상, 음성 증상 및 인지 기능장애에 높은 유효성을 가져, 종래의 정신분열증 치료제의 부작용 리스크를 경감할 뿐 아니라, 정신분열증 이외의 인지 기능장애를 수반하는 중추 신경 질환에 대해서도 유리한 효과를 발휘하는 신규 화합물을 제공하는 것이다.

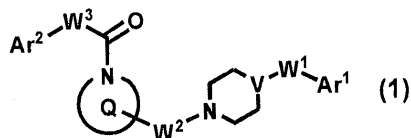
과제의 해결 수단

[0009] 본 발명의 발명자들은 예의 검토를 함으로써, 하기 식 (1) 의 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염 (이하, 본 발명의 화합물이라고도 한다) 이 목적으로 하는 약리 작용을 가지는 것을 발견하고, 본 발명을 완성시켰다.

[0010] 구체적으로는, 본 발명은 다음과 같다.

[0011] 항목 1: 하기 식 (1) 의 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염:

[0012] [화학식 1]



[0013]

[0014] [식 중, Ar¹ 및 Ar² 는 각각 독립적으로 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴 또는 임의로 치환되는 헤테로아릴이고;

[0015] V 는 질소 또는 CR³ (식 중, R³ 은 수소, 히드록실, 할로젠, 시아노 또는 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬이다) 이며;

[0016] V 가 질소인 경우, W¹ 은 단일 결합 또는 -C(O)- 이고,

[0017] V 가 CR³ 인 경우, W¹ 은 단일 결합, 산소, 황, -C(O)- 또는 -NR²- (식 중, R² 는 수소 또는 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬이다) 이며,

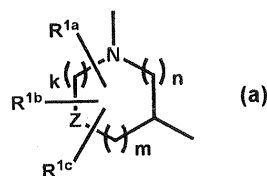
[0018] V 가 질소인 경우의 피페라진 고리 및 V 가 CR³ 인 경우의 피페리딘 고리는 각각 독립적으로 임의의 치환기 위치에서, 히드록실, 할로젠, 시아노, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있고;

[0019] W² 는 임의로 치환되는 C₁₋₃ 알킬렌이며;

[0020] W³ 은 단일 결합, 산소, 황, -NH-, 임의로 치환되는 메틸렌, 임의로 치환되는 에틸렌 또는 -CR⁴=CR⁵- (식 중, R⁴ 및 R⁵ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬이다) 이고;

[0021] 고리 Q 는 하기 식 (a) 의 기이다:

[0022] [화학식 2]



[0023]

[0024] (식 중, n 은 0 또는 1 이며;
 [0025] m 은 0, 1 또는 2 이고;
 [0026] k 는 1, 2 또는 3 이며;
 [0027] Z 는 단일 결합, 메틸렌, 산소, 황, -S(O)-, -S(O)₂- 또는 -NR²¹- (식 중, R²¹ 은 수소 또는 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬이다) 이고;

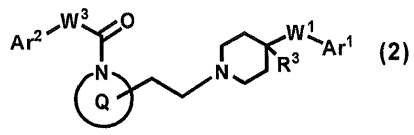
[0028] R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 동일 또는 상이하며, 수소, 히드록실, 할로젠, 시아노, 카르복실, 임의로 치환되는 아미노, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 C₇₋₁₄ 아르알킬, 임의로 치환되는 헤테로아릴-C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴, 임의로 치환되는 헤테로아릴, 임의로 치환되는 포화 헤테로사이클, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알콕시, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴옥시, 임의로 치환되는 헤테로아릴옥시, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 옥시, 임의로 치환되는 C₇₋₁₄ 아르알킬옥시, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬카르보닐아미노, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴카르보닐아미노, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 카르보닐아미노, 임의로 치환되는 헤테로아릴카르보닐아미노, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬카르보닐옥시, 임의로 치환되는 아미노카르보닐옥시, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시카르보닐아미노, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알콕시카르보닐아미노, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 옥시카르보닐아미노, 임의로 치환되는 아미노카르보닐아미노, 임의로 치환되는 아미노술포닐아미노, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬술포닐아미노, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬술포닐아미노, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴술포닐아미노, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 술포닐아미노 또는 임의로 치환되는 헤테로아릴술포닐아미노이고,

[0029] 대안적으로는, R^{1a} 및 R^{1b} 가 연결되어, 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 C₃₋₇ 시클로알킬 고리 또는 포화 헤테로사이클 (상기 C₃₋₇ 시클로알킬 고리 및 포화 헤테로사이클은 히드록실, 할로젠, 시아노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₆₋₁₀ 아릴, 헤테로아릴 및 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 을 형성할 수 있다).

[0030] 항목 2: 항목 1 또는 30 에 있어서, W² 가 에틸렌이고; n 이 0 인 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염.

[0031] 항목 3: 항목 1, 2 또는 30 중 어느 하나에 있어서, 하기 식 (2) 로 표시되는 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염:

[0032] [화학식 3]



[0033] [식 중, Ar¹ 및 Ar² 는 각각 독립적으로 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴 또는 임의로 치환되는 헤테로아릴이고;

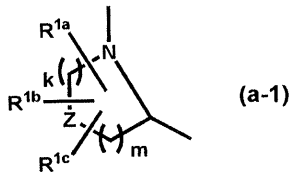
[0035] W¹ 은 단일 결합 또는 -C(O)- 이며;

[0036] W³ 은 단일 결합, 임의로 치환되는 메틸렌, 임의로 치환되는 에틸렌 또는 -CR⁴=CR⁵- (식 중, R⁴ 및 R⁵ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬이다) 이고;

[0037] R³ 은 수소, 히드록실, 할로젠 또는 시아노이며;

[0038] 고리 Q 는 하기 식 (a-1) 의 기이다:

[0039] [화학식 4]



[0040]

[0041] (식 중, m 은 0, 1 또는 2 이고;

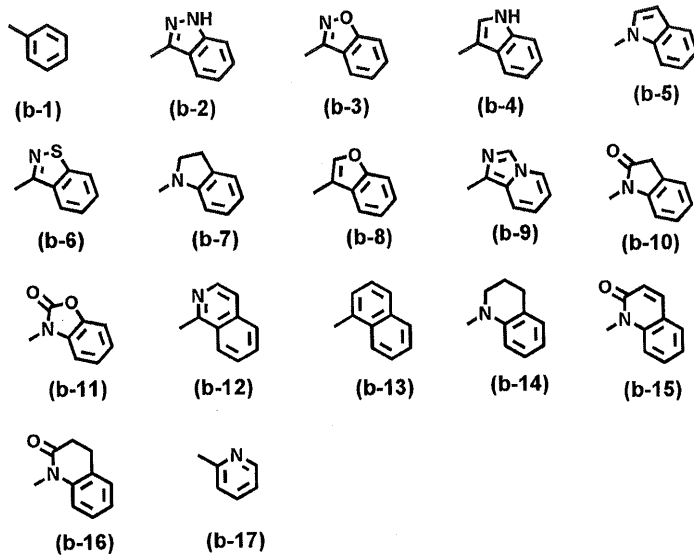
[0042] k 는 1, 2 또는 3 이며;

[0043] Z 는 단일 결합, 메틸렌, 산소 또는 $-NR^{21}$ - (식 중, R^{21} 은 수소 또는 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬이다) 이고;

[0044] R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 항목 1 에서 정의한 바와 동일한 의미를 가진다)].

[0045] 항목 4: 항목 1 내지 3 및 30 중 어느 하나에 있어서, Ar^1 이 하기 식 (b-1) 내지 (b-17) 의 기 중 어느 하나인 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염:

[0046] [화학식 5]

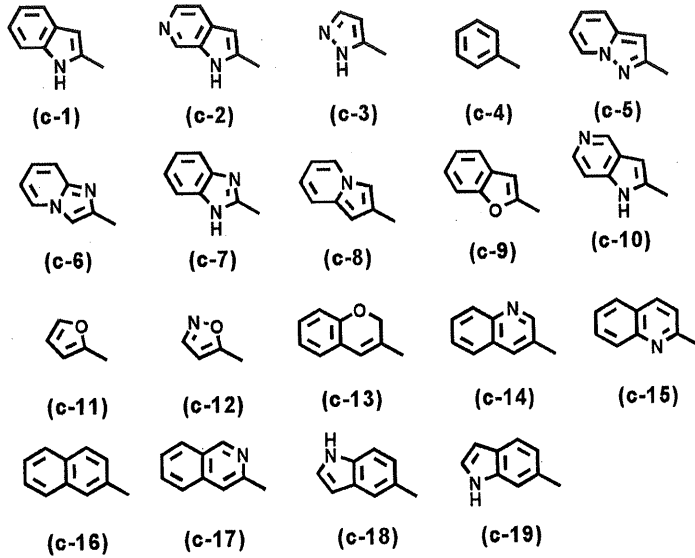


[0047]

[0048] (식 중, 식 (b-1) 내지 (b-17) 의 기의 탄소 원자는 할로젠, 히드록실, 시아노, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다).

[0049] 항목 5: 항목 1 내지 4 및 30 중 어느 하나에 있어서, Ar^2 가 하기 식 (c-1) 내지 (c-19) 의 기 중 어느 하나인 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염:

[0050] [화학식 6]



[0051]

[0052]

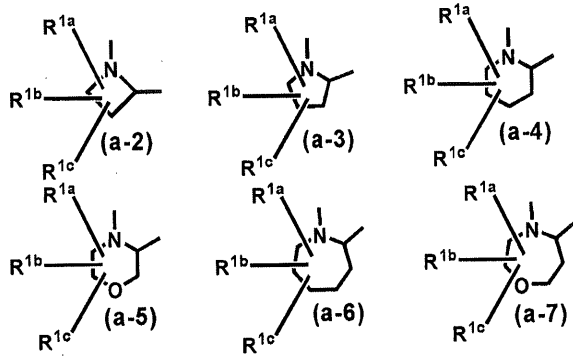
(식 중, 식 (c-1) 내지 (c-19) 의 기의 탄소 원자는 히드록실, 할로젠, 시아노, 카르복실, 임의로 치환되는 아미노, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 C₇₋₁₄ 아르알킬, 임의로 치환되는 헤테로아릴-C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴, 임의로 치환되는 헤테로아릴, 임의로 치환되는 포화 헤테로사이클, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬티오, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알콕시, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴옥시, 임의로 치환되는 헤테로아릴옥시, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 옥시, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬 카르보닐아미노, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬카르보닐아미노, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴카르보닐아미노, 임의로 치환되는 헤테로아릴카르보닐아미노, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 카르보닐아미노, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시카르보닐아미노, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알콕시카르보닐아미노, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 옥시카르보닐아미노, 임의로 치환되는 아미노카르보닐아미노, 임의로 치환되는 아미노술포닐아미노, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬카르보닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬카르보닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬카르보닐, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴카르보닐, 임의로 치환되는 헤테로아릴카르보닐, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 카르보닐, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시카르보닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알콕시카르보닐, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 옥시카르보닐, 임의로 치환되는 아미노카르보닐, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬술포닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬술포닐, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴술포닐, 임의로 치환되는 헤테로아릴술포닐, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 술포닐 및 임의로 치환되는 아미노술포닐로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있고;

[0053]

식 (c-1) 내지 (c-19) 의 기의 NH 는 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 C₇₋₁₄ 아르알킬, 임의로 치환되는 헤테로아릴-C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴, 임의로 치환되는 헤테로아릴, 임의로 치환되는 포화 헤테로사이클, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬카르보닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬카르보닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬카르보닐, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시카르보닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알콕시카르보닐, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 옥시카르보닐, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴카르보닐, 임의로 치환되는 헤테로아릴카르보닐, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 카르보닐, 임의로 치환되는 아미노카르보닐, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬술포닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬술포닐, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴술포닐, 임의로 치환되는 헤테로아릴술포닐, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 술포닐 및 임의로 치환되는 아미노술포닐로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다).

- [0054] 항목 6: 항목 5 에 있어서, 식 (c-1) 내지 (c-19) 의 기의 탄소 원자가 히드록실, 할로겐, 시아노, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환되는 C₇₋₁₄ 아르알킬, 임의로 치환되는 헤테로아릴-C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬티오, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 옥시, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴, 임의로 치환되는 헤테로아릴, 임의로 치환되는 포화 헤테로사이클, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬카르보닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬카르보닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬카르보닐, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴카르보닐, 임의로 치환되는 헤테로아릴카르보닐, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 카르보닐, 임의로 치환되는 아미노카르보닐, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬술포닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬술포닐, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴술포닐, 임의로 치환되는 헤테로아릴술포닐, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 술포닐 및 임의로 치환되는 아미노술포닐로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있고;
- [0055] 식 (c-1) 내지 (c-19) 의 기의 NH 가 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴, 임의로 치환되는 헤테로아릴, 임의로 치환되는 포화 헤테로사이클, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬카르보닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬카르보닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬카르보닐, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시카르보닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알콕시카르보닐, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 옥시카르보닐, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴카르보닐, 임의로 치환되는 헤테로아릴카르보닐, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 카르보닐, 임의로 치환되는 아미노카르보닐, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬술포닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬술포닐, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴술포닐, 임의로 치환되는 헤테로아릴술포닐, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 술포닐 및 임의로 치환되는 아미노술포닐로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있는 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염.
- [0056] 항목 7: 항목 1 내지 6 및 30 중 어느 하나에 있어서, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c} 가 각각 동일 또는 상이하고, 수소, 히드록실, 할로겐, 시아노, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 C₇₋₁₄ 아르알킬, 임의로 치환되는 헤테로아릴-C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴, 임의로 치환되는 헤테로아릴, 임의로 치환되는 포화 헤테로사이클, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알콕시, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴옥시, 임의로 치환되는 헤테로아릴옥시, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 옥시, 임의로 치환되는 C₇₋₁₄ 아르알킬옥시, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬카르보닐옥시 또는 임의로 치환되는 아미노카르보닐옥시이며,
- [0057] 대안적으로는, R^{1a} 및 R^{1b} 가 연결되어, 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 C₃₋₇ 시클로알킬 고리 또는 포화 헤테로사이클 (상기 C₃₋₇ 시클로알킬 고리 및 포화 헤테로사이클은 히드록실, 할로겐 및 시아노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 을 형성할 수 있는 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염.
- [0058] 항목 8: 항목 1 내지 7 및 30 중 어느 하나에 있어서, 고리 Q 가 하기 식 (a-2) 내지 (a-7) 의 고리 중 어느 하나인 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염:

[0059] [화학식 7]

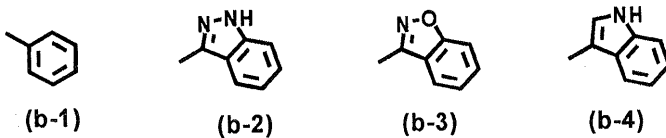


[0060]

[0061] (식 중, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c} 는 항목 7 에서 정의한 바와 동일한 의미를 가진다).

[0062] 항목 9: 항목 1 내지 8 및 30 중 어느 하나에 있어서, Ar¹ 이 하기 식 (b-1) 내지 (b-4) 의 기 중 어느 하나인 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염:

[0063] [화학식 8]

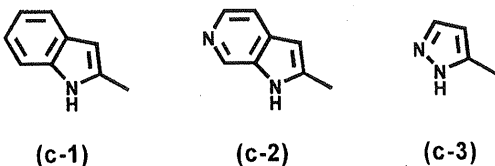


[0064]

[0065] (식 중, 상기 식의 기의 탄소 원자는 할로젠, 히드록실, 시아노, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다).

[0066] 항목 10: 항목 1 내지 9 및 30 중 어느 하나에 있어서, Ar² 가 하기 식 (c-1) 내지 (c-3) 의 기 중 어느 하나인 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염:

[0067] [화학식 9]



[0068]

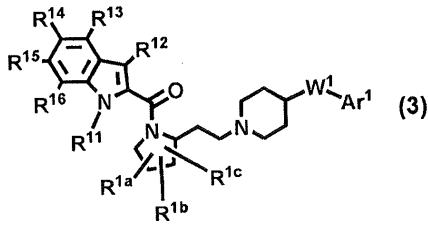
[0069] (식 중, 상기 식의 기의 탄소 원자 및 NH 는 각각 항목 6 에서 정의한 치환기로 임의로 치환될 수 있다).

[0070] 항목 11: 항목 1 내지 10 및 30 중 어느 하나에 있어서, 고리 Q 가 항목 8 의 식 (a-3) 의 기인 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염.

[0071] 항목 12: 항목 1 내지 11 및 30 중 어느 하나에 있어서, W³ 이 단일 결합이고, V 가 CH 인 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염.

[0072] 항목 13: 항목 1 내지 12 및 30 중 어느 하나에 있어서, 하기 식 (3) 으로 표시되는 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염:

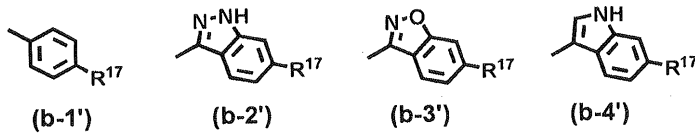
[0073] [화학식 10]



[0074]

[식 중, Ar¹ 은 하기 식 (b-1'), (b-2'), (b-3') 또는 (b-4') 의 기 중 어느 하나이고:

[0076] [화학식 11]



[0077]

(식 중, R¹⁷ 은 수소 또는 할로젠이다);

[0079] W¹ 은 단일 결합 또는 -C(O)- 이며;

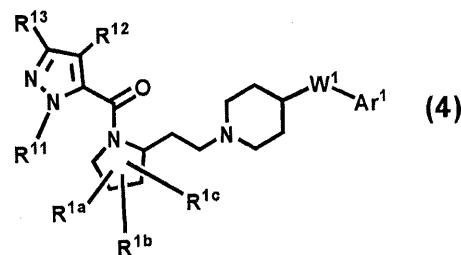
[0080] R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c} 는 항목 7 에서 정의한 바와 동일한 의미를 가지고;

[0081] R¹¹ 은 항목 6 의 식 (c-1) 의 기의 NH 의 치환기에 대해 정의한 바와 동일한 의미를 가지며,

[0082] R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶ 은 항목 6 의 식 (c-1) 의 기의 탄소 원자의 치환기에 대해 정의한 바와 동일한 의미를 가진다].

[0083] 항목 14: 항목 1 내지 12 및 30 중 어느 하나에 있어서, 하기 식 (4) 로 표시되는 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염:

[0084] [화학식 12]



[0085]

(식 중, Ar¹ 은 항목 13 의 식 (b-1'), (b-2'), (b-3') 또는 (b-4') 의 기 중 어느 하나이고;

[0087] W¹ 은 단일 결합 또는 -C(O)- 이며;

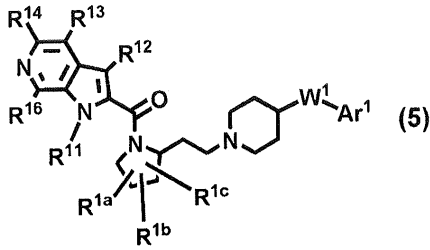
[0088] R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c} 는 항목 7 에서 정의한 바와 동일한 의미를 가지고;

[0089] R¹¹ 은 항목 6 의 식 (c-3) 의 기의 NH 의 치환기에 대해 정의한 바와 동일한 의미를 가지며,

[0090] R¹² 및 R¹³ 은 항목 6 의 식 (c-3) 의 기의 탄소 원자의 치환기에 대해 정의한 바와 동일한 의미를 가진다).

[0091] 항목 15: 항목 1 내지 12 및 30 중 어느 하나에 있어서, 하기 식 (5) 로 표시되는 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염:

[0092] [화학식 13]



[0093]

[0094] (식 중, Ar¹ 은 항목 13 의 식 (b-1'), (b-2'), (b-3') 또는 (b-4') 의 기 중 어느 하나이고;

[0095] W¹ 은 단일 결합 또는 -C(O)- 이며;

[0096] R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c} 는 항목 7 에서 정의한 바와 동일한 의미를 가지고;

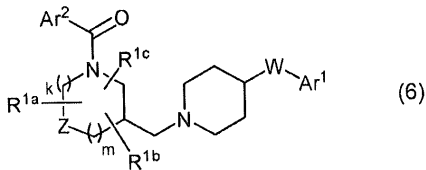
[0097] R¹¹ 은 식 (c-2) 의 기의 NH 의 치환기에 대해 정의한 바와 동일한 의미를 가지며,

[0098] R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁶ 은 항목 6 의 식 (c-2) 의 기의 탄소 원자의 치환기에 대해 정의한 바와 동일한 의미를 가진다).

[0099] 항목 16: 항목 1 에 있어서, W² 가 메틸렌이고; n 이 1 인 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염.

[0100] 항목 17: 항목 1 또는 16 에 있어서, 하기 식 (6) 으로 표시되는 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염:

[0101] [화학식 14]



[0102]

[0103] (식 중, Ar¹ 은 항목 9 의 식 (b-1), (b-2), (b-3) 또는 (b-4) 의 기 중 어느 하나이고, 여기에서 상기 식의 기의 탄소 원자는 할로젠, 히드록실, 시아노, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있으며;

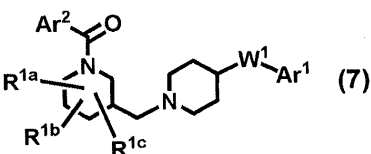
[0104] Ar² 는 항목 10 의 식 (c-1), (c-2) 또는 (c-3) 의 기 중 어느 하나이고, 여기에서 상기 식의 기의 탄소 원자 및 NH 는 각각 항목 6 에서 정의한 치환기로 임의로 치환될 수 있으며;

[0105] W¹ 은 단일 결합 또는 -C(O)- 이고;

[0106] m, k, Z, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c} 는 항목 1 에서 정의한 바와 동일한 의미를 가진다).

[0107] 항목 18: 항목 1, 16 또는 17 중 어느 하나에 있어서, 하기 식 (7) 로 표시되는 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염:

[0108] [화학식 15]



[0109]

[0110] (식 중, Ar¹ 은 항목 9 의 식 (b-1), (b-2), (b-3) 또는 (b-4) 의 기 중 어느 하나이고, 여기에서 상기 식의 기의 탄소 원자는 할로젠, 히드록실, 시아노, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동

일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있으며;

- [0111] Ar^2 는 항목 10 의 식 (c-1), (c-2) 또는 (c-3) 의 기 중 어느 하나이고, 여기에서 상기 식의 기의 탄소 원자 및 NH 는 각각 항목 6 에서 정의한 치환기로 임의로 치환될 수 있으며;
- [0112] R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 항목 7 에서 정의한 바와 동일한 의미를 가진다).
- [0113] 항목 19: 항목 16, 17 또는 18 중 어느 하나에 있어서, Ar^1 이 항목 9 의 식 (b-4) 의 기이고, 여기에서 상기 식의 기의 탄소 원자는 할로젠, 히드록실, 시아노, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있으며;
- [0114] Ar^2 가 항목 10 의 식 (c-1) 의 기이고, 여기에서 상기 식의 기의 탄소 원자 및 NH 는 각각 항목 6 에서 정의한 치환기로 임의로 치환될 수 있으며;
- [0115] W^1 이 단일 결합인 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염.
- [0116] 항목 20: 항목 13 에 있어서, R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 가 각각 동일 또는 상이하고, 수소, 히드록실, 할로젠, 시아노, C_{1-6} 알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{1-6} 알콕시 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 헤테로아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 또는 포화 헤테로사이클 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬카르보닐에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 이며,
- [0117] 대안적으로는, R^{1a} 및 R^{1b} 가 연결되어, 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 C_{3-7} 시클로알킬 고리 또는 포화 헤테로사이클을 형성할 수 있고;
- [0118] R^{11} 이 수소, C_{1-6} 알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{3-7} 시클로알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{6-10} 아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 헤테로아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 포화 헤테로사이클 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐 및 C_{1-6} 알킬술포닐에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{1-6} 알킬카르보닐 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{1-6} 알킬술포닐 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 및 C_{6-10} 아릴술포닐 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 로 이루어진 군에서 선택되는 기이며;
- [0119] R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 이 각각 동일 또는 상이하고, 수소, 히드록실, 할로젠, 시아노, C_{1-6} 알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{1-6} 알콕시 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{1-6} 알킬티오 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{6-10} 아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 헤테로아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 및 포화 헤테로사이클 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐 및 C_{1-6} 알킬술포닐에서 선택되는

하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 로 이루어진 군에서 선택되는 기인 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염.

[0120] 항목 21: 항목 14 에 있어서, R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 가 각각 동일 또는 상이하고, 수소, 히드록실, 할로젠, 시아노, C_{1-6} 알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{1-6} 알콕시 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 헤테로아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 또는 포화 헤테로사이클 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬카르보닐에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 이며,

[0121] 대안적으로는, R^{1a} 및 R^{1b} 가 연결되어, 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 C_{3-7} 시클로알킬 고리 또는 포화 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

[0122] R^{11} 이 수소, C_{1-6} 알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{3-7} 시클로알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{6-10} 아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 헤테로아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 포화 헤테로사이클 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐 및 C_{1-6} 알킬술포닐에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{1-6} 알킬카르보닐 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{1-6} 알킬술포닐 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 및 C_{6-10} 아릴술포닐 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 로 이루어진 군에서 선택되는 기이며;

[0123] R^{12} 및 R^{13} 이 각각 동일 또는 상이하고, 수소, 히드록실, 할로젠, 시아노, C_{1-6} 알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{1-6} 알콕시 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{1-6} 알킬티오 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{6-10} 아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 헤테로아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 및 포화 헤테로사이클 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐 및 C_{1-6} 알킬술포닐에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 로 이루어진 군에서 선택되는 기인 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염.

[0124] 항목 22: 항목 15 에 있어서, R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 가 각각 동일 또는 상이하고, 수소, 히드록실, 할로젠, 시아노, C_{1-6} 알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{1-6} 알콕시 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 헤테로아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 또는 포화 헤테로사이클 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 이며,

- [0125] 대안적으로는, R^{1a} 및 R^{1b} 가 연결되어, 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 C_{3-7} 시클로알킬 고리 또는 포화 헤테로사이클을 형성할 수 있고;
- [0126] R^{11} 이 수소, C_{1-6} 알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로겐에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{3-7} 시클로알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로겐 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{6-10} 아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로겐 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 헤테로아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로겐 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 포화 헤테로사이클 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐 및 C_{1-6} 알킬술폰닐에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{1-6} 알킬카르보닐 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로겐에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{1-6} 알킬술폰닐 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로겐에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 및 C_{6-10} 아릴술폰닐 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로겐 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 로 이루어진 군에서 선택되는 기이며;
- [0127] R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{16} 이 각각 동일 또는 상이하고, 수소, 히드록실, 할로겐, 시아노, C_{1-6} 알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로겐에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{1-6} 알콕시 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로겐 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{1-6} 알킬티오 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로겐 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{6-10} 아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로겐 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 헤테로아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로겐 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 및 포화 헤테로사이클 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐 및 C_{1-6} 알킬술폰닐에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 로 이루어진 군에서 선택되는 기인 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염.
- [0128] 항목 23: 항목 16, 17 또는 18 중 어느 하나에 있어서, R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 가 각각 동일 또는 상이하고, 수소, 히드록실, 할로겐, 시아노, C_{1-6} 알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로겐에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{1-6} 알콕시 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로겐에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 헤테로아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로겐 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 또는 포화 헤테로사이클 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 이며,
- [0129] 대안적으로는, R^{1a} 및 R^{1b} 가 연결되어, 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 C_{3-7} 시클로알킬 고리 또는 포화 헤테로사이클을 형성할 수 있고;
- [0130] Ar^2 가 항목 10 의 식 (c-1), (c-2) 또는 (c-3) 의 기 중 어느 하나의 기이며,
- [0131] 여기에서 상기 식의 기의 탄소 원자는 히드록실, 할로겐, 시아노, C_{1-6} 알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로겐에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{1-6} 알콕시 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로겐 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{1-6} 알킬티오 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로겐 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C_{6-10} 아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로겐 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되는 하나 이상

의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 헤테로아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 및 포화 헤테로사이클 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬카르보닐 및 C₁₋₆ 알킬술폰에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있고;

[0132] 상기 식의 기의 NH 는 C₁₋₆ 알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₃₋₇ 시클로알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₆₋₁₀ 아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 헤테로아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 포화 헤테로사이클 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬카르보닐 및 C₁₋₆ 알킬술폰에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₁₋₆ 알킬카르보닐 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₁₋₆ 알킬술폰 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 및 C₆₋₁₀ 아릴술폰 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 로 이루어진 군에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있는 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염.

[0133] 항목 24: 항목 1 에 있어서, Ar¹ 및 Ar² 가 각각 독립적으로 C₆₋₁₀ 아릴 또는 헤테로아릴 (상기 C₆₋₁₀ 아릴 및 헤테로아릴은 히드록실, 할로젠, 시아노, C₁₋₆ 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, C₆₋₁₀ 아릴, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬티오, 하나 이상의 히드록시기로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 헤테로아릴, 하나 이상의 시아노기로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 4- 내지 7-원 시클릭 아미노카르보닐, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, C₁₋₆ 알킬술폰, C₆₋₁₀ 아릴술폰, C₁₋₆ 알킬카르보닐, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노 및 C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 이고;

[0134] V 가 질소 또는 CH 이며;

[0135] W¹ 이 단일 결합 또는 -C(O)- 이고;

[0136] W² 가 C₁₋₃ 알킬렌이며;

[0137] W³ 이 단일 결합 또는 -CR⁴=CR⁵- (식 중, R⁴ 및 R⁵ 는 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이다) 이고;

[0138] n 이 0 또는 1 이며;

[0139] m 이 0, 1 또는 2 이고;

[0140] k 가 1, 2 또는 3 이며;

[0141] Z 가 단일 결합, 메틸렌 또는 산소이고;

[0142] R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c} 가 각각 동일 또는 상이하며, 수소, 히드록실, 할로젠, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 알콕시-C₁₋₃ 알콕시, 모노- 또는 디-C₁₋₃ 알킬아미노카르보닐옥시, C₁₋₃ 알콕시카르보닐아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₃ 알킬아미노카르보닐아미노 또는 C₁₋₃ 알킬술폰아미노인 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염.

[0143] 항목 25: 항목 24 에 있어서, 고리 Q 가 항목 8 의 식 (a-2) 내지 (a-7) 중 어느 하나의 기인 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염.

[0144] 항목 26: 항목 1 에 있어서, 하기로 이루어진 군에서 선택되는 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염:

- [0145] (S)-(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)(6-메틸-1H-인돌-2-일)메타논;
- [0146] (S)-(6-플루오로-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메타논;
- [0147] (S)-(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)(6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-2-일)메타논;
- [0148] (S)-(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)(6-이소프로필-1H-인돌-2-일)메타논;
- [0149] (S)-(5-플루오로-4-메톡시-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메타논;
- [0150] (S)-(3,6-디플루오로-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메타논;
- [0151] (S)-(3-플루오로-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메타논;
- [0152] (S)-(3-플루오로-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메타논;
- [0153] ((2S,5S)-2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)-5-메틸피롤리딘-1-일)(6-메틸-1H-인돌-2-일)메타논;
- [0154] ((2S,5S)-2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)-5-메틸피롤리딘-1-일)(6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-2-일)메타논;
- [0155] ((2S,5S)-2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)-5-메틸피롤리딘-1-일)(6-(트리플루오로메틸티오)-1H-인돌-2-일)메타논;
- [0156] (S)-(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)(1-메틸-1H-인돌-5-일)메타논; 및
- [0157] (S)-(2-(2-(4-(6-플루오로벤조[d]이속사졸-3-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)(3-페닐-1H-피라졸-5-일)메타논.
- [0158] 항목 27: 항목 1 내지 26 및 30 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염을 포함하는 정신분열증 치료제.
- [0159] 항목 28: 항목 1 내지 26 및 30 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염의 치료상 유효량을 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 정신분열증 치료 방법.
- [0160] 항목 29: 정신분열증 치료제 제조에서의, 항목 1 내지 26 및 30 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염의 용도.
- [0161] 항목 30: 항목 1 에 있어서, W^2 가 임의로 치환되는 에틸렌이고; n 이 0 인 화합물 또는 이의 의약상 허용되는 염.

발명의 효과

- [0162] 본 발명의 화합물 및 이의 의약상 허용되는 염은 도파민 수용체, 세로토닌 수용체 및 아드레날린 수용체에 친화성을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 화합물 및 이의 의약상 허용되는 염은 정신분열증의 양성 증상, 음성 증상, 인지 기능장애 등을 개선시키고, 추체외로계 부작용을 약화시킬 것으로 기대된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0163] 이하에서, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0164] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는" 또는 "치환되는" 기에서의 치환기의 수는 1 개 이상이지만, 가능하기만 하면 특별히 제한은 없다. 특별히 지시한 경우를 제외하고, 각 기에 대한 각 정의는 그 기가 다른 기의 일부 또는 이의 치환기인 경우에도 적용된다.
- [0165] 본 명세서에서 사용되는 "할로젠" 은, 예를 들어 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자 등을 포함한다. 바람직한 것은 불소 원자 또는 염소 원자이다.
- [0166] " C_{1-6} 알킬" 은, 예를 들어 탄소수 1 내지 6 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 등을 포함한다. 바람직한 것은 탄소수 1 내지 4 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬을 포함한다. 특별한 것은 메틸, 에틸, 프로필, 1-메틸에틸, 부틸,

2-메틸프로필, 1-메틸프로필, 1,1-디메틸에틸을 포함한다.

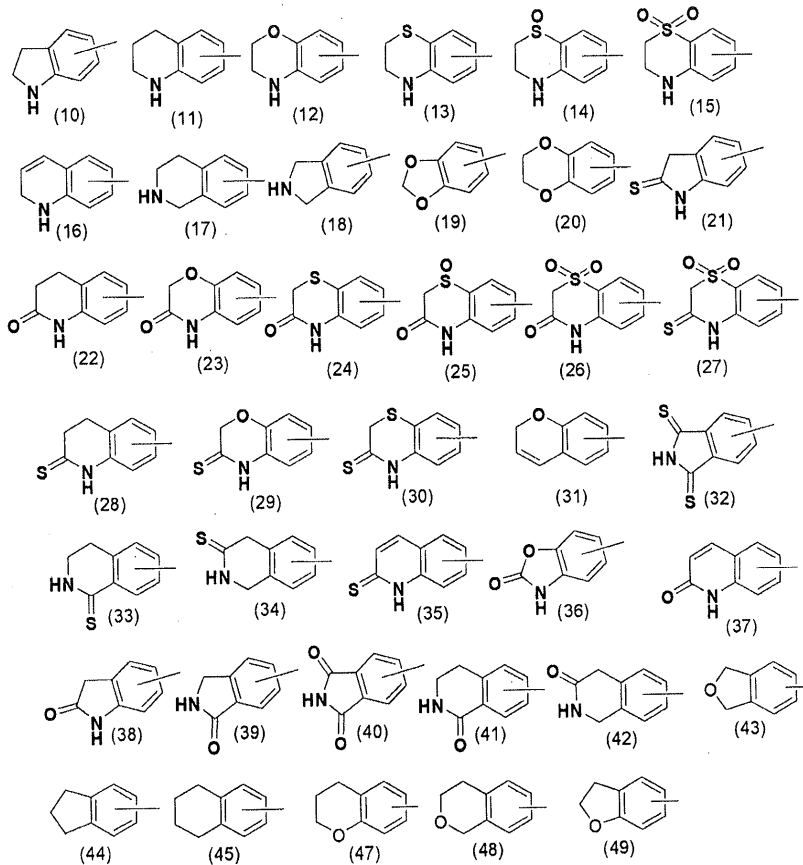
[0167] 본 명세서에서 사용되는 "C₁₋₃ 알킬렌" 은, 예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 등을 포함한다. 바람직한 것은 메틸렌, 에틸렌을 포함한다. 보다 바람직한 것은 에틸렌을 포함한다.

[0168] "C₃₋₇ 시클로알킬" 은, 예를 들어 3- 내지 7-원 시클로알킬 등을 포함한다. 바람직한 것은 탄소수 3 내지 6의 시클로알킬을 포함한다. 특별한 것은, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 포함한다.

[0169] "C₆₋₁₀ 아릴" 은, 예를 들어 탄소수 6 내지 10의 아릴 등, 구체적으로는 페닐, 1-나프틸 또는 2-나프틸 등을 포함한다.

[0170] 또한, "C₆₋₁₀ 아릴" 은, "C₆ 아릴" 이 질소 원자, 황 원자 또는 산소 원자에서 선택되는 동일 또는 상이한 하나 이상 (예, 1 내지 4 개) 의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리, 또는 5- 내지 6-원 시클로알킬 고리 (예, 시클로펜탄 또는 시클로헥산) 와 축합된 축합 고리를 포함한다. 상기 기의 구체예는, 예를 들어 하기 식의 기를 포함한다.

[0171] [화학식 16]



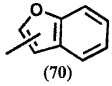
[0172] 상기 식에서 고리를 가로지르는 결합은 상기 고리의 임의의 치환기 위치에 결합하는 "기" 를 의미한다. 구체적으로는, 상기 기는 상기 고리상의 임의의 탄소 또는 질소 원자에 치환될 수 있다.

[0174] 바람직한 것은 페닐, 나프틸, 식 (10), (11), (12), (13), (16), (17), (18), (19), (20), (22), (23), (31), (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42), (43), (44), (45), (47), (48) 및 (49) 의 기를 포함한다.

[0175] Ar¹ 에서의 "C₆₋₁₀ 아릴" 은 페닐, 나프틸, 식 (10), (11), (12), (13), (16), (17), (18), (19), (20), (22), (23), (31), (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42), (43), (44), (45), (47), (48) 및 (49) 의 기를 포함한다.

[0176] 바람직한 것은 페닐, 나프틸, 식 (10), (11), (22), (36), (37) 및 (38) 의 기를 포함한다.

[0187] [화학식 19]



[0188]

[0189] 의 기인 "헤테로아릴" 은, 예를 들어 2-벤조푸릴 또는 3-벤조푸릴 뿐만 아니라, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조푸릴일 수 있다.

[0190] 바람직한 것은 식 (50), (51), (52), (53), (54), (55), (56), (57), (58), (66), (67), (68), (69), (70), (71), (72), (74), (75), (76), (77), (78), (79), (80), (81), (82), (83), (84), (85), (86), (87), (88), (89), (90), (91), (92), (93), (95), (97), (98), (100), (102), (103), (105), (106), (107), (108), (109), (110), (111), (112), (113), (114), (115), (116) 및 (117) 의 기를 포함한다.

[0191] Ar¹ 에서의 "헤테로아릴" 은 식 (66), (67), (70), (71), (72), (74), (75), (76), (77), (78), (79), (80), (81), (83), (84), (85), (87), (88), (89), (91), (92), (93), (95), (97), (98), (100), (102), (103), (105), (106), (107), (108), (109), (110), (111), (112), (113), (114), (115), (116) 및 (117) 의 기를 포함한다.

[0192] 바람직한 것은 식 (66), (70), (72), (87), (88), (89) 및 (109) 의 기를 포함한다.

[0193] 보다 바람직한 것은 식 (72), (87), (88), (89) 의 기를 포함한다.

[0194] Ar² 에서의 "헤테로아릴" 은 식 (50), (52), (53), (54), (55), (56), (57), (58), (64), (65), (66), (67), (68), (69), (70), (71), (72), (74), (75), (76), (77), (78), (79), (80), (81), (82), (83), (84), (85), (86), (87), (88), (89), (90), (91), (92), (93), (95), (97), (98), (100), (102), (103), (105), (106), (108), (109), (110), (111), (112), (113), (114), (115), (116) 및 (117) 의 기를 포함한다.

[0195] 바람직한 것은 식 (50), (57), (58), (70), (72), (75), (77), (79), (80), (81), (82), (83), (88), (89), (90), (108) 및 (109) 의 기를 포함한다.

[0196] 보다 바람직한 것은 식 (58), (72) 및 (75) 의 기를 포함한다.

[0197] "포화 헤테로사이클" 은, 예를 들어 0 내지 2 개의 질소 원자, 0 내지 1 개의 산소 원자 또는 0 내지 1 개의 황 원자에서 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클 등을 포함한다. "기" 는 헤테로사이클에서의 임의의 고리 탄소 원자에 결합한다. 특별한 것은, 예를 들어 아제티디닐, 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로피리디닐, 피롤리디닐, 옥소피롤리디닐, 옥소피페리디닐, 옥소피페라지닐, 옥소모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥소이미다졸리디닐, 테트라히드로트리아졸로아제피닐, 옥소디히드로아크리디닐, 테트라히드로시클로펜타크로메닐, 옥소벤족사티올릴, 디히드로인덴일, 아제파닐 또는 옥소아제파닐 등을 포함한다. 바람직한 것은 아제티디닐, 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로피리디닐, 피롤리디닐, 옥소피롤리디닐, 옥소피페리디닐, 옥소피페라지닐, 옥소모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 등을 포함한다. R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c} 에서의 바람직한 "포화 헤테로사이클" 은 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐을 포함한다. R^{1a} 및 R^{1b} 가 연결된 바람직한 "포화 헤테로사이클" 은 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐을 포함한다.

[0198] "C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬" 은 "C₃₋₇ 시클로알킬" 이 "C₁₋₄ 알킬" 에 치환된 기를 의미한다. 바람직한 것은 C₃₋₆ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬을 포함한다. 특별한 것은, 예를 들어 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸, 시클로헵틸메틸, 시클로헥실에틸, 시클로헥실프로필 또는 시클로헥실부틸 등을 포함한다.

[0199] "C₇₋₁₄ 아르알킬" 은 "C₆₋₁₀ 아릴" 이 "C₁₋₄ 알킬" 에 치환된 기를 의미한다. 바람직한 것은 C₇₋₁₀ 아르알킬을 포함한다. 특별한 것은, 예를 들어 벤질, 페닐, 페닐프로필 또는 나프틸메틸 등을 포함한다.

[0200] "헤테로아릴-C₁₋₄ 알킬" 은 "헤테로아릴" 이 "C₁₋₄ 알킬" 에 치환된 기를 의미한다. 바람직한 것은 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴-C₁₋₄ 알킬이다. 특별한 것은, 예를 들어 피리딜메틸, 피리디에틸, 이미다졸릴에틸,

피롤릴프로필 등을 포함한다.

- [0201] "포화 헤테로시클릭 C₁₋₄ 알킬" 은 "포화 헤테로사이클" 이 "C₁₋₄ 알킬" 에 치환된 기를 의미한다. 바람직한 것은 4- 내지 7-원 포화 헤테로시클릭 C₁₋₄ 알킬이다. 특별한 것은, 예를 들어 아제티딘닐메틸, 피롤리딜에틸, 테트라히드로푸라닐프로필, 모르포닐부틸, 테트라히드로피라닐메틸 등을 포함한다.
- [0202] "C₁₋₆ 알콕시" 는, 예를 들어 탄소수 1 내지 6 의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시를 포함한다. 바람직한 것은 C₁₋₄ 알콕시를 포함한다. 특별한 것은 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 1-메틸에톡시, 부톡시, 2-메틸프로폭시, 1-메틸프로폭시, 1,1-디메틸에톡시를 포함한다.
- [0203] "C₁₋₆ 알킬티오" 는, 예를 들어 탄소수 1 내지 6 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬티오를 포함한다. 바람직한 것은 C₁₋₄ 알킬티오를 포함한다. 특별한 것은 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 1-메틸에틸티오, 부틸티오, 2-메틸프로필티오, 1-메틸프로필티오, 1,1-디메틸에틸티오를 포함한다.
- [0204] "C₃₋₇ 시클로알콕시" 의 "C₃₋₇ 시클로알킬" 부분은 "C₃₋₇ 시클로알킬" 과 동일하다. 바람직한 것은 C₃₋₆ 시클로알콕시를 포함한다. 특별한 것은, 예를 들어 시클로프로폭시, 시클로부톡시, 시클로펜틸옥시 또는 시클로헥실옥시를 포함한다.
- [0205] "C₆₋₁₀ 아릴옥시" 는 "C₆₋₁₀ 아릴" 이 산소 원자에 결합한 기를 의미한다. 바람직한 것은 탄소수 6 의 아릴옥시이다. 특별한 것은 페녹시를 포함한다.
- [0206] "헤테로아릴옥시" 는 "헤테로아릴" 이 산소 원자에 결합한 기를 의미한다. 바람직한 것은 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴옥시이다. 특별한 것은, 예를 들어 피리딜옥시, 이미다졸릴옥시, 피롤릴옥시 등을 포함한다.
- [0207] "포화 헤테로시클릭 옥시" 는 "포화 헤테로사이클" 이 산소 원자에 결합한 기를 의미한다. 바람직한 것은 "4- 내지 7-원 포화 헤테로시클릭 옥시" 이다. 특별한 것은, 예를 들어 테트라히드로피라닐옥시, 테트라히드로푸라닐옥시, 피롤리딜옥시 등을 포함한다.
- [0208] "C₁₋₆ 알킬카르보닐" 의 "C₁₋₆ 알킬" 부분은 "C₁₋₆ 알킬" 과 동일하다. 바람직한 것은 C₁₋₄ 알킬카르보닐을 포함한다. 특별한 것은, 예를 들어 메틸카르보닐, 에틸카르보닐, 프로필카르보닐, 1-메틸에틸카르보닐, 부틸카르보닐, 2-메틸프로필카르보닐, 1-메틸프로필카르보닐 또는 1,1-디메틸에틸카르보닐 등을 포함한다.
- [0209] "C₃₋₇ 시클로알킬카르보닐" 의 "C₃₋₇ 시클로알킬" 부분은 "C₃₋₇ 시클로알킬" 과 동일하다. 바람직한 것은 C₃₋₆ 시클로알킬카르보닐을 포함한다. 특별한 것은, 예를 들어 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐 또는 시클로헥실카르보닐을 포함한다.
- [0210] "C₆₋₁₀ 아릴카르보닐" 의 "C₆₋₁₀ 아릴" 부분은 "C₆₋₁₀ 아릴" 과 동일하다. 바람직한 것은 탄소수 6 의 아릴카르보닐이다. 특별한 것은 벤조일을 포함한다.
- [0211] "헤테로아릴카르보닐" 의 "헤테로아릴" 부분은 "헤테로아릴" 과 동일하다. 바람직한 것은 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴카르보닐을 포함한다. 바람직한 것은 피리딘카르보닐, 피롤카르보닐을 포함한다.
- [0212] "포화 헤테로시클릭 카르보닐" 의 "포화 헤테로시클릭" 부분은 "포화 헤테로사이클" 과 동일하다. 바람직한 것은 "4- 내지 7-원 포화 헤테로시클릭 카르보닐" 이다. 특별한 것은, 예를 들어 테트라히드로피라닐카르보닐, 테트라히드로푸란카르보닐, 모르폴린카르보닐 등을 포함한다.
- [0213] "C₁₋₆ 알킬술포닐" 의 "C₁₋₆ 알킬" 부분은 "C₁₋₆ 알킬" 과 동일하다. 바람직한 것은 C₁₋₄ 알킬술포닐을 포함한다. 특별한 것은, 예를 들어 메탄술포닐, 에탄술포닐, 프로필술포닐, 1-메틸에틸술포닐, 2-메틸에틸술포닐, 1-메틸프로필술포닐, 2-메틸프로필술포닐, 1,1-디메틸에틸술포닐 또는 부틸술포닐 등을 포함한다.
- [0214] "C₃₋₇ 시클로알킬술포닐" 의 "C₃₋₇ 시클로알킬" 부분은 "C₃₋₇ 시클로알킬" 과 동일하다. 바람직한 것은 C₃₋₆ 시클로알킬술포닐을 포함한다. 특별한 것은, 예를 들어 시클로프로필술포닐, 시클로부틸술포닐, 시클로펜틸술포닐 또는 시클로헥실술포닐을 포함한다.
- [0215] "C₆₋₁₀ 아릴술포닐" 의 "C₆₋₁₀ 아릴" 부분은 "C₆₋₁₀ 아릴" 과 동일하다. 바람직한 것은 탄소수 6 의 아릴술포닐

이다. 특별한 것은 벤젠술포닐을 포함한다.

[0216] "헤테로아릴술포닐" 의 "헤테로아릴" 부분은 "헤테로아릴" 과 동일하다. 바람직한 것은 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴술포닐을 포함한다. 특별한 것은 피롤술포닐, 피리딘술포닐을 포함한다.

[0217] "포화 헤테로시클릭 술포닐" 의 "포화 헤테로시클릭" 부분은 "포화 헤테로사이클" 과 동일하다. 바람직한 것은 "4- 내지 7-원 포화 헤테로시클릭 술포닐" 이다. 특별한 것은, 예를 들어 테트라히드로피란술포닐, 테트라히드로푸란술포닐 등을 포함한다.

[0218] "임의로 치환되는 아미노" 는, 예를 들어 아미노, 일- 또는 이치환 아미노, 4- 내지 7-원 시클릭 아미노를 포함한다.

[0219] "일- 또는 이치환 아미노" 의 치환기는, 예를 들어 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 포화 헤테로사이클, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴, 임의로 치환되는 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 동일 또는 상이한 하나 또는 2 개의 기를 포함한다.

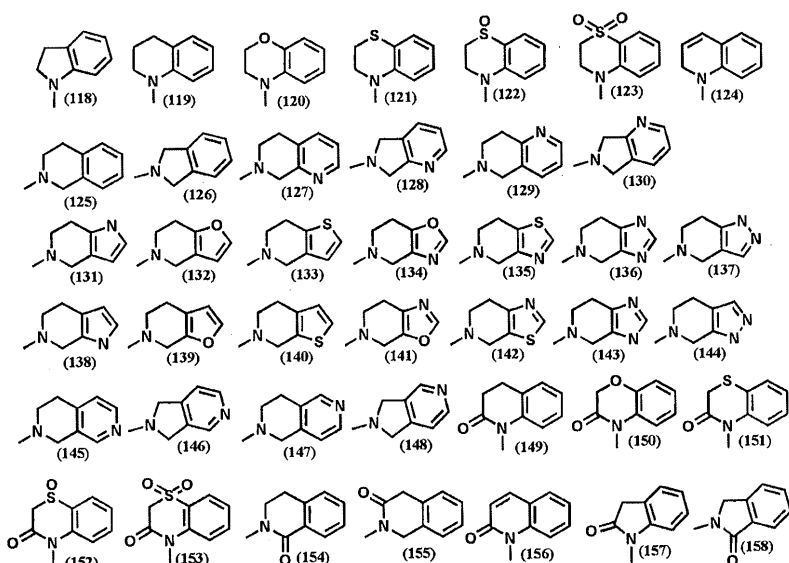
[0220] "일치환 아미노" 의 구체예는, 예를 들어 "C₁₋₆ 알킬아미노" (예, 메틸아미노 등), "C₃₋₇ 시클로알킬아미노" (예, 시클로프로필아미노 등), "(C₆₋₁₀ 아릴)아미노" (예, 페닐아미노 등), "(헤테로아릴)아미노" (예, 피롤릴아미노 등) 를 포함한다. 바람직한 것은 C₁₋₄ 알킬아미노, C₃₋₆ 시클로알킬아미노, 페닐아미노, 피롤릴아미노를 포함한다.

[0221] "이치환 아미노" 의 구체예는, 예를 들어 "디-C₁₋₆ 알킬아미노" (예, 디메틸아미노, 메틸에틸아미노 등), "N-(C₁₋₆ 알킬)-N-(C₃₋₇ 시클로알킬)아미노" (예, 메틸시클로프로필아미노 등), "N-(C₁₋₆ 알킬)-N-(5- 또는 6-원 포화 헤테로시클릭)아미노" (예, 메틸테트라히드로피라닐아미노 등) 등을 포함한다. 바람직한 것은 디-C₁₋₄ 알킬아미노, N-(C₁₋₄ 알킬)-N-(C₃₋₆ 시클로알킬)아미노를 포함한다.

[0222] "4- 내지 7-원 시클릭 아미노" 는, 예를 들어 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유할 수 있는 4- 내지 7-원 모노시클릭 시클릭 아미노를 포함한다. "기" 는 시클릭 아미노에서의 임의의 고리 질소 원자에 결합한다. 특별한 것은, 예를 들어 아제티디노, 피롤리디노, 이미다졸리디노, 옥사졸리디노, 티아졸리디노, 피페라지노, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 아제파노 또는 옥소아제파노 등을 포함한다. 바람직한 것은 아제티디노, 피롤리디노, 이미다졸리디노, 모르폴리노를 포함한다.

[0223] "4- 내지 7-원 시클릭 아미노" 는 6-원 방향족 탄화수소, 또는 5- 또는 6-원 헤테로사이클과 함께 축합 고리를 형성할 수 있다. 특별한 것은 하기 식:

[0224] [화학식 20]



[0225]

- [0226] 의 "기" 를 포함한다.
- [0227] 바람직한 것은 식 (120), (125), (127), (128), (129), (130), (134), (136), (137), (141), (143), (144), (145), (146), (147), (148), (149) 및 (150) 의 기를 포함한다.
- [0228] " C_{3-7} 시클로알킬- C_{1-4} 알킬카르보닐" 의 " C_{3-7} 시클로알킬" 부분은 " C_{3-7} 시클로알킬" 과 동일하다. 바람직한 것은 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-4} 알킬이다. 특별한 것은, 예를 들어 시클로프로필메틸카르보닐, 시클로헥실에틸카르보닐 등을 포함한다.
- [0229] " C_{1-6} 알콕시카르보닐" 은 탄소수 1 내지 6 의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시카르보닐을 포함한다. 바람직한 것은 C_{1-4} 알콕시카르보닐을 포함한다. 특별한 것은, 예를 들어 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 2-메틸에톡시카르보닐, 부톡시카르보닐, 2-메틸프로폭시카르보닐, 1-메틸프로폭시카르보닐 또는 1,1-디메틸 에톡시카르보닐 등을 포함한다.
- [0230] " C_{3-7} 시클로알콕시카르보닐" 의 " C_{3-7} 시클로알콕시" 부분은 " C_{3-7} 시클로알콕시" 와 동일하다. 바람직한 것은 C_{3-6} 시클로알콕시카르보닐을 포함한다. 특별한 것은, 예를 들어 시클로프로폭시카르보닐, 시클로부톡시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐 또는 시클로헥실옥시카르보닐을 포함한다.
- [0231] "포화 헤테로시클릭 옥시카르보닐" 의 "포화 헤테로시클릭 옥시" 부분은 "포화 헤테로시클릭 옥시" 와 동일하다. 바람직한 것은 "5- 내지 7-원 포화 헤테로시클릭 옥시카르보닐" 이다. 특별한 것은, 예를 들어 테트라히드로피라닐옥시카르보닐 등을 포함한다.
- [0232] "임의로 치환되는 아미노카르보닐" 의 "임의로 치환되는 아미노" 부분은 "임의로 치환되는 아미노" 와 동일하다. "임의로 치환되는 아미노카르보닐" 은, 예를 들어 아미노카르보닐, 일- 또는 이치환 아미노카르보닐, 4- 내지 7-원 시클릭 아미노카르보닐을 포함한다.
- [0233] "일- 또는 이치환 아미노카르보닐" 의 치환기는, 예를 들어 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환되는 C_{3-7} 시클로알킬, 임의로 치환되는 C_{3-7} 시클로알킬- C_{1-4} 알킬, 임의로 치환되는 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클, 임의로 치환되는 C_{6-10} 아릴 및 임의로 치환되는 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 내지 2 개의 기를 포함한다.
- [0234] "일치환 아미노카르보닐" 의 구체예는, 예를 들어 " C_{1-6} 알킬아미노카르보닐 (예, 메틸아미노카르보닐 등)", " C_{3-7} 시클로알킬아미노카르보닐 (예, 시클로프로필아미노카르보닐 등)", " C_{6-10} 아릴)아미노카르보닐 (예, 페닐아미노카르보닐 등)", "(헤테로아릴)아미노카르보닐 (예, 피롤릴아미노카르보닐 등)" 을 포함한다. 바람직한 것은 C_{1-4} 알킬아미노카르보닐, C_{3-6} 시클로알킬아미노카르보닐을 포함한다.
- [0235] "이치환 아미노카르보닐" 의 구체예는, 예를 들어 "디- C_{1-6} 알킬아미노카르보닐 (예, 디메틸아미노카르보닐, 메틸 에틸아미노카르보닐 등)", "N-(C_{1-6} 알킬)-N-(C_{3-7} 시클로알킬)아미노카르보닐 (예, 메틸시클로프로필아미노카르보닐 등)", "N-(C_{1-6} 알킬)-N-(5- 또는 6-원 포화 헤테로시클릭)아미노카르보닐 (예, 메틸테트라히드로피라닐아미노카르보닐 등)" 등을 포함한다. 바람직한 것은 디- C_{1-4} 알킬아미노카르보닐, N-(C_{1-4} 알킬)-N-(C_{3-6} 시클로알킬)아미노카르보닐을 포함한다.
- [0236] "4- 내지 7-원 시클릭 아미노카르보닐" 은, 예를 들어 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유할 수 있는 4- 내지 7-원 모노시클릭 시클릭 아미노카르보닐을 포함한다. 특별한 것은, 예를 들어 아제티디노카르보닐, 피롤리디노카르보닐, 이미다졸리디노카르보닐, 옥사졸리디노카르보닐, 티아졸리디노카르보닐, 피페라지노카르보닐, 피페리디노카르보닐, 모르폴리노카르보닐, 티오모르폴리노카르보닐, 아제파노카르보닐 또는 옥소아제파노카르보닐 등을 포함한다. 바람직한 것은 아제티디노카르보닐, 모르폴리노카르보닐을 포함한다.
- [0237] "4- 내지 7-원 시클릭 아미노카르보닐" 의 4- 내지 7-원 시클릭 아미노 부분은 6-원 방향족 탄화수소, 또는 5- 또는 6-원 헤테로사이클과 함께 축합 고리를 형성할 수 있다.
- [0238] "임의로 치환되는 아미노술포닐" 의 "임의로 치환되는 아미노" 부분은 "임의로 치환되는 아미노" 와 동일하다.

"임의로 치환되는 아미노술포닐" 은, 예를 들어 아미노술포닐, 일- 또는 이치환 아미노술포닐, 4- 내지 7-원 시클릭 아미노술포닐을 포함한다.

- [0239] "일- 또는 이치환 아미노술포닐" 의 치환기는, 예를 들어 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴 및 임의로 치환되는 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 내지 2 개의 기를 포함한다.
- [0240] "일치환 아미노술포닐" 의 구체예는, 예를 들어 "C₁₋₆ 알킬아미노술포닐 (예, 메틸아미노술포닐 등)", "C₃₋₇ 시클로알킬아미노술포닐 (예, 시클로프로필아미노술포닐 등)", "(C₆₋₁₀ 아릴)아미노술포닐 (예, 페닐아미노술포닐 등)", "(헤테로아릴)아미노술포닐 (예, 피롤릴아미노술포닐 등)" 을 포함한다. 바람직한 것은 C₁₋₄ 알킬아미노술포닐, C₃₋₆ 시클로알킬아미노술포닐을 포함한다.
- [0241] "이치환 아미노술포닐" 의 구체예는, 예를 들어 "디-C₁₋₆ 알킬아미노술포닐 (예, 디메틸아미노술포닐, 메틸에틸아미노술포닐 등)", "N-(C₁₋₆ 알킬)-N-(C₃₋₇ 시클로알킬)아미노술포닐 (예, 메틸시클로프로필아미노술포닐 등)", "N-(C₁₋₆ 알킬)-N-(5- 또는 6-원 포화 헤테로시클릭)아미노술포닐 (예, 메틸테트라히드로피라닐아미노술포닐 등)" 등을 포함한다. 바람직한 것은 디-C₁₋₄ 알킬아미노술포닐, N-(C₁₋₄ 알킬)-N-(C₃₋₆ 시클로알킬)아미노술포닐을 포함한다.
- [0242] "4- 내지 7-원 시클릭 아미노술포닐" 은, 예를 들어 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유할 수 있는 4- 내지 7-원 모노시클릭 시클릭 아미노술포닐을 포함한다. 특별한 것은, 예를 들어 아제티디노술포닐, 피롤리디노술포닐, 이미다졸리디노술포닐, 옥사졸리디노술포닐, 티아졸리디노술포닐, 피페라지노술포닐, 피페리디노술포닐, 모르폴리노술포닐, 티오모르폴리노술포닐, 아제파노술포닐 또는 옥사아제파노술포닐 등을 포함한다. 바람직한 것은 아제티디노술포닐, 모르폴리노술포닐을 포함한다.
- [0243] "4- 내지 7-원 시클릭 아미노술포닐" 의 4- 내지 7-원 시클릭 아미노 부분은 6-원 방향족 탄화수소, 또는 5- 또는 6-원 헤테로사이클과 함께 축합 고리를 형성할 수 있다.
- [0244] "C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노" 의 "C₁₋₆ 알킬" 부분은 "C₁₋₆ 알킬" 과 동일하다. 바람직한 것은 C₁₋₄ 알킬카르보닐아미노이다. 특별한 것은 메틸카르보닐아미노 등을 포함한다.
- [0245] "C₃₋₇ 시클로알킬카르보닐아미노" 의 "C₃₋₇ 시클로알킬" 부분은 "C₃₋₇ 시클로알킬" 과 동일하다. 바람직한 것은 C₃₋₆ 시클로알킬카르보닐아미노이다. 특별한 것은, 예를 들어 시클로프로필카르보닐아미노 등을 포함한다.
- [0246] "C₆₋₁₀ 아릴카르보닐아미노" 의 "C₆₋₁₀ 아릴" 부분은 "C₆₋₁₀ 아릴" 과 동일하다. 바람직한 것은 탄소수 6 의 아릴카르보닐아미노이다. 특별한 것은 벤조일아미노를 포함한다.
- [0247] "헤테로아릴카르보닐아미노" 의 "헤테로아릴" 부분은 "헤테로아릴" 과 동일하다. 바람직한 것은 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴카르보닐아미노이다. 특별한 것은, 예를 들어 피롤카르보닐아미노를 포함한다.
- [0248] "포화 헤테로시클릭 카르보닐아미노" 의 "포화 헤테로시클릭" 부분은 "포화 헤테로사이클" 과 동일하다. 바람직한 것은 4- 내지 7-원 포화 헤테로시클릭 카르보닐을 포함한다. 특별한 것은, 예를 들어 아제티딘카르보닐아미노를 포함한다.
- [0249] "C₇₋₁₄ 아르알킬옥시" 는 "C₇₋₁₄ 아르알킬" 이 산소 원자에 결합한 기를 의미한다. 바람직한 것은 C₇₋₁₁ 아르알킬옥시이다. 특별한 것은, 예를 들어 벤질옥시, 페네틸옥시, 페닐프로필옥시 또는 나프틸메틸옥시 등을 포함한다.
- [0250] "C₁₋₆ 알킬카르보닐옥시" 의 "C₁₋₆ 알킬" 부분은 "C₁₋₆ 알킬" 과 동일하고, "C₁₋₆ 알킬카르보닐옥시" 는, 예를 들어 탄소수 1 내지 6 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬카르보닐옥시 등을 포함한다. 바람직한 것은 C₁₋₄ 알킬카르보닐옥시이다. 특별한 것은 메틸카르보닐옥시 등을 포함한다.

- [0251] "임의로 치환되는 아미노카르보닐옥시" 의 "임의로 치환되는 아미노" 부분은 "임의로 치환되는 아미노" 와 동일하고, "임의로 치환되는 아미노카르보닐옥시" 는, 예를 들어 아미노카르보닐옥시, 일- 또는 이치환 아미노카르보닐옥시, 4- 내지 7-원 시클릭 아미노카르보닐옥시를 포함한다.
- [0252] "일- 또는 이치환 아미노카르보닐옥시" 의 치환기는, 예를 들어 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴 및 임의로 치환되는 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 내지 2 개의 기를 포함한다.
- [0253] "일치환 아미노카르보닐옥시" 의 구체예는, 예를 들어 "C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐옥시 (예, 메틸아미노카르보닐옥시 등)", "C₃₋₇ 시클로알킬아미노카르보닐옥시 (예, 시클로프로필아미노카르보닐옥시 등)", "(C₆₋₁₀ 아릴)아미노카르보닐옥시 (예, 페닐아미노카르보닐옥시 등)", "(헤테로아릴)아미노카르보닐옥시 (예, 피롤릴아미노카르보닐옥시 등)" 를 포함한다. 바람직한 것은 C₁₋₄ 알킬아미노카르보닐옥시, C₃₋₆ 시클로알킬아미노카르보닐옥시를 포함한다.
- [0254] "이치환 아미노카르보닐옥시" 의 구체예는, 예를 들어 "디-C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐옥시 (예, 디메틸아미노카르보닐옥시, 메틸에틸아미노카르보닐옥시 등)", "N-(C₁₋₆ 알킬)-N-(C₃₋₇ 시클로알킬)아미노카르보닐옥시 (예, 메틸시클로프로필아미노카르보닐옥시 등)", "N-(C₁₋₆ 알킬)-N-(5- 또는 6-원 포화 헤테로시클릭)아미노카르보닐옥시 (예, 메틸테트라히드로피라닐아미노카르보닐옥시 등)" 등을 포함한다. 바람직한 것은 디-C₁₋₄ 알킬아미노카르보닐옥시, N-(C₁₋₄ 알킬)-N-(C₃₋₆ 시클로알킬)아미노카르보닐옥시를 포함한다.
- [0255] "4- 내지 7-원 시클릭 아미노카르보닐옥시" 는, 예를 들어 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유할 수 있는 4- 내지 7-원 모노시클릭 시클릭 아미노카르보닐옥시를 포함한다. 특별한 것은, 예를 들어 아제티디노카르보닐옥시, 피롤리디노카르보닐옥시, 이미다졸리디노카르보닐옥시, 옥사졸리디노카르보닐옥시, 티아졸리디노카르보닐옥시, 피페라지노카르보닐옥시, 피페리디노카르보닐옥시, 모르폴리노카르보닐옥시, 티오모르폴리노카르보닐옥시, 아제파노카르보닐옥시 또는 옥사아제파노카르보닐옥시 등을 포함한다. 바람직한 것은 아제티디노카르보닐옥시, 모르폴리노카르보닐옥시를 포함한다.
- [0256] "C₁₋₆ 알콕시카르보닐아미노" 의 "C₁₋₆ 알콕시" 부분은 "C₁₋₆ 알콕시" 와 동일하다. 바람직한 것은 C₁₋₄ 알콕시카르보닐아미노를 포함한다. 특별한 것은, 예를 들어 메톡시카르보닐아미노, 에톡시카르보닐아미노, 프로폭시카르보닐아미노, 2-메틸에톡시카르보닐아미노, 부톡시카르보닐아미노, 2-메틸프로폭시카르보닐아미노 또는 1-메틸프로폭시카르보닐아미노를 포함한다.
- [0257] "C₃₋₇ 시클로알콕시카르보닐아미노" 의 "C₃₋₇ 시클로알콕시" 부분은 "C₃₋₇ 시클로알콕시" 와 동일하다. 바람직한 것은 C₃₋₆ 시클로알콕시카르보닐아미노를 포함한다. 특별한 것은, 예를 들어 시클로프로폭시카르보닐아미노, 시클로부톡시카르보닐아미노, 시클로펜틸옥시카르보닐아미노 또는 시클로헥실옥시카르보닐아미노를 포함한다.
- [0258] "포화 헤테로시클릭 옥시카르보닐아미노" 의 "포화 헤테로시클릭 옥시" 부분은 "포화 헤테로시클릭 옥시" 와 동일하다. 바람직한 것은 "5- 내지 7-원 포화 헤테로시클릭 옥시카르보닐아미노" 이다. 특별한 것은, 예를 들어 테트라히드로피라닐옥시카르보닐아미노 등을 포함한다.
- [0259] "임의로 치환되는 아미노카르보닐아미노" 의 "임의로 치환되는 아미노" 부분은 "임의로 치환되는 아미노" 와 동일하고, "임의로 치환되는 아미노카르보닐아미노" 는, 예를 들어 아미노카르보닐아미노, 일- 또는 이치환 아미노카르보닐아미노, 4- 내지 7-원 시클릭 아미노카르보닐아미노를 포함한다.
- [0260] "일- 또는 이치환 아미노카르보닐아미노" 의 치환기는, 예를 들어 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴 및 임의로 치환되는 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 내지 2 개의 기를 포함한다.
- [0261] "일치환 아미노카르보닐아미노" 의 구체예는, 예를 들어 "C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐아미노 (예, 메틸아미노카르보

닐아미노 등)", " C_{3-7} 시클로알킬아미노카르보닐아미노 (예, 시클로프로필아미노카르보닐아미노 등)", " $(C_{6-10}$ 아릴)아미노카르보닐아미노 (예, 페닐아미노카르보닐아미노 등)", "(헤테로아릴)아미노카르보닐아미노 (예, 피롤릴아미노카르보닐아미노 등)" 를 포함한다. 바람직한 것은 C_{1-4} 알킬아미노카르보닐아미노, C_{3-6} 시클로알킬아미노카르보닐아미노를 포함한다.

[0262] "이치환 아미노카르보닐아미노" 의 구체예는, 예를 들어 "디- C_{1-6} 알킬아미노카르보닐아미노 (예, 디메틸아미노카르보닐아미노, 메틸에틸아미노카르보닐아미노 등)", "N-(C_{1-6} 알킬)-N-(C_{3-7} 시클로알킬)아미노카르보닐아미노 (예, 메틸시클로프로필아미노카르보닐아미노 등)", "N-(C_{1-6} 알킬)-N-(5- 또는 6-원 포화 헤테로시클릭)아미노카르보닐아미노 (예, 메틸테트라히드로피라닐아미노카르보닐아미노 등)" 등을 포함한다. 바람직한 것은 디- C_{1-4} 알킬아미노카르보닐아미노, N-(C_{1-4} 알킬)-N-(C_{3-6} 시클로알킬)아미노카르보닐아미노를 포함한다.

[0263] "4- 내지 7-원 시클릭 아미노카르보닐아미노" 는, 예를 들어 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유할 수 있는 4- 내지 7-원 모노시클릭 시클릭 아미노카르보닐아미노를 포함한다. 특별한 것은, 예를 들어 아제티디노카르보닐아미노, 피롤리디노카르보닐아미노, 이미다졸리디노카르보닐아미노, 옥사졸리디노카르보닐아미노, 티아졸리디노카르보닐아미노, 피페라지노카르보닐아미노, 피페리디노카르보닐아미노, 모르폴리노카르보닐아미노, 티오모르폴리노카르보닐아미노, 아제파노카르보닐아미노 또는 옥사아제파노카르보닐아미노 등을 포함한다. 바람직한 것은 아제티디노카르보닐아미노, 모르폴리노카르보닐아미노를 포함한다.

[0264] " C_{1-6} 알킬술폰아미노" 의 " C_{1-6} 알킬" 부분은 " C_{1-6} 알킬" 과 동일하다. 바람직한 것은 C_{1-4} 알킬술폰아미노를 포함한다. 특별한 것은, 예를 들어 메탄술폰아미노, 에탄술폰아미노, 프로필술폰아미노, 1-메틸에틸술폰아미노, 2-메틸에틸술폰아미노, 1-메틸프로필술폰아미노, 2-메틸프로필술폰아미노, 1,1-디메틸에틸술폰아미노 또는 부틸술폰아미노 등을 포함한다.

[0265] " C_{3-7} 시클로알킬술폰아미노" 의 " C_{3-7} 시클로알킬" 부분은 " C_{3-7} 시클로알킬" 과 동일하다. 바람직한 것은 C_{3-6} 시클로알킬술폰아미노를 포함한다. 특별한 것은, 예를 들어 시클로프로필술폰아미노, 시클로부틸술폰아미노, 시클로펜틸술폰아미노 또는 시클로헥실술폰아미노를 포함한다.

[0266] " C_{6-10} 아릴술폰아미노" 의 " C_{6-10} 아릴" 부분은 " C_{6-10} 아릴" 과 동일하다. 바람직한 것은 탄소수 6 의 아릴술폰아미노를 포함한다. 특별한 것은 벤젠술폰아미노를 포함한다.

[0267] "헤테로아릴술폰아미노" 의 "헤테로아릴" 부분은 "헤테로아릴" 과 동일하다. 바람직한 것은 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴술폰아미노를 포함한다. 특별한 것은 피롤술폰아미노, 피리딘술폰아미노를 포함한다.

[0268] "포화 헤테로시클릭 술폰아미노" 의 "포화 헤테로시클릭" 부분은 "포화 헤테로사이클" 과 동일하다. 바람직한 것은 "4- 내지 7-원 포화 헤테로시클릭 술폰아미노" 를 포함한다. 특별한 것은, 예를 들어 테트라히드로피란술폰아미노, 테트라히드로푸란술폰아미노 등을 포함한다.

[0269] "임의로 치환되는 아미노술폰아미노" 의 "임의로 치환되는 아미노" 부분은 "임의로 치환되는 아미노" 와 동일하고, "임의로 치환되는 아미노술폰아미노" 는, 예를 들어 아미노술폰아미노, 일- 또는 이치환 아미노술폰아미노, 4- 내지 7-원 시클릭 아미노술폰아미노를 포함한다.

[0270] "일- 또는 이치환 아미노술폰아미노" 의 치환기는, 예를 들어 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환되는 C_{3-7} 시클로알킬, 임의로 치환되는 C_{3-7} 시클로알킬- C_{1-4} 알킬, 임의로 치환되는 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클, 임의로 치환되는 C_{6-10} 아릴 및 임의로 치환되는 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 내지 2 개의 기를 포함한다.

[0271] "일치환 아미노술폰아미노" 의 구체예는, 예를 들어 " C_{1-6} 알킬아미노술폰아미노" 를 포함한다. 바람직한 것은 " C_{1-4} 알킬아미노술폰아미노 (예, 메틸아미노술폰아미노 등)" 를 포함한다.

[0272] "이치환 아미노술폰아미노" 의 구체예는, 예를 들어 "디- C_{1-6} 알킬아미노술폰아미노" 를 포함한다. 바람

직한 것은 "디-C₁₋₄ 알킬아미노술폰아미노 (예, 디메틸아미노술폰아미노, 메틸에틸아미노술폰아미노 등)" 를 포함한다.

- [0273] "4- 내지 7-원 시클릭 아미노술폰아미노" 는, 예를 들어 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유할 수 있는 4- 내지 7-원 모노시클릭 시클릭 아미노술폰아미노 를 포함한다. 특별한 것은, 예를 들어 아제티디노술폰아미노, 모르폴리노술폰아미노 등을 포함한다. 바람직한 것은 모르폴리노술폰아미노를 포함한다.
- [0274] "임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬" 및 "임의로 치환되는 C₁₋₃ 알킬" 의 치환기는, 예를 들어
 - [0275] (a) 할로젠,
 - [0276] (b) 시아노,
 - [0277] (c) 히드록시,
 - [0278] (d) 포르밀,
 - [0279] (e) C₁₋₆ 알킬카르보닐,
 - [0280] (f) C₁₋₆ 알킬카르보닐옥시,
 - [0281] (g) 카르복실,
 - [0282] (h) 아미노 (상기 아미노는
 - [0283] (h1) C₁₋₆ 알킬 (상기 알킬은
 - [0284] (h11) 히드록시,
 - [0285] (h12) C₁₋₆ 알콕시,
 - [0286] (h13) 카르복실,
 - [0287] (h14) 아미노카르보닐,
 - [0288] (h15) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노,
 - [0289] (h16) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐,
 - [0290] (h17) C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노,
 - [0291] (h18) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐아미노 또는
 - [0292] (h19) C₁₋₆ 알콕시카르보닐아미노로 임의로 치환될 수 있다),
 - [0293] (h2) C₃₋₇ 시클로알킬 (상기 사이클은 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있다),
 - [0294] (h3) C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬,
 - [0295] (h4) 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클 (상기 헤테로사이클은 할로젠 또는 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있다),
 - [0296] (h5) 4- 내지 7-원 포화 헤테로시클릭-C₁₋₄ 알킬,
 - [0297] (h6) C₆₋₁₀ 아릴 (상기 고리는 할로젠, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환될 수 있다),
 - [0298] (h7) C₇₋₁₄ 아르알킬 (상기 고리는 할로젠, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환될 수 있다),
 - [0299] (h8) 헤테로아릴 (상기 헤테로아릴은 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 내지 3 개의 기로 임의로 치환될 수 있다) 및

- [0300] (h9) 헤테로아릴-C₁₋₄ 알킬 (상기 헤테로아릴은 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 내지 3 개의 기로 임의로 치환될 수 있다) 로 이루어진 군에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 내지 2 개의 기로 임의로 치환될 수 있다),
- [0301] (i) 4- 내지 7-원 시클릭 아미노 (상기 사이클은
- [0302] (i1) 할로젠,
- [0303] (i2) 히드록시,
- [0304] (i3) C₁₋₆ 알킬 (상기 기는 히드록시 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환될 수 있다),
- [0305] (i4) C₁₋₆ 알콕시,
- [0306] (i5) 아미노 (상기 기는 1 내지 2 개의 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있다),
- [0307] (i6) 시아노,
- [0308] (i7) 아미노카르보닐 (상기 기는 1 내지 2 개의 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있다),
- [0309] (i8) C₁₋₆ 알킬카르보닐,
- [0310] (i9) C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노 또는
- [0311] (i10) C₁₋₆ 알킬술폰닐아미노로 임의로 치환될 수 있다),
- [0312] (j) C₁₋₆ 알콕시 (상기 기는
- [0313] (j1) 히드록시,
- [0314] (j2) C₁₋₆ 알콕시,
- [0315] (j3) C₃₋₇ 시클로알킬,
- [0316] (j4) 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클 (상기 헤테로사이클은 할로젠 또는 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있다),
- [0317] (j5) 4- 내지 7-원 시클릭 아미노 (상기 사이클은 상기 (i1) 내지 (i10) 으로 임의로 치환될 수 있다),
- [0318] (j6) 4- 내지 7-원 시클릭 아미노카르보닐 (상기 사이클은 상기 (i1) 내지 (i10) 으로 임의로 치환될 수 있다),
- [0319] (j7) C₆₋₁₀ 아릴 (상기 기는 할로젠, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환될 수 있다),
- [0320] (j8) C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노,
- [0321] (j9) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노,
- [0322] (j10) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐,
- [0323] (j11) 할로젠 또는
- [0324] (j12) C₃₋₇ 시클로알킬로 임의로 치환될 수 있다),
- [0325] (k) C₃₋₇ 시클로알콕시 (상기 사이클은 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있다),
- [0326] (l) C₆₋₁₀ 아릴 (상기 아릴은 할로젠, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환될 수 있다),
- [0327] (m) 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클 (상기 헤테로사이클은 상기 (i1) 내지 (i10) 으로 임의로 치환될 수 있다),

- [0328] (n) 아미노카르보닐 (상기 아미노 부분은 비치환 아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노 또는 4- 내지 7-원 시클릭 아미노를 의미한다),
- [0329] (o) 아미노술포닐 (상기 아미노 부분은 비치환 아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노 또는 4- 내지 7-원 시클릭 아미노를 의미한다),
- [0330] (p) 아미노카르보닐옥시 (상기 아미노 부분은 비치환 아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노 또는 4- 내지 7-원 시클릭 아미노를 의미한다),
- [0331] (q) C₆₋₁₀ 아릴옥시 (상기 기는 할로젠, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환될 수 있다),
- [0332] (r) C₇₋₁₄ 아르알킬옥시,
- [0333] (s) 헤테로아릴옥시 (상기 고리는 할로젠 또는 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있다),
- [0334] (t) 4- 내지 7-원 포화 헤테로시클릭 옥시 (상기 헤테로사이클은 할로젠 또는 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있다),
- [0335] (u) C₁₋₆ 알킬술포닐,
- [0336] (v) C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노,
- [0337] (w) C₁₋₆ 알콕시카르보닐,
- [0338] (x) C₁₋₆ 알킬술포닐아미노,
- [0339] (y) C₁₋₆ 알콕시카르보닐아미노
- [0340] (z) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐아미노 또는
- [0341] (aa) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노술포닐아미노 등을 포함한다.
- [0342] 바람직한 것은
- [0343] (a) 할로젠,
- [0344] (b) 시아노,
- [0345] (c) 히드록시,
- [0346] (h) 아미노 (상기 아미노는
- [0347] (h1) C₁₋₆ 알킬,
- [0348] (h2) C₃₋₇ 시클로알킬 및
- [0349] (h8) 헤테로아릴 (상기 고리는 동일 또는 상이한 1 내지 3 개의 할로젠 원자로 임의로 치환될 수 있다) 로 이루어진 군에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 내지 2 개의 기로 임의로 치환될 수 있다),
- [0350] (i) 4- 내지 7-원 시클릭 아미노 (상기 사이클은
- [0351] (i1) 할로젠,
- [0352] (i2) 히드록시 또는
- [0353] (i6) 시아노로 임의로 치환될 수 있다),
- [0354] (j) C₁₋₆ 알콕시 (상기 기는
- [0355] (j1) 히드록시,
- [0356] (j2) C₁₋₆ 알콕시,

- [0357] (j3) C₃₋₇ 시클로알킬 또는
- [0358] (j4) 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클로 임의로 치환될 수 있다),
- [0359] (k) C₃₋₇ 시클로알콕시,
- [0360] (l) C₆₋₁₀ 아릴 (상기 기는 할로겐 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환될 수 있다),
- [0361] (m) 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클 (상기 헤테로사이클은 상기 (i1), (i2), (i6) 으로 임의로 치환될 수 있다),
- [0362] (n) 아미노카르보닐 (상기 아미노 부분은 비치환 아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노 또는 4- 내지 7-원 시클릭 아미노를 의미한다),
- [0363] (o) 아미노술포닐 (상기 아미노 부분은 비치환 아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노 또는 4- 내지 7-원 시클릭 아미노를 의미한다),
- [0364] (p) 아미노카르보닐옥시 (상기 아미노 부분은 비치환 아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노 또는 4- 내지 7-원 시클릭 아미노를 의미한다),
- [0365] (t) 4- 내지 7-원 포화 헤테로시클릭 옥시,
- [0366] (v) C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노,
- [0367] (w) C₁₋₆ 알콕시카르보닐,
- [0368] (y) C₁₋₆ 알콕시카르보닐아미노를 포함한다.
- [0369] "임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬카르보닐", "임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬술포닐", "임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬술포닐아미노", "임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시", "임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬티오", "임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시카르보닐", "임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노", "임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬카르보닐옥시", "임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시카르보닐아미노", "임의로 치환되는 C₁₋₃ 알킬렌", "임의로 치환되는 메틸렌" 및 "임의로 치환되는 에틸렌" 의 치환기는, 예를 들어 상기 (a) 내지 (aa) 등에서 선택되는 기를 포함한다.
- [0370] 바람직한 것은
- [0371] (a) 할로겐,
- [0372] (b) 시아노,
- [0373] (c) 히드록시,
- [0374] (j) C₁₋₆ 알콕시 (상기 기는
- [0375] (j1) 히드록시,
- [0376] (j2) C₁₋₆ 알콕시,
- [0377] (j3) C₃₋₇ 시클로알킬 또는
- [0378] (j4) 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클로 임의로 치환될 수 있다),
- [0379] (k) C₃₋₇ 시클로알콕시,
- [0380] (l) C₆₋₁₀ 아릴 (상기 기는 할로겐 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환될 수 있다),
- [0381] (m) 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클 (상기 기는 상기 (i1), (i2), (i6) 으로 임의로 치환될 수 있다) 을 포함한다.
- [0382] "임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬", "임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬", "임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알

킬카르보닐", "임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬카르보닐아미노", "임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬술포닐", "임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬술포닐아미노", "임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬카르보닐", "임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알콕시", "임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알콕시카르보닐", "임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬카르보닐아미노", "임의로 치환되는 4- 내지 7-원 시클릭 아미노", "임의로 치환되는 4- 내지 7-원 시클릭 아미노카르보닐", "임의로 치환되는 4- 내지 7-원 시클릭 아미노술포닐", "임의로 치환되는 4- 내지 7-원 시클릭 아미노카르보닐옥시", "임의로 치환되는 4- 내지 7-원 시클릭 아미노카르보닐아미노", "임의로 치환되는 4- 내지 7-원 시클릭 아미노술포닐아미노", "임의로 치환되는 포화 헤테로사이클", "임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 C₁₋₄ 알킬", "임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 카르보닐", "임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 술포닐", "임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 술포닐아미노", "임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 옥시", "임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 카르보닐아미노", "임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 옥시카르보닐" 및 "임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 옥시카르보닐아미노" 의 치환기는, 예를 들어 상기 (a) 내지 (aa) 등에서 선택되는 기를 포함한다.

[0383] 바람직한 것은

[0384] (a) 할로젠,

[0385] (b) 시아노,

[0386] (c) 히드록시,

[0387] (j) C₁₋₆ 알콕시를 포함한다.

[0388] Ar¹ 및 Ar² 예서를 제외하고 정의된 "임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴", "임의로 치환되는 C₇₋₁₄ 아르알킬", "임의로 치환되는 C₇₋₁₄ 아르알킬옥시", "임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴카르보닐", "임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴옥시", "임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴술포닐", "임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴술포닐아미노", "임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴카르보닐아미노", Ar¹ 및 Ar² 예서를 제외하고 정의된 "임의로 치환되는 헤테로아릴", "임의로 치환되는 헤테로아릴-C₁₋₄ 알킬", "임의로 치환되는 헤테로아릴옥시", "임의로 치환되는 헤테로아릴카르보닐", "임의로 치환되는 헤테로아릴술포닐", "임의로 치환되는 헤테로아릴술포닐아미노" 및 "임의로 치환되는 헤테로아릴카르보닐아미노" 의 치환기는, 예를 들어

[0389] (a2) 할로젠,

[0390] (b2) 시아노,

[0391] (c2) C₁₋₆ 알킬,

[0392] (d2) C₁₋₆ 알킬술포닐 (상기 기는

[0393] (d21) 할로젠,

[0394] (d22) 히드록시,

[0395] (d23) C₁₋₆ 알콕시,

[0396] (d24) C₃₋₇ 시클로알킬,

[0397] (d25) C₃₋₇ 시클로알콕시,

[0398] (d26) 디-C₁₋₆ 알킬아미노,

[0399] (d27) 4- 내지 7-원 시클릭 아미노 또는

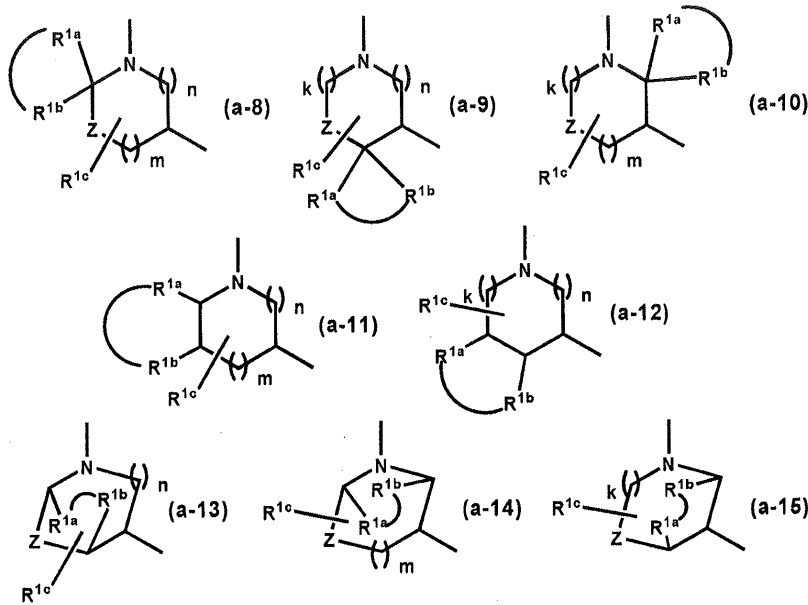
[0400] (d28) 포화 헤테로사이클로 임의로 치환될 수 있다),

[0401] (e2) C₃₋₇ 시클로알킬술포닐 (상기 기는 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있다),

- [0402] (ee2) C₆₋₁₀ 아릴술폰닐 (상기 기는 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있다),
- [0403] (f2) 포화 헤테로시클릭 술폰닐 (상기 사이클은 할로겐 또는 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있다),
- [0404] (ff2) 헤테로아릴술폰닐 (상기 헤테로아릴은 할로겐 또는 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있다),
- [0405] (g2) 아미노 (상기 아미노는 상기 (h1) 내지 (h9) 로 이루어진 군에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 내지 2 개의 기로 임의로 치환될 수 있다),
- [0406] (hh2) 아미노술폰닐 (상기 아미노는 동일 또는 상이한 1 내지 2 개의 C₁₋₆ 알킬 (상기 알킬은 할로겐, 히드록시, C₁₋₆ 알콕시 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노로 임의로 치환될 수 있다) 로 임의로 치환될 수 있다),
- [0407] (ii2) 4- 내지 7-원 시클릭 아미노 (상기 사이클은 상기 (i1) 내지 (i10) 으로 임의로 치환될 수 있다),
- [0408] (jj2) 아미노카르보닐 (상기 아미노는 상기 (h1) 내지 (h9) 로 이루어진 군에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 내지 2 개의 기로 임의로 치환될 수 있다),
- [0409] (k2) 4- 내지 7-원 시클릭 아미노카르보닐 (상기 사이클은 상기 (i1) 내지 (i10) 으로 임의로 치환될 수 있다),
- [0410] (l2) 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클 (상기 헤테로사이클은 상기 (i1) 내지 (i10) 으로 임의로 치환될 수 있다),
- [0411] (m2) 카르복실,
- [0412] (n2) C₁₋₆ 알콕시 (상기 기는 상기 (j1) 내지 (j12) 로 임의로 치환될 수 있다),
- [0413] (o2) C₁₋₆ 시클로알콕시,
- [0414] (p2) 4- 내지 7-원 포화 헤테로시클릭 옥시 (상기 헤테로사이클은 상기 (i1) 내지 (i10) 으로 임의로 치환될 수 있다),
- [0415] (q2) C₇₋₁₄ 아르알킬옥시,
- [0416] (r2) C₁₋₆ 알콕시카르보닐 (상기 기는 상기 (j1) 내지 (j12) 로 임의로 치환될 수 있다),
- [0417] (s2) C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노 (상기 아미노는 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있고, 알킬은 상기 (a) 내지 (aa) 로 임의로 치환될 수 있다),
- [0418] (t2) C₃₋₇ 시클로알킬카르보닐아미노 (상기 아미노는 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있다),
- [0419] (u2) C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬카르보닐아미노 (상기 아미노는 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있다),
- [0420] (v2) 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴카르보닐아미노 (상기 아미노는 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있다),
- [0421] (w2) 4- 내지 7-원 포화 헤테로시클릭 카르보닐아미노 (상기 아미노는 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있고, 헤테로사이클은 상기 (i1) 내지 (i10) 으로 임의로 치환될 수 있다),
- [0422] (x2) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐아미노 (상기 아미노는 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있다),
- [0423] (y2) C₁₋₆ 알콕시카르보닐아미노 (상기 아미노는 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있고, 알콕시는 상기 (j1) 내지 (j12) 로 임의로 치환될 수 있다),
- [0424] (z2) C₆₋₁₀ 아릴,
- [0425] (aa2) 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 및
- [0426] (aa2) C₁₋₆ 알킬티오 (상기 기는 상기 (j1) 내지 (j12) 로 임의로 치환될 수 있다) 등을 포함한다.
- [0427] 바람직한 것은
- [0428] (a2) 할로겐,

- [0429] (b2) 시아노,
- [0430] (c2) C₁₋₆ 알킬,
- [0431] (d2) C₁₋₆ 알킬술폰닐 (상기 기는
- [0432] (d21) 할로젠으로 임의로 치환될 수 있다),
- [0433] (ee2) C₆₋₁₀ 아릴술폰닐 (상기 기는 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있다),
- [0434] (f2) 포화 헤테로시클릭 술폰닐 (상기 헤테로사이클은 할로젠 또는 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있다),
- [0435] (ff2) 헤테로아릴술폰닐 (상기 고리는 할로젠 또는 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있다),
- [0436] (hh2) 아미노술폰닐 (상기 아미노는 동일 또는 상이한 1 내지 2 개의 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환될 수 있다),
- [0437] (jj2) 아미노카르보닐 (상기 아미노는 상기 (h1) 내지 (h9) 로 이루어진 군에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 내지 2 개의 기로 임의로 치환될 수 있다),
- [0438] (k2) 4- 내지 7-원 시클릭 아미노카르보닐 (상기 사이클은 상기 (i1) 내지 (i10) 으로 임의로 치환될 수 있다),
- [0439] (l2) 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클 (상기 헤테로사이클은 상기 (i1) 내지 (i10) 으로 임의로 치환될 수 있다),
- [0440] (n2) C₁₋₆ 알콕시 (상기 기는 상기 (j1) 내지 (j12) 로 임의로 치환될 수 있다),
- [0441] (o2) C₁₋₆ 시클로알콕시,
- [0442] (p2) 4- 내지 7-원 포화 헤테로시클릭 옥시 (상기 헤테로사이클은 상기 (i1) 내지 (i10) 으로 임의로 치환될 수 있다),
- [0443] (q2) C₇₋₁₄ 아르알킬옥시,
- [0444] (z2) C₆₋₁₀ 아릴,
- [0445] (aa2) 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 및
- [0446] (aa2) C₁₋₆ 알킬티오 (상기 기는 상기 (j1) 내지 (j12) 로 임의로 치환될 수 있다) 등을 포함한다.
- [0447] "R^{1a} 및 R^{1b} 가 연결되어, 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 C₃₋₇ 시클로알킬 고리 또는 포화 헤테로사이클을 형성할 수 있다" 는, 고리 Q 가 예를 들어 하기 식 (a-8) 내지 (a-15) 등인 것을 의미한다.

[0448] [화학식 21]



[0449]

[0450] 본 발명에서 바람직한 R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 동일 또는 상이하고, 수소, 히드록실, 할로젠, 시아노, C₁₋₆ 알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₆₋₁₀ 아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 헤테로아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 포화 헤테로사이클 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬카르보닐 및 C₁₋₆ 알킬술폰에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₁₋₆ 알콕시 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₁₋₆ 알킬카르보닐옥시 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 아미노카르보닐옥시 (상기 기는 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 1 또는 2 개의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 또는 4- 내지 7-원 시클릭 아미노카르보닐옥시를 포함한다. 대안적으로는, R^{1a} 및 R^{1b} 가 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 서로 연결될 수 있으며, 이 경우, 고리 Q 는 식 (a-11) 또는 (a-12) 의 기이다.

[0451] 본 발명에서 바람직한 R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 동일 또는 상이하고, 수소, 히드록실, 할로젠, 시아노, C₁₋₆ 알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₁₋₆ 알콕시 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 헤테로아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 또는 포화 헤테로사이클 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬카르보닐에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 을 포함한다. 대안적으로는, R^{1a} 및 R^{1b} 가 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 서로 연결될 수 있으며, 이 경우, 고리 Q 는 식 (a-11) 또는 (a-12) 의 기이다.

[0452] 본 발명에서의 Ar¹ 이 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴 또는 임의로 치환되는 헤테로아릴인 경우, 상기 기의 치환기는 할로젠 원자, 히드록실, 시아노, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기를 포함한다.

[0453] 본 발명에서의 Ar² 가 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴 또는 임의로 치환되는 헤테로아릴인 경우, 상기 기의 탄소 원자에 임의로 치환되는 치환기는 히드록실, 할로젠 원자, 시아노, 카르복실, 임의로 치환되는 아미노, 임의로 치

환되는 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 C₇₋₁₄ 아르알킬, 임의로 치환되는 헤테로아릴-C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴, 임의로 치환되는 헤테로아릴, 임의로 치환되는 포화 헤테로사이클, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬티오, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알콕시, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴옥시, 임의로 치환되는 헤테로아릴옥시, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 옥시, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬카르보닐아미노, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴카르보닐아미노, 임의로 치환되는 헤테로아릴카르보닐아미노, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 카르보닐아미노, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시카르보닐아미노, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알콕시카르보닐아미노, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 옥시카르보닐아미노, 임의로 치환되는 아미노카르보닐아미노, 임의로 치환되는 아미노술포닐아미노, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬카르보닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬카르보닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬카르보닐, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴카르보닐, 임의로 치환되는 헤테로아릴카르보닐, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 카르보닐, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시카르보닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알콕시카르보닐, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 옥시카르보닐, 임의로 치환되는 아미노카르보닐, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬술포닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬술포닐, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴술포닐, 임의로 치환되는 헤테로아릴술포닐, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 술포닐 및 임의로 치환되는 아미노술포닐로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기를 포함하고,

[0454] 상기 기의 질소 원자에 임의로 치환되는 치환기는 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴, 임의로 치환되는 헤테로아릴, 임의로 치환되는 포화 헤테로사이클, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬카르보닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬카르보닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₄ 알킬카르보닐, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시카르보닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알콕시카르보닐, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 옥시카르보닐, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴카르보닐, 임의로 치환되는 헤테로아릴카르보닐, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 카르보닐, 임의로 치환되는 아미노카르보닐, 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬술포닐, 임의로 치환되는 C₃₋₇ 시클로알킬술포닐, 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴술포닐, 임의로 치환되는 헤테로아릴술포닐, 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릭 술포닐 및 임의로 치환되는 아미노술포닐로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기를 포함한다.

[0455] 본 발명에서의 Ar² 가 식 (c-1) 내지 (c-19) 의 기인 경우, 상기 기의 탄소 원자의 바람직한 치환기는 히드록실, 할로젠, 시아노, C₁₋₆ 알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₆₋₁₀ 아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₁₋₆ 알콕시 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₁₋₆ 알킬티오 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₃₋₇ 시클로알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 헤테로아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 포화 헤테로사이클 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬카르보닐 및 C₁₋₆ 알킬술포닐에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 아미노카르보닐 (상기 기는 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 1 또는 2 개의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 4- 내지 7-원 시클릭 아미노카르보닐, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₁₋₆ 알킬술포닐 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수

있다), C₆₋₁₀ 아릴술폰닐 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₁₋₆ 알킬카르보닐 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 및 C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐아미노 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기를 포함한다.

[0456] 식 (c-1) 내지 (c-19) 의 기의 NH 의 바람직한 치환기는 C₁₋₆ 알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₆₋₁₀ 아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₃₋₇ 시클로알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 헤테로아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 포화 헤테로사이클 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬카르보닐 및 C₁₋₆ 알킬술폰닐에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 아미노카르보닐 (상기 기는 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 1 또는 2 개의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 4- 내지 7-원 시클릭 아미노카르보닐, C₁₋₆ 알킬술폰닐 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₆₋₁₀ 아릴술폰닐 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 및 C₁₋₆ 알킬카르보닐 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 로 이루어진 군에서 선택되는 기를 포함한다.

[0457] 본 발명에서의 Ar² 가 식 (c-1) 내지 (c-19) 의 기인 경우, 상기 기의 탄소 원자의 바람직한 치환기는 히드록실, 할로젠, 시아노, C₁₋₆ 알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₁₋₆ 알콕시 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₁₋₆ 알킬티오 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₆₋₁₀ 아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 헤테로아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 및 포화 헤테로사이클 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬카르보닐 및 C₁₋₆ 알킬술폰닐에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기를 포함한다.

[0458] 식 (c-1) 내지 (c-19) 의 기의 NH 의 바람직한 치환기는 C₁₋₆ 알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₃₋₇ 시클로알킬 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₆₋₁₀ 아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 헤테로아릴 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), 포화 헤테로사이클 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬카르보닐 및 C₁₋₆ 알킬술폰닐에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₁₋₆ 알킬카르보닐 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다), C₁₋₆ 알킬술폰닐 (상기 기는 히드록실, 시아노 및 할로젠에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 및 C₆₋₁₀ 아릴술폰닐 (상기 기는 히드록실, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되는 하나 이상의 동일 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있다) 로 이루어진 군에서 선택되는 기

를 포함한다.

[0459] 의약상 허용되는 염은, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산과 같은 광산과의 염; 포름산, 아세트산, 푸마르산, 말레산, 옥살산, 시트르산, 말산, 타르타르산, 아스파르트산, 글루탐산과 같은 유기 카르복실산과의 염; 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 히드록시벤젠술폰산, 디히드록시벤젠술폰산과 같은 술폰산과의 염; 나트륨염, 칼륨염과 같은 알칼리 금속염; 칼슘염, 마그네슘염과 같은 알칼리 토금속염; 암모늄염; 트리에틸아민염, 피리딘염, 피콜린염, 에탄올아민염, 디시클로헥실아민염, N,N'-디벤질에틸렌디아민과의 염 등을 포함한다.

[0460] 바람직한 것은 염산, 브롬화수소산, 황산, 아세트산, 푸마르산, 말레산, 옥살산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산과의 염을 포함한다.

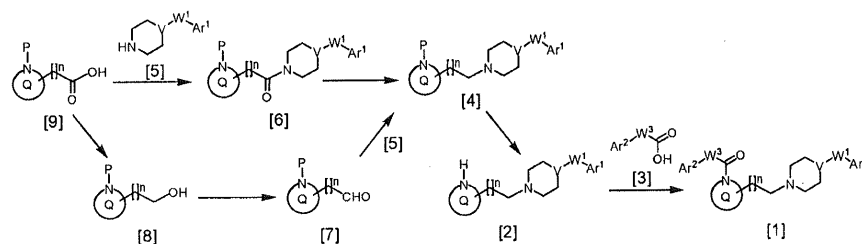
[0461] 본 발명의 화합물 (1) 및 이의 의약상 허용되는 염은 수화물, 또는 에탄올레이트와 같은 용매화물일 수 있으며, 이들 수화물 및/또는 용매화물도 본 발명의 화합물에 포함된다.

[0462] 본 발명의 화합물 (1) 은 입체이성질체, 호변이성질체 및/또는 광학 이성질체를 가진다. 본 발명은 이들 이성질체의 혼합물 및 단리된 이성질체를 포함한다.

[0463] 본 발명의 화합물 (1) 은 공지의 화합물로부터 공지의 합성 방법을 조합함으로써 합성할 수 있으나, 예를 들어 하기 반응식의 제조법 a) 로도 합성할 수 있다.

[0464] 제조법 a)

[0465] [화학식 22]



[0466] [반응식 중, Ar¹, Ar², Q, V, W¹, W³ 은 상기 정의한 바와 동일한 의미를 가진다. P 는 아미노기의 보호기이다. n 은 0, 1 또는 2 이다.]

[0468] 식 [1] 의 화합물은 식 [2] 의 디아민을, 예를 들어 축합제의 존재하에 불활성 용매중에서 실온에서 또는 가열하에서 식 [3] 의 카르복실산과 반응시킴으로써, 또는 상기 디아민을 염기의 존재하에 불활성 용매중에서 실온에서 또는 가열하에서 식 [3] 의 카르복실산에 대응하는 산 할로젠화물 또는 산 무수물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0469] 축합제로서는, 예를 들어 디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 디이소프로필카르보디이미드 (DIPC), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 (WSC), 벤조트리아졸-1-일-트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스파이드 (BOP), 디페닐포스포닐 디아미드 (DPPA), N,N-카르보닐디이미다졸 (CDI), 벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스파이드 (HBTU) 와 같은 축합제가 사용되며, 필요에 따라서, 예를 들어 N-히드록시숙신이미드 (HOSu), 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBT), 3-히드록시-4-옥소-3,4-디히드로-1,2,3-벤조트리아진 (HOBT) 과 같은 첨가제를 첨가할 수 있다.

[0470] 용매는, 예를 들어 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 방향족 탄화수소 용매, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산과 같은 에테르 용매, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄과 같은 할로젠화 탄화수소 용매, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드와 같은 아미드 용매, 피리딘과 같은 염기성 용매, 또는 이들의 혼합물 등을 포함한다.

[0471] 염기는, 예를 들어 알칼리 탄산염 (탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 중탄산칼륨, 중탄산나트륨을 포함), 알칼리 수소화물 (수소화나트륨, 수소화칼륨을 포함), 알칼리 수산화물 (수산화칼륨, 수산화나트륨을 포함), 알칼리 알콕사이드 (나트륨 에톡사이드, 나트륨 tert-부톡사이드, 칼륨 tert-부톡사이드를 포함), 유기 염기 (N-메틸모르폴린, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 트리부틸아민, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔, 1,4-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔, 피리딘을 포함), 바람직하게는 탄산칼륨, 칼륨 tert-부톡사이드, 트리에틸아민 등을 포함한다.

[0472] 식 [2] 의 디아민은 식 [4] 의 화합물의 아미노기상의 보호기 P 를 제거함으로써 제조할 수 있다. 아미노기를 보호하는 보호기로서는, 유기 합성 화학 분야에서 사용되는 통상의 보호기를 사용할 수 있으며, 이러한 보호기는 통상의 방법에 따라서 도입 및 제거할 수 있다 (예, T. W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc., 2002 의 방법).

[0473] 아미노기의 보호기는, 예를 들어 tert-부틸옥시카르보닐 등을 포함한다. 이러한 아미노기의 보호기는 염산, 트리플루오로아세트산과 같은 산의 존재하에, 수성 테트라히드로푸란, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 수성 메탄올과 같은 용매중에서 처리함으로써 제거할 수 있다.

[0474] 식 [4] 의 화합물은 불활성 용매중에서 식 [6] 의 화합물을 환원제와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 환원제는, 예를 들어 수소화 리튬 알루미늄 또는 보란 착물 (보란-디메틸솔파이드 착물 또는 보란-테트라히드로푸란 착물) 등을 포함한다. 불활성 용매는, 예를 들어 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산 또는 이들의 혼합물 등을 포함한다.

[0475] 식 [6] 의 화합물은 식 [5] 의 아민을, 식 [1] 의 화합물의 경우와 동일한 조건하에서 식 [9] 의 카르복실산과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0476] 식 [4] 의 화합물은 또한 식 [7] 의 알데히드를, 예를 들어 환원제의 존재하에 불활성 용매중에서 실온에서 또는 가열하에서, 식 [5] 의 아민과 환원적 아미노화 반응에서 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0477] 환원제로서는, 수소화 트리아세톡시 붕소 나트륨, 수소화 리튬 알루미늄, 수소화 붕소 나트륨, 시아노 수소화 붕소 나트륨을 포함한 복합 수소 화합물, 및 디보란과 같은 환원제를 사용할 수 있다. 또한, 나트륨, 나트륨 아말감 또는 아연-산에 의한 환원, 및 납 또는 백금을 음극으로서 사용한 전해 환원을 사용할 수 있다. 용매는, 예를 들어 메탄올 및 에탄올과 같은 알코올 용매, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산과 같은 에테르 용매, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄과 같은 할로겐화 탄화수소 용매, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0478] 식 [7] 의 화합물은 불활성 용매중에서 식 [8] 의 1 차 알코올을 산화 반응에서 처리함으로써 제조할 수 있다. 용매는 할로겐 용매 (디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름을 포함), N,N-디메틸포름아미드, 에테르 용매 (디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산을 포함), 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 바람직한 산화 반응은 Swern 산화, Dess-Martin 산화, 크롬산 산화, 황산화 이산화망간 산화이며, 문헌 (예, R. C. Larock et al., Comprehensive Organic Transformations 2nd edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999, 또는 Chemical Society of Japan, Jikken Kagaku Koza 4th edition, Maruzen, 1993) 의 방법에 따라서 수행할 수 있다.

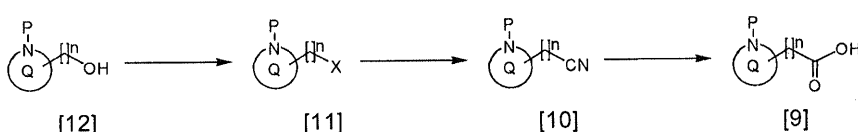
[0479] 식 [8] 의 화합물은 불활성 용매중에서 식 [9] 의 카르복실산을 환원제와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 환원제는, 예를 들어 수소화 리튬 알루미늄 또는 보란 착물 (보란-디메틸 솔파이드 착물 또는 보란-테트라히드로푸란 착물을 포함) 등을 포함한다. 불활성 용매는, 예를 들어 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 또는 이들의 혼합물 등을 포함한다.

[0480] 식 [3] 의 카르복실산 및 식 [5] 의 아민은 공지의 화합물이거나, 또는 공지의 화합물로부터 공지의 합성 방법을 조합함으로써 합성할 수 있다.

[0481] 식 [9] 의 원료 화합물은 공지의 화합물이거나, 또는 공지의 화합물로부터 공지의 합성 방법을 조합함으로써 합성할 수 있다. 예를 들어, N-보호 프롤린의 카르복실산 부위를 디아조메탄 또는 트리메틸실릴디아조메탄으로 처리하여 이의 탄소 원자의 수를 증가시키는 방법 (예, Y. Yamada et al., Chemical and pharmaceutical Bulletin, 2004, vol. 52, p 1082-1085 의 방법), 또는 2-알릴-N-보호 피롤리딘의 알릴기를 산화적으로 분리시키는 방법 (예, C. Pousset et al., Tetrahedron Asymmetry, 2004, vol. 15, p 3407-3412 의 방법) 에 의해서도 합성할 수 있다. 또한, 식 [9] 의 원료 화합물은 하기 반응식의 제조법 b) 에 의해서도 제조할 수 있다.

[0482] 제조법 b)

[0483] [화학식 23]



[0484]

[0485] [반응식 중, Q, n, P 는 상기 정의한 바와 동일한 의미를 가진다. X 는 이탈기이다.]

- [0486] 식 [9]의 화합물은 식 [10]의 화합물을, 예를 들어 산성 또는 염기성 조건하에 불활성 용매중에서 실온에서 또는 가열하에서 가수분해시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0487] 산은, 예를 들어 염산, 황산, 아세트산 등을 포함한다. 염기는, 예를 들어 수산화나트륨, 수산화칼륨과 같은 무기 염기를 포함한다. 용매는, 예를 들어 물, 에탄올, 메탄올과 같은 알코올계 용매, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산과 같은 에테르 용매, 피리딘과 같은 염기성 용매, 또는 이들의 혼합물 등을 포함한다.
- [0488] 식 [10]의 화합물은 불활성 용매중에서 식 [11]의 화합물과 시안화물을 필요에 따라 첨가제의 존재하에서 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 시안화물은, 예를 들어 시안화칼륨 또는 시안화나트륨 등을 포함한다. 반응 용매는, 예를 들어 디메틸포름아미드 또는 디메틸 술폰과 같은 불활성 용매를 포함한다. 첨가제는 요오드화 칼륨, 요오드화 나트륨 등을 포함한다.
- [0489] 식 [11]의 화합물은 식 [12]의 화합물의 히드록실을 이탈기로 전환시킴으로써 제조할 수 있다. 이탈기가 할로겐 (예, 염소 원자) 인 식 [11]의 화합물은 식 [12]의 화합물과 티오닐 클로라이드를 필요에 따라 염기의 존재하에서 반응시킴으로써 수득된다. 용매는, 예를 들어 피리딘, 테트라히드로푸란, 메틸렌 클로라이드 등을 포함한다. 염기는, 예를 들어 피리딘 등을 포함한다.
- [0490] 이탈기가 술폰일 옥시인 식 [11]의 화합물은 식 [12]의 화합물과 술폰일 클로라이드를 필요에 따라 염기의 존재하에서 반응시킴으로써 수득된다. 용매는, 예를 들어 피리딘, 테트라히드로푸란, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 등을 포함한다. 염기는, 예를 들어 트리에틸아민 등을 포함한다. 술폰일 클로라이드는, 예를 들어 메탄술폰일 클로라이드와 같은 알킬술폰일 클로라이드, 토실 클로라이드, 벤젠술폰일 클로라이드와 같은 아릴술폰일 클로라이드 등을 포함한다.
- [0491] 식 [12]의 원료 화합물은 공지의 화합물이거나, 또는 공지의 화합물로부터 공지의 합성 방법을 조합함으로써 합성할 수 있다. 예를 들어, 폐환 반응에 의한 시클릭 아민의 합성 반응 (예, H. Takahata et al., *Tetrahedron Asymmetry*, 1991, vol. 2, p 351-352, 또는 A. I. Meyers et al., *The Journal of Organic Chemistry*, 1996, vol. 61, p 2586-2587의 방법)에 따라서도 제조할 수 있다.
- [0492] 제조법 a)의 식 [3]의 원료 화합물은 공지의 화합물이거나, 또는 공지의 화합물로부터 공지의 합성 방법을 조합함으로써 합성할 수 있다. 예를 들어, 인돌-2-카르복실산 및 아자인돌카르복실산, 및 상기 카르복실산으로 용이하게 전환될 수 있는 에스테르는 인돌의 일반적인 합성 방법으로서 알려진 Fisher 방법 또는 Reissert 방법 (예, JP-A-7-10839, JP-A-8-208602, 또는 F. D. Marsh et al., *Journal of the American Chemical Society*, 1965, vol. 87, p 3530-3531의 방법)에 따라서 합성할 수 있다. 또한, 2H-피라졸-5-카르복실산 및 상기 카르복실산으로 용이하게 전환될 수 있는 에스테르는, 예를 들어 X. Qi et al., *Angewandte Chemie International Edition*, 2007, vol. 46, p 3242-3244., A. F. C. Flores et al., *Synthesis*, 2005, vol. 16, p 2744-2750., 또는 W02006/33943의 방법에 따라서도 합성할 수 있다.
- [0493] 아미노, 카르복시, 히드록실 또는 옥소를 포함한 관능기를 갖는 본 발명의 화합물 또는 이의 중간체는, 필요에 따라서 임의의 보호 및 탈보호 기술을 사용할 수 있다. 바람직한 보호기, 보호 기술 및 탈보호 기술은 상기 *Protective Groups in Organic Synthesis 3rd edition* 등에 상세히 기재되어 있다.
- [0494] 본 발명의 식 [1]의 화합물, 또는 이를 제조하기 위한 중간체는 공지의 방법으로 정제할 수 있다. 예를 들어, 컬럼 크로마토그래피 (예, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 또는 이온 교환 컬럼 크로마토그래피), 또는 재결정화 등으로 정제할 수 있다. 예를 들어, 재결정화 용매로서는, 메탄올, 에탄올 또는 2-프로판올과 같은 알코올 용매, 디에틸 에테르와 같은 에테르 용매, 에틸 아세테이트와 같은 에스테르 용매, 벤젠 또는 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소 용매, 아세톤과 같은 케톤 용매, 헥산과 같은 탄화수소 용매, 디메틸포름아미드 또는 아세트니트릴과 같은 비양성자성 용매, 물, 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다. 기타의 정제 방법은 *Jikken Kagaku Koza (Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd.) vol. 1* 등의 방법을 포함한다.
- [0495] 하나 이상의 비대칭 중심을 갖는 본 발명의 식 [1]의 화합물은 통상의 방법에 따라서, 비대칭 중심을 갖는 원료 화합물을 사용하거나, 또는 도중의 단계에서 비대칭 중심을 도입함으로써 제조할 수 있다. 예를 들어, 광학 이성질체는 광학 활성 원료 화합물을 사용하거나, 또는 제조 공정의 적절한 단계에서 광학 분할시킴으로써 수득할 수 있다. 광학 분할은, 예를 들어 식 [1]의 화합물 또는 이의 중간체를 불활성 용매 (예, 메탄올, 에탄올 또는 2-프로판올과 같은 알코올계 용매, 디에틸 에테르와 같은 에테르 용매, 에틸 아세테이트와 같은 에스테르 용매, 톨루엔과 같은 탄화수소 용매, 또는 아세트니트릴과 같은 비양성자성 용매, 및 이들의 혼합물) 중

에서, 광학 활성 산 (예, 만델산, N-벤질옥시알라닌 또는 락트산과 같은 모노카르복실산, 타르타르산, 디이소프로필리덴타르타르산 또는 말산과 같은 디카르복실산, 또는 캄포르술폰산 또는 브로모캄포르술폰산과 같은 술폰산) 과 염을 형성시키는 부분입체이성질체 방법에 의해서 수행할 수 있다.

[0496] 카르복시와 같은 산성 관능기를 갖는 식 [1] 의 화합물 또는 이의 중간체는 광학 활성 아민 (예, α -페네틸아민, 키닌, 퀴니딘, 신코니딘, 신코닌, 스트리크닌과 같은 유기 아민) 과 염을 형성시킴으로써 제조할 수 있다.

[0497] 염을 형성시키는 온도는 실온 내지 용매의 비점 범위에서 선택된다. 광학 순도를 향상시키기 위해서는, 일단 용매의 비점 부근까지 온도를 상승시키는 것이 바람직하다. 석출된 염을 여과할 때, 필요에 따라서 냉각시켜 수율을 향상시킬 수 있다. 광학 활성 산 또는 아민의 사용량은 기질에 대해서 약 0.5 내지 약 2.0 당량의 범위이고, 바람직하게는 1 당량 정도가 적당하다. 또한, 필요에 따라서 결정화 불활성 용매 (예, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올과 같은 알코올계 용매, 디에틸 에테르와 같은 에테르 용매, 에틸 아세테이트와 같은 에스테르 용매, 톨루엔과 같은 탄화수소 용매, 아세토니트릴과 같은 비양성자성 용매, 및 이들의 혼합물) 중에서 재결정화시켜 고순도의 광학 활성 염을 수득할 수 있다. 또한, 필요에 따라서 광학 분할한 염을 통상의 방법에서 산 또는 염기로 처리하여 이의 자유체를 수득할 수 있다.

[0498] 본 발명의 화합물은 의약으로서 사용하기 위해 경구적 또는 비경구적으로 투여할 수 있다. 구체적으로는, 통상의 투여 형태, 예를 들어 분말, 과립, 정제, 캡슐제, 시럽제, 현탁액의 형태로 경구적으로 투여할 수 있거나, 또는 예를 들어 용액, 유제, 현탁액의 형태로 주사에 의해 비경구적으로 투여할 수 있다. 또한, 테이프제의 형태로 경피 투여할 수 있거나, 또는 좌제의 형태로 직장 투여할 수 있다. 또한, 용액의 형태로 방광내 주입하는 것으로 투여할 수 있다. 상기의 적당한 투여 형태는, 예를 들어 본 발명의 화합물과 허용되는 통상의 담체, 부형제, 결합제, 안정제, 희석제를 배합함으로써 제조할 수 있다. 주사제 형태의 경우에는, 또한 예를 들어 허용되는 완충제, 용해보조제, 등장제를 첨가할 수 있다. 투여량 및 투여 회수는, 예를 들어 대상 질환, 증상, 연령 또는 체중, 투여 형태에 따라 상이하며, 본 발명의 화합물은 통상적으로 성인에 대해 1 일당 0.1 내지 2000 mg, 바람직하게는 1 내지 200 mg 을 1 회 또는 수 회 (예, 2 내지 4 회) 나눠서 투여할 수 있다.

[0499] 본 발명의 화합물은 도파민 D₁, 도파민 D₂, 도파민 D₃, 도파민 D₄ 와 같은 도파민 수용체, 세로토닌 5-HT_{1A}, 세로토닌 5-HT₂, 세로토닌 5-HT₆, 세로토닌 5-HT₇ 과 같은 세로토닌 수용체, α_1 , α_2 와 같은 아드레날린 수용체 중에서, 하나 이상의 수용체 아류형에 대해 높은 결합 친화성을 가진다.

[0500] 도파민 수용체 아류형 중에서 D₂ 수용체의 길항 작용과 정신분열증 작용 사이에는 강한 상관관계가 있다는 것은 이미 잘 알려져 있다 (P. Seeman, pharmacological Reviews, 1980, vol. 32, p 229 참조). D₂ 수용체 길항 작용은 특히 정신분열증의 양성 증상 (예, 환각, 망상) 을 제어할 수 있다. 세로토닌 5-HT₂ 수용체 길항 작용은 정신분열증 작용에 요구되고 있는 것이 보고되어 있다 (P. A. Janssen et al., The Journal of pharmacology and Experimental Therapeutics, 1988, vol. 244, p 685 참조). 5-HT₂ 수용체 길항 작용은 정신분열증의 음성 증상 (예, 무관심, 사회적 위축) 의 개선에 기여할 수 있으며, 정신분열증 치료제의 부작용으로서 잘 알려져 있는 추체외로 증상을 경감할 수 있다.

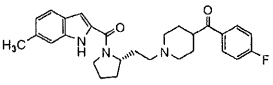
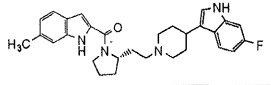
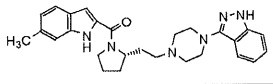
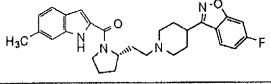
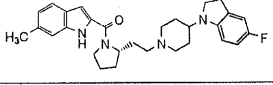
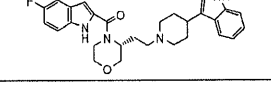
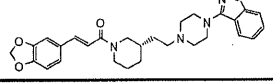
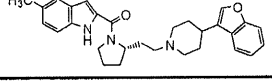
[0501] 또한, 5-HT₆ 수용체 길항제는 특히 정신분열증 및 알츠하이머병의 인지 기능장애, 및 우울병 또는 불안장애의 치료제로서 유용하며 (E. S. Mitchell et al., pharmacology & Therapeutics, 2005, vol. 108, p 320-333 등 참조), 뿐만 아니라 비만 및 대사 질환의 치료제로서도 유용하다고 생각되고 있다 (D. J. Heal et al., pharmacology & Therapeutics, 2008, vol. 117, p 207-231 참조). 따라서, 이들 수용체에 대해 높은 결합 친화성을 갖는 화합물은 정신분열증의 양성 증상과 음성 증상 및 인지 기능장애에 대해 높은 유효성을 발휘하는 것으로 기대된다. 다른 한편으로는, 아드레날린 α_1 수용체 길항 작용은 과잉진정 및 기립성 저혈압을 포함한 종래의 정신분열증 치료제의 부작용 발현에 관여하는 것으로 생각되며, 상기 작용을 분리함으로써 α_1 수용체 길항 작용에 의한 부작용의 경감을 기대할 수 있다.

[0502] 그러므로, 본 발명의 화합물은, 예를 들어 정신분열증 치료제 작용, 인지 기능 개선 작용, 항우울 작용, 항불안 작용 등을 가지며, 특히 정신분열증, 조울병, 조병, 주우울병, 기분장애, 불안장애, 섭식장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 치매 및 이의 수반 증상 등의 치료제로서 유용하다.

[0503] 실시예

[0504] 실시예 1-8 의 질량 분광분석 데이터를 표 1 에 나타낸다.

[0505] [표 1]

실시예 번호	구조	M+1 (% 강도)	실시예 번호	구조	M+1 (% 강도)
1		462 100%	5		472 100%
2		457 100%	6		475 100%
3		475 100%	7		475 100%
4		500 100%	8		456 100%

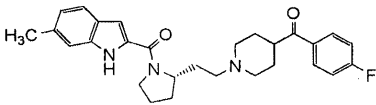
[0506]

[0507] 합성 절차는 다음과 같다.

[0508] 실시예 1

[0509] (S)-(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)(6-메틸-1H-인돌-2-일)메탄올

[0510] [화학식 24]



[0511]

[0512] 중간체 1 (0.45 g, 1.20 mmol) 과 6-메틸인돌-2-카르복실산 (0.21 g, 1.20 mmol) 의 디메틸포름아미드 (4.00 mL) 용액에 트리에틸아민 (0.85 mL, 1.32 mmol) 과 HBTU (0.50 g, 1.32 mmol) 를 첨가하였다. 실온에서 15 시간 동안 교반한 후, 혼합물에 물과 에틸 아세테이트를 첨가하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (클로로포름/메탄올 = 98/2 내지 85/15) 으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (0.37 g, 0.80 mmol, 67 %).

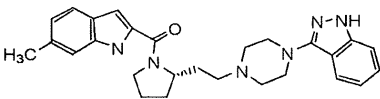
[0513] MS (ESI+) 462 (M⁺, 100 %)

[0514] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.18 (brs, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, J = 7.8Hz), 7.21 (brs, 1H), 7.21 (t, 2H, J = 6.7Hz), 6.97 (d, 1H, J = 8.0Hz), 6.84 (brs, 1H), 4.41 (brs, 1H), 3.86-4.00 (m, 2H), 3.18-3.34 (m, 1H), 3.04-3.17 (m, 2H), 2.47-2.68 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.38-1.78 (m, 10H).

[0515] 실시예 2

[0516] (S)-(2-(2-(4-(1H-인다졸-3-일)피페라진-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)(6-메틸-1H-인돌-2-일)메탄올

[0517] [화학식 25]



[0518]

[0519] 중간체 8 을 사용하여, 실시예 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

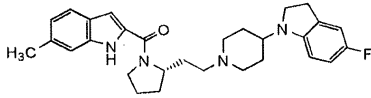
[0520] MS (ESI+) 457 (M⁺, 100 %)

[0521] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (brs, 1H), 7.61-7.84 (m, 2H), 7.22 (brs, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.84 (brs, 1H), 4.53-4.39 (m, 1H), 3.99-3.70 (m, 2H), 3.25-3.05 (m, 1H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.65-2.40 (m, 2H), 2.36-1.62 (m, 12H).

[0522] 실시예 3

[0523] (S)-(2-(2-(4-(5-플루오로인돌린-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)(6-메틸-1H-인돌-2-일)메타논

[0524] [화학식 26]



[0525]

[0526] 중간체 9 를 사용하여, 실시예 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

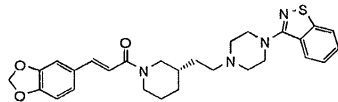
[0527] MS (ESI+) 475 ($\text{M}^+ + 1$, 100 %)

[0528] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (brs, 1H), 7.84-7.61 (m, 2H), 7.22 (brs, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.95-6.88 (t, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 6.23 (ddd, 1H, $J = 12.0, 9.0, 3.0\text{Hz}$), 3.78-3.68 (brs, 1H), 3.43 (d, 2H, $J = 9.0\text{Hz}$), 3.20-3.17 (m, 3H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.89 (t, 2H, $J = 9.0\text{Hz}$), 2.80 (s, 3H), 2.37 (brs, 2H), 2.04-1.82 (m, 12H).

[0529] 실시예 4

[0530] (S,E)-3-(벤조[d][1,3]-5-디옥솔릴)-1-(3-(2-(4-(벤조[d]이소티아조-3-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-프로펜-1-온

[0531] [화학식 27]



[0532]

[0533] 중간체 11 을 사용하여, 실시예 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

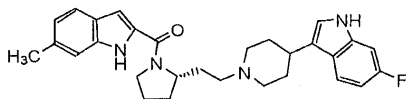
[0534] MS (ESI+) 505 ($\text{M}^+ + 1$, 100 %)

[0535] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.50 (m, 2H), 7.08-6.98 (m, 5H), 6.95-6.85 (m, 2H), 6.00 (brs, 2H), 3.96-3.89 (m, 4H), 3.50-3.35 (m, 4H), 3.05-2.86 (m, 6H), 2.20-1.58 (m, 11H).

[0536] 실시예 5

[0537] (S)-(2-(2-(4-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)피페리딘-1-일)에틸)피페리딘-1-일)(6-메틸-1H-인돌-2-일)메타논

[0538] [화학식 28]



[0539]

[0540] 중간체 12 를 사용하여, 실시예 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

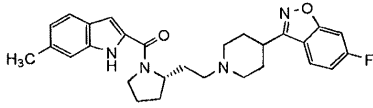
[0541] MS (ESI+) 473 ($\text{M}^+ + 1$, 100 %)

[0542] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (brs, 1H), 8.07 (brs, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.05-6.83 (m, 2H), 4.51-4.39 (m, 1H), 4.00-3.72 (m, 2H), 3.27-3.00 (m, 2H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.70-2.52 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.40-1.65 (m, 12H).

[0543] 실시예 6

[0544] (S)-(2-(2-(4-(6-플루오로벤조[d]이속사졸-3-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)(6-메틸-1H-인돌-2-일)메탄론

[0545] [화학식 29]



[0546]

[0547] 중간체 13 을 사용하여, 실시예 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

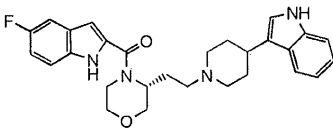
[0548] MS (ESI+) 475 (M⁺+1, 100 %)

[0549] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (brs, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.55 (d, 1H, J = 9.0Hz), 7.22 (s, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 4.53-4.39 (m, 1H), 4.02-3.70 (m, 2H), 3.25-2.98 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.65-2.40 (m, 2H), 2.36-1.92 (m, 10H), 1.90-1.59 (m, 2H).

[0550] 실시예 7

[0551] (R)-(3-(2-(4-(1H-인돌-3-일)피페리딘-1-일)에틸)모르폴리노)(5-플루오로-1H-인돌-2-일)메탄론

[0552] [화학식 30]



[0553]

[0554] 중간체 59 를 사용하여, 실시예 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

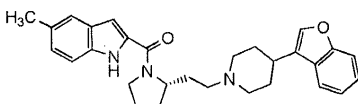
[0555] MS (ESI+) 475 (M⁺+1, 100 %)

[0556] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (brs, 1H), 8.10 (brs, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.29-7.00 (m, 2H), 7.10-6.77 (m, 2H), 4.44-4.32 (m, 1H), 4.05-3.55 (m, 2H), 3.29-3.00 (m, 2H), 2.74-2.55 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.30-2.11 (m, 4H), 2.05-1.88 (m, 4H), 1.70-1.35 (m, 4H).

[0557] 실시예 8

[0558] (S)-(2-(2-(4-(벤조푸란-3-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)(5-메틸-1H-인돌-2-일)메탄론

[0559] [화학식 31]



[0560]

[0561] 중간체 14 를 사용하여, 실시예 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

[0562] MS (ESI+) 456 (M⁺+1, 100 %)

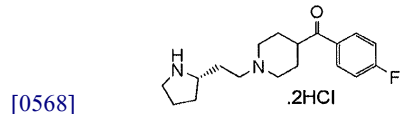
[0563] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (brs, 1H), 7.77-7.39 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (brs, 1H), 7.22-6.88 (m, 2H), 4.47 (brs, 1H), 4.11-3.54 (m, 2H), 3.21-2.88 (m, 2H), 2.70-2.44 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.27-2.10 (m, 4H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.50-1.32 (m, 4H).

[0564] 참고예

[0565] 중간체 1

[0566] (S)-(4-플루오로페닐)(1-(2-(피롤리딘-2-일)에틸)피페리딘-4-일)메탄올 염산염

[0567] [화학식 32]



[0569] 중간체 2 (10.4 g, 248 mmol) 와 4-(4-플루오로벤조일)-피페리딘 염산염 (12.4 g, 51.2 mmol) 의 테트라히드로푸란 (200 mL) 용액에 수소화 트리아세톡시 붕소 나트륨 (11.3 g, 53.6 mmol) 을 첨가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 혼합물에 포화 중조수와 에틸 아세테이트를 첨가하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (클로로포름/메탄올 = 98/2 내지 90/10) 으로 정제하여 표제 화합물의 Boc 유도체를 수득하였다 (19.7 g, 48.6 mmol, 99 %).

[0570] MS (ESI+) 405 (M⁺+1, 100 %)

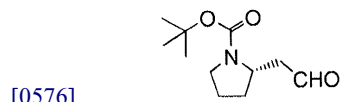
[0571] 수득된 Boc 유도체 (19.7 g, 48.6 mmol) 의 메탄올 (200 mL) 용액에 염산-디옥산 용액 (4N, 25.0 mL) 을 첨가하였다. 혼합물을 80 °C 에서 2 시간 동안 교반하였다. 감압하에서 농축시킨 후, 혼합물에 에틸 아세테이트와 물을 첨가하였다. 수성층을 수산화나트륨 수용액으로 pH = 8-9 로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층에 4N-염산-디옥산 용액 (24 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (16.1 g, 42.8 mmol, 88 %).

[0572] MS (ESI+) 305 (M⁺+1, 100 %)

[0573] 중간체 2

[0574] (S)-tert-부틸 2-(2-옥소에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0575] [화학식 33]



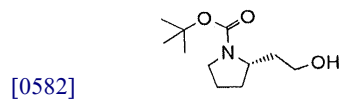
[0577] 옥살릴 클로라이드 (0.33 mL, 3.80 mmol) 의 디클로로메탄 (10.0 mL) 용액에, -78 °C 에서 디메틸술폭시드 (0.43 mL, 6.0 mmol) 의 디클로로메탄 (2.0 mL) 용액을 적하하였다. 30 분간 교반한 후, 혼합물에 중간체 3 (0.53 g, 2.5 mmol) 의 디클로로메탄 (2.0 mL) 용액을 적하하고, 추가로 30 분 후, 혼합물에 트리에틸아민 (1.8 mL, 13.0 mmol) 을 적하하였다. 0 °C 에서 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물에 물을 첨가하고, 수성층을 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (클로로포름/메탄올 = 98/2 내지 90/10) 으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (0.50 g, 2.30 mmol, 93 %).

[0578] MS (ESI+) 214 (M⁺+1, 100 %)

[0579] 중간체 3

[0580] (S)-tert-부틸 2-(2-히드록시에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0581] [화학식 34]



[0583] 중간체 4 (0.57 g, 2.50 mmol) 의 테트라히드로푸란 (10 mL) 용액에 보란-테트라히드로푸란 착물 (1.0 M, 7.5 mL) 을 첨가하였다. 실온에서 17 시간 동안 교반한 후, 혼합물에 메탄올을 첨가하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물에 물과 클로로포름을 첨가하고, 수성층을 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (0.53 g, 2.50

mmol, quant.).

[0584] MS (ESI+) 230 (M⁺+1, 100 %)

[0585] 중간체 4

[0586] (S)-2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-일)아세트산

[0587] [화학식 35]

[0588] 

[0589] 중간체 5 (35.2 g, 167 mmol) 의 메탄올 (167 mL) 용액에 수산화나트륨 수용액 (30 %w/v, 167 mL) 을 첨가하고, 100 °C 로 가열하였다. 3 시간 동안 교반한 후, 반응액을 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물에 염산 수용액을 첨가하여 pH 4-5 로 조정하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (28.8 g, 125 mmol, 75 %).

[0590] MS (ESI+) 230 (M⁺+1, 100 %)

[0591] 중간체 5

[0592] (S)-tert-부틸 2-(시아노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0593] [화학식 36]

[0594] 

[0595] 중간체 6 (90.4 g, 255 mmol) 의 디메틸술폭시드 (255 mL) 용액에 시안화 나트륨 (16.2 g, 331 mmol) 을 첨가하고, 100 °C 로 가열하였다. 4 시간 동안 교반한 후, 혼합물에 물을 첨가하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (헥산/에틸 아세테이트 = 70/30 내지 30/70) 으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (35.2 g, 168 mmol, 66 %).

[0596] MS (ESI+) 211 (M⁺+1, 100 %)

[0597] 중간체 6

[0598] (S)-tert-부틸 2-(토실옥시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0599] [화학식 37]

[0600] 

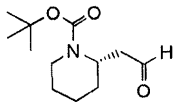
[0601] N-Boc-L-프롤리놀 (51.2 g, 254 mmol) 의 디클로로메탄 (250 mL) 용액을 0 °C 로 냉각시키고, p-톨루엔설포닐 클로라이드 (53.4 g, 280 mmol), 트리에틸아민 (30.9 g, 42.6 mL, 305 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (5.00 g, 40.9 mmol) 을 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후, 혼합물에 물을 첨가하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (헥산/에틸 아세테이트 = 70/30 내지 30/70) 으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (89.7 g, 250 mmol, 99 %).

[0602] MS (ESI+) 356 (M⁺+1, 100 %)

[0603] 중간체 7

[0604] (S)-tert-부틸 2-(2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[0605] [화학식 38]

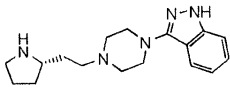


[0606] [0607] 중간체 2 와 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

[0608] 중간체 8

[0609] (S)-3-(4-2-(피롤리딘-2-일)피페라진-1-일)-1H-인다졸

[0610] [화학식 39]



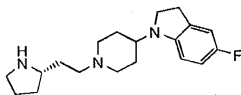
[0611] [0612] 3-(피페라진-1-일)-1H-인다졸을 사용하여, 중간체 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

[0613] MS (ESI+) 300 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0614] 중간체 9

[0615] (S)-5-플루오로-1-(1-(2-(피롤리딘-2-일)에틸)피페리딘-4-일)인돌린

[0616] [화학식 40]



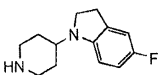
[0617] [0618] 중간체 10 을 사용하여, 중간체 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

[0619] MS (ESI+) 318 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0620] 중간체 10

[0621] 5-플루오로-1-(피페리딘-4-일)인돌린

[0622] [화학식 41]



[0623] [0624] 5-플루오로인돌린 (1.0 g, 7.30 mmol) 과 N-Boc-4-피페리돈 (1.60 g, 7.50 mmol) 의 테트라히드로푸란 (10.0 mL) 용액에 수소화 트리아세톡시 붕소 나트륨 (1.80 g, 7.50 mmol) 을 첨가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 혼합물에 포화 중조수와 에틸 아세테이트를 첨가하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (클로로포름/메탄올 = 98/2 내지 90/10) 으로 정제하여 표제 화합물의 Boc 유도체를 수득하였다.

[0625] MS (ESI+) 321 ($M^+ + 1$, 100 %)

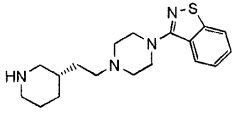
[0626] 수득된 Boc 유도체의 메탄올 (10.0 mL) 용액에 염산-디옥산 용액 (4N, 3.0 mL) 을 첨가하였다. 70 °C 에서 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트와 물을 첨가하였다. 수성층을 수산화나트륨 수용액으로 pH = 8-9 로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출한 후, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (1.50 g, 6.81 mmol, 93 %).

[0627] MS (ESI+) 221 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0628] 중간체 11

[0629] (S)-3-(4-(2-(피페리딘-3-일)에틸)피페라진-1-일)벤조[d]이소티아졸

[0630] [화학식 42]



[0631]

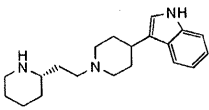
[0632] 중간체 55 를 사용하여, 중간체 18 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

[0633] MS (ESI+) 331 (M^+ +1, 100 %)

[0634] 중간체 12

[0635] (S)-3-(1-(2-(피페리딘-2-일)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌

[0636] [화학식 43]



[0637]

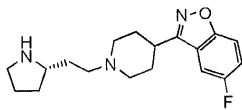
[0638] 중간체 7 을 사용하여, 중간체 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

[0639] MS (ESI+) 312 (M^+ +1, 100 %)

[0640] 중간체 13

[0641] (S)-5-플루오로-3-(1-(2-(피롤리딘-2-일)에틸)피페리딘-4-일)벤조[d]이소사졸

[0642] [화학식 44]



[0643]

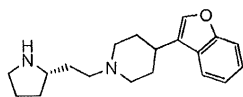
[0644] 중간체 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

[0645] MS (ESI+) 318 (M^+ +1, 100 %)

[0646] 중간체 14

[0647] (S)-4-(벤조푸란-3-일)-1-(2-(피롤리딘-2-일)에틸)피페리딘

[0648] [화학식 45]



[0649]

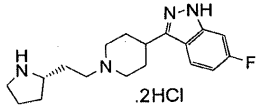
[0650] 중간체 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

[0651] MS (ESI+) 299 (M^+ +1, 100 %)

[0652] 중간체 15

[0653] (S)-6-플루오로-3-(1-(2-(피롤리딘-2-일)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인다졸

[0654] [화학식 46]



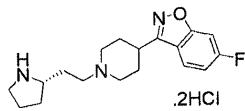
[0655] 중간체 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.
 [0656] MS (ESI+) 317 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0657] 중간체 16

[0658] (S)-6-플루오로-3-(1-(2-(피롤리딘-2-일)에틸)피페리딘-4-일)벤조[d]이속사졸

[0659] [화학식 47]

[0660]



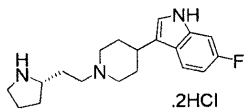
[0661] 중간체 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.
 [0662] MS (ESI+) 318 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0663] 중간체 17

[0664] (S)-6-플루오로-3-(1-(2-(피롤리딘-2-일)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 염산염

[0665] [화학식 48]

[0666]



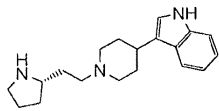
[0667] 중간체 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.
 [0668] MS (ESI+) 316 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0669] 중간체 18

[0670] (S)-3-(1-(2-(피롤리딘-2-일)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌

[0671] [화학식 49]

[0672]



[0673] 중간체 19 (500 mg, 1.30 mmol) 의 클로로포름 (10.0 mL) 용액에 메탄올 (10.0 mL) 과 4N 염산-디옥산 용액 (10.0 mL) 을 첨가하였다. 실온에서 5 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (501 mg, 1.30 mmol, 86 %).

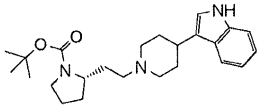
[0674] MS (ESI+) 298 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0675] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.8-9.2 (brm, 2H), 7.68 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.34 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.30-7.10 (m, 3H), 3.30-2.90 (m, 6H), 2.40-1.70 (m, 9H), 1.70-0.30 (m, 5H).

[0676] 중간체 19

[0677] (S)-tert-부틸 2-(2-(4-(1H-인돌-3-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0679] [화학식 50]



[0680]

[0681] 중간체 20 (0.60 g, 1.50 mmol) 의 테트라히드로푸란 (10.0 mL) 용액에 보란-테트라히드로푸란 용액 (0.90 mol/L 용액 8.10 mL, 7.30 mmol) 을 약 5 분간 적하하였다. 실온에서 1 일간 교반한 후, 반응액을 빙냉시키고, 메탄올 (10.0 mL) 을 적하하였다. 실온으로 승온시킨 후, 혼합물을 추가로 4 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 용매를 감압하에서 증발시킨 후, 수득된 잔류물에 포화 탄산나트륨 수용액을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 분리하였다. 추출한 유기층을 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (클로로포름/메탄올 = 100/0 내지 80/20) 으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (0.50 g, 1.30 mmol, 86 %).

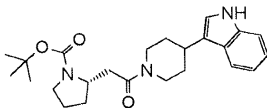
[0682] MS (ESI+) 398 (M⁺+1, 60 %)

[0683] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (brs, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 7.5Hz), 7.34 (d, 1H, J = 7.8Hz), 7.20-7.05 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 3.90-2.70 (m, 6H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.20-1.30 (m, 21H).

[0684] 중간체 20

[0685] (S)-tert-부틸 2-(2-(4-(1H-인돌-3-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피롤리딘-1-카복실레이트

[0686] [화학식 51]



[0687]

[0688] 중간체 4 (0.30 g, 1.30 mmol) 와 3-피페리딘-4-일-1H-인돌 (0.31 g, 1.30 mmol) 의 디메틸포름아미드 (10.0 mL) 용액에 트리에틸아민 (0.55 mL, 3.90 mmol) 과 HBTU (0.54 g, 1.40 mmol) 를 첨가하였다. 실온에서 1 일간 교반한 후, 혼합물에 물과 에틸 아세테이트를 첨가하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (헥산/에틸 아세테이트 = 50/50 내지 10/90) 으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (0.60 g, 1.30 mmol, 99 %).

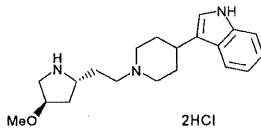
[0689] MS (ESI+) 412 (M⁺+1, 25 %)

[0690] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (brs, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 7.5Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8.1Hz), 7.30-7.00 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 4.85-4.60 (m, 1H), 4.30-3.90 (m, 2H), 3.50-2.50 (m, 6H), 2.40-1.30 (m, 18H).

[0691] 중간체 21

[0692] 3-(1-(2-((2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-일)에틸)피페리딘-4-일)1H-인돌

[0693] [화학식 52]



[0694]

[0695] 중간체 22 (40.0 mg, 0.07 mmol) 의 테트라히드로푸란 (1.0 mL) 용액에 보란-테트라히드로푸란 착물 (1.0 M, 0.17 mL) 을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물에 메탄올을 첨가하고, 70 °C 에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 중중수와 에틸 아세테이트를 첨가하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (헥산/에틸 아세테이트 = 80/20 내지 20/80) 으로 정제하여 표제 화합물의 Boc

유도체를 수득하였다 (26.0 mg, 0.05 mmol, 67 %).

[0696] MS (ESI+) 528 ($M^+ + 1$, 100 %)

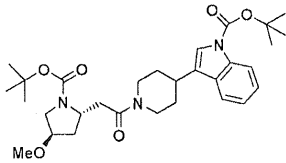
[0697] 수득된 Boc 유도체 (25.0 mg, 47.0 μ mol) 의 메탄올 (1 mL) 용액에 염산-디옥산 용액 (4N, 0.20 mL) 을 첨가하였다. 혼합물을 40 °C 에서 6 시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0698] MS (ESI+) 328 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0699] 중간체 22

[0700] tert-부틸 3-(1-(2-((2S,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-일)아세틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트

[0701] [화학식 53]



[0702]

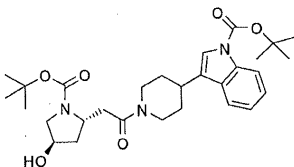
[0703] 중간체 23 (85.0 mg, 0.16 mmol) 의 디메틸포름아미드 (1.0 mL) 용액에 수소화나트륨 (13.0 mg, 0.32 mmol) 과 메틸 요오다이드 (20 μ L, 0.32 mmol) 를 첨가하였다. 실온에서 30 분간 교반한 후, 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액과 에틸 아세테이트를 첨가하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (헥산/에틸 아세테이트 = 80/20 내지 40/60) 으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (40.0 mg, 0.07 mmol, 46 %).

[0704] MS (ESI+) 542 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0705] 중간체 23

[0706] tert-부틸 3-(1-(2-((2S,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-히드록시피롤리딘-2-일)아세틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트

[0707] [화학식 54]



[0708]

[0709] 중간체 24 (1.90 g, 3.60 mmol) 의 아세트니트릴 (20.0 mL) 용액에 di-tert-부틸 카보네이트 (0.96 g, 4.40 mmol) 와 디메틸아미노피리딘 (45.0 mg, 0.36 mmol) 을 첨가하였다. 60 °C 에서 80 분간 교반한 후, 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (헥산/에틸 아세테이트 = 80/20 내지 30/70) 으로 정제하여 표제 화합물의 벤질 유도체를 수득하였다 (2.14 g, 3.46 mmol, 94 %).

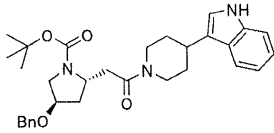
[0710] 수득된 벤질 유도체 (2.14 g, 3.46 mmol) 의 에탄올 (30.0 mL) 용액에 수산화 팔라듐 (0.49 g, 0.68 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기하에 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 팔라듐 촉매를 셀라이트로 여과 제거하고, 에틸 아세테이트로 세정하였다. 유기층을 감압하에서 농축시키고, 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (헥산/에틸 아세테이트 = 80/20 내지 10/90) 으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (0.6 g, 1.14 mmol, 33 %).

[0711] MS (ESI+) 528 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0712] 중간체 24

[0713] (2S,4R)-tert-부틸 2-(2-(4-(1H-인돌-3-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-4-(벤질옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0714] [화학식 55]



[0715]

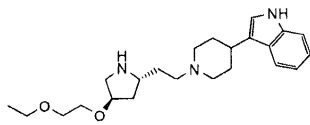
[0716] 2-((2S,4R)-4-(벤질옥시)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-일)아세트산을 사용하여, 중간체 20 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

[0717] MS (ESI+) 518 (M⁺+1, 100 %)

[0718] 중간체 25

[0719] 1-(4-(1H-인돌-3-일)피페리딘-1-일)-2-((2S,4R)-4-(2-에톡시에톡시)피롤리딘-2-일)에탄논

[0720] [화학식 56]



[0721]

[0722] 중간체 26 을 사용하여, 중간체 18 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

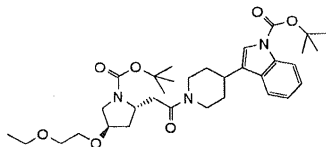
[0723] MS (ESI+) 386 (M⁺+1, 100 %)

[0724] 중간체 26

[0725] tert-부틸

3-(1-(2-((2S,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-(2-에톡시에톡시)피롤리딘-2-일)아세틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트

[0726] [화학식 57]



[0727]

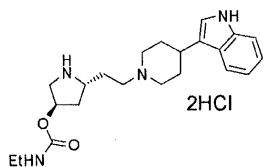
[0728] 중간체 23 을 사용하여, 중간체 22 와 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

[0729] MS (ESI+) 600 (M⁺+1, 100 %)

[0730] 중간체 27

[0731] (3R,5R)-5-(2-(4-(1H-인돌-3-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-3-일에틸 카르바메이트

[0732] [화학식 58]



[0733]

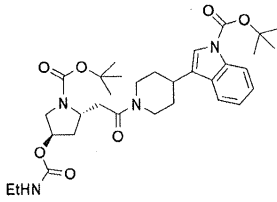
[0734] 중간체 28 을 사용하여, 중간체 18 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

[0735] MS (ESI+) 385 (M⁺+1, 100 %)

[0736] 중간체 28

[0737] tert-부틸 3-(1-(2-((2S,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-(에틸카르바모일옥시)피롤리딘-2-일)아세틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트

[0738] [화학식 59]



[0739]

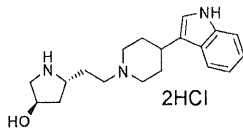
[0740] 중간체 23 을 사용하여, 중간체 22 와 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

[0741] MS (ESI+) 599 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0742] 중간체 29

[0743] (3R,4R)-5-(2-(4-(1H-인돌-3-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-3-올

[0744] [화학식 60]



[0745]

[0746] 중간체 24 (0.70 g, 1.40 mmol) 를 중간체 19 와 동일한 절차에 의해 환원시키고, 계속해서, 수득된 벤질 유도체의 에탄올 (30.0 mL) 용액에 수산화 팔라듐 (0.50 g, 0.70 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기하에 40 °C 에서 8 시간 동안 교반하였다. 팔라듐 촉매를 셀라이트로 여과 제거하고, 에틸 아세테이트로 세정하였다. 유기층을 감압하에서 농축시키고, 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (클로로포름/메탄올 = 100/0 내지 88/12) 으로 정제하여 표제 화합물의 탈벤질 유도체를 수득하였다 (0.16 g, 0.39 mmol, 2 공정 27 %).

[0747] MS (ESI+) 414 ($M^+ + 1$, 100 %)

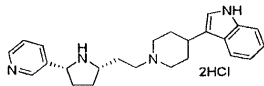
[0748] 수득된 탈벤질 유도체 (0.16 g, 0.39 mmol) 의 메탄올 (5 mL) 용액에 염산-디옥산 용액 (4N, 0.58 mL) 을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (0.17 g, 0.39 mmol, 99 %).

[0749] MS (ESI+) 313 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0750] 중간체 30

[0751] 3-(1-((2S,5R)-5-(피리딘-3-일)피롤리딘-2-일)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌

[0752] [화학식 61]



[0753]

[0754] 중간체 31 (0.15 g, 0.50 mmol), 3-피페리딘-4-일-1H-인돌 (0.10 g, 0.50 mmol), HBTU (0.23 g, 0.60 mmol) 및 트리에틸아민 (0.2 mL, 1.50 mmol) 의 디메틸포름아미드 (3.0 mL) 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물에 염수를 첨가하고, 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올 = 20/1) 로 정제하여 표제 화합물의 전구체를 수득하였다 (0.24 g, 0.50 mmol, 100 %).

[0755] MS (ESI+) 489 ($M^+ + 1$, 58 %)

[0756] 수득된 전구체를 THF (1.5 mL) 에 용해시키고, 보란-테트라히드로푸란 착물의 THF (1.0 M, 2.0 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 80 °C 에서 4 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 후, 메탄올을 첨가하였다. 다

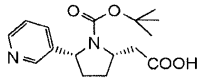
시 80 °C 로 가열한 후, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 4N-염산-디옥산 용액 (1 mL) 을 첨가하고, 80 °C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (0.19 g, 0.44 mmol, 87 %).

[0757] MS (ESI+) 375 (M⁺+1, 100 %)

[0758] 중간체 31

[0759] 2-((2S,5R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-5-(피리딘-3-일)피롤리딘-2-일)아세트산

[0760] [화학식 62]



[0761]

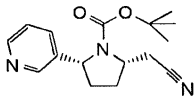
[0762] 중간체 32 를 사용하여, 중간체 4 와 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다 (1.40 g, 4.70 mmol, 89 %).

[0763] MS (ESI+) 308 (M⁺+1, 86 %)

[0764] 중간체 32

[0765] (2S,5R)-tert-부틸 2-(시아노메틸)-5-(피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0766] [화학식 63]



[0767]

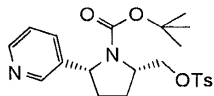
[0768] 중간체 33 을 사용하여, 중간체 5 와 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다 (1.50 g, 5.30 mmol, 88 %).

[0769] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.19 (br, 9H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.22-2.31 (m, 1H), 2.33-2.41 (m, 1H), 2.94 (br, 2H), 4.19-4.25 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 8.3Hz, 5.1Hz, 1H), 7.66 (br, 1H), 8.500 (s, 1H), 8.504 (dd, J = 4.9Hz, J = 1.5Hz, 1H).

[0770] 중간체 33

[0771] (2R,5S)-tert-부틸 2-(피리딘-3-일)-5-(토실옥시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0772] [화학식 64]



[0773]

[0774] 중간체 34 를 THF (100 mL) 에 용해시키고, 트리에틸아민 (2.10 mL, 15.0 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물에 디-tert-부틸 카보네이트 (2.60 g, 12.0 mmol) 를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 감압하에서 농축시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름/에틸 아세테이트 = 4/1) 로 정제하였다. 수득된 화합물을 에탄올 (250 mL) 에 용해시키고, 0 °C 로 냉각시켰다. 이 용액에 염화칼슘 (1.80 g, 16.0 mmol) 을 첨가하여 용해시킨 후, 수소화 붕소 나트륨 (1.2 g, 33 mmol) 을 첨가하였다. 실온으로 승온시킨 후, 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물에 탄산칼륨 수용액 (2 M, 65 mL) 을 첨가하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시킨 후, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수득된 화합물을 메틸렌 클로라이드 (40.0 mL) 에 용해시키고, 트리에틸아민 (2.4 mL, 17.0 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물에 0 °C 에서 p-톨루엔술포닐 클로라이드 (1.60 g, 8.40 mmol) 를 첨가하고, 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨

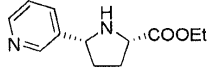
으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 1/3) 로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (2.60 g, 6.00 mmol, 2 공정 73 %).

[0775] MS (ESI+) 433 (M⁺+1, 86 %)

[0776] 중간체 34

[0777] (2S,5R)-에틸 5-(피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복실레이트

[0778] [화학식 65]



[0779]

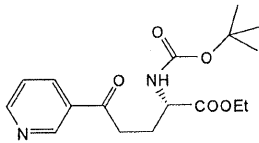
[0780] 중간체 35 를 디옥산 (20.0 mL) 에 용해시키고, 4N-염산-디옥산 용액 (31.0 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 감압하에서 농축시킨 후, 잔류물을 물에 용해시키고, 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 그 후, 혼합물에 포화 중조수를 첨가하고, 수성층을 pH 10 으로 조정하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 이소프로필 알코올 (30.0 mL) 에 용해시키고, 팔라듐/탄소 (250 mg, 10 %, 50 %wet) 를 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기하에서 15 시간 동안 교반하였다. 셀라이트 여과에 의해 불용성 물질을 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (2.20 g, 9.80 mmol, 82 %).

[0781] MS (ESI+) 221 (M⁺+1, 100 %)

[0782] 중간체 35

[0783] (S)-에틸-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-옥소-5-(피리딘-3-일)펜타네이트

[0784] [화학식 66]



[0785]

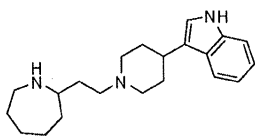
[0786] 디에틸 에테르 (75.0 mL) 에 부틸리튬의 헥산 (1.6 M, 21.0 mL, 33.0 mmol) 용액을 첨가하고, 3-브로모피리딘 (5.20 g, 33.0 mmol) 의 디에틸 에테르 (25.0 mL) 용액을 -78 °C 에서 20 분간 적하하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 N-Boc-(S)-에틸 피로글루타메이트 (5.60 g, 22.0 mmol) 의 디에틸 에테르 (15.0 mL) 용액을 -78 °C 에서 적하하고, -78 °C 에서 2 시간 동안 교반하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 0 °C 로 냉각시키고, 포화 염화암모늄 수용액을 적하하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 1/1) 로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (3.80 g, 11.2 mmol, 51 %).

[0787] MS (ESI+) 337 (M⁺+1, 100 %)

[0788] 중간체 36

[0789] 3-(1-(2-(아제판-2-일)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌

[0790] [화학식 67]



[0791]

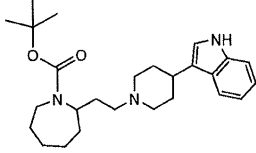
[0792] 중간체 37 을 사용하여, 중간체 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

[0793] MS (ESI+) 325 (M^+1 , 100 %)

[0794] 중간체 37

[0795] tert-부틸 2-(2-(4-(1H-인돌-3-일)피페리딘-1-일)에틸)아제판-1-카르복실레이트

[0796] [화학식 68]



[0797]

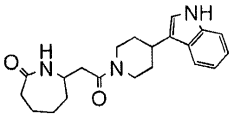
[0798] 중간체 38 의 테트라히드로푸란 (15.0 mL) 용액에 보란-테트라히드로푸란 착물 (1.0 M, 12.0 mL) 을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 17 시간 동안 교반한 후, 메탄올을 첨가하고, 60 °C 로 가열하고, 5 시간 동안 교반한 후, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물의 테트라히드로푸란 (10.0 mL) 용액에 디-tert-부틸 카보네이트 (1.75 g, 8.00 mmol) 와 트리에틸아민 (0.85 mL, 5.90 mmol) 을 첨가하였다. 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물에 물과 에틸 아세테이트를 첨가하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (클로로포름/메탄올 = 100/0 내지 90/10) 으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (0.47 g, 1.12 mmol, 56 %).

[0799] MS (ESI+) 426 (M^+1 , 100 %)

[0800] 중간체 38

[0801] 7-(2-(4-(1H-인돌-3-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아제판-2-온

[0802] [화학식 69]



[0803]

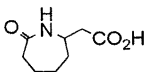
[0804] 중간체 39 를 사용하여, 중간체 20 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

[0805] MS (ESI+) 354 (M^+1 , 100 %)

[0806] 중간체 39

[0807] 2-(7-옥사제판-2-일)아세트산

[0808] [화학식 70]



[0809]

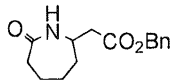
[0810] 중간체 40 (0.66 g, 2.52 mmol) 의 메탄올 (30.0 mL) 용액에 팔라듐/탄소 (0.30 g) 를 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기하에 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 팔라듐 촉매를 셀라이트로 여과 제거하고, 에틸 아세테이트로 세정하였다. 유기층을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (0.39 g, 2.27 mmol, 90 %).

[0811] MS (ESI+) 173 (M^+1 , 100 %)

[0812] 중간체 40

[0813] 벤질 2-(7-옥사제판-2-일)아세테이트

[0814] [화학식 71]



[0815]

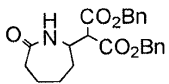
[0816] 중간체 41 (3.12 g, 7.89 mmol) 의 메탄올 (50.0 mL) 용액에 팔라듐/탄소 (1.50 g) 와 암모늄 포르메이트 (5.00 g, 79.0 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 80 °C 에서 4 시간 동안 교반하였다. 팔라듐 촉매를 셀라이트로 여과 제거하고, 에틸 아세테이트로 세정하였다. 유기층을 감압하에서 농축시키고, 수득된 잔류물에 물을 첨가한 후, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (클로로포름/메탄올 = 100/0 내지 90/10) 으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (0.66 g, 2.52 mmol, 32 %).

[0817] MS (ESI+) 262 (M⁺+1, 100 %)

[0818] 중간체 41

[0819] 디벤질 2-(7-옥사제판-2-일)말로네이트

[0820] [화학식 72]



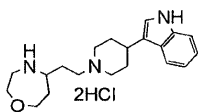
[0821]

[0822] 아제판-2-온 (4.05 g, 35.8 mmol) 과 HMPA (25.0 mL) 의 테트라히드로푸란 (120 mL) 용액에 N-부틸리튬 (30.0 mL, 47.4 mmol) 을 -78 °C 에서 적하하였다. 15 분간 교반한 후, 혼합물에 N-tert-부틸 벤젠술펜이미도일 클로라이드 (10.0 g, 46.3 mmol) 의 테트라히드로푸란 (50.0 mL) 용액을 적하하고, 추가로 30 분간 교반한 후, 디벤질말로네이트 (15.3 g, 53.7 mmol) 를 적하하였다. 실온에서 15 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물에 물을 첨가하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (헥산/에틸 아세테이트 = 90/10 내지 30/70) 으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (5.86 g, 14.8 mmol, 41 %).

[0823] 중간체 42

[0824] 5-(2-(4-(1H-인돌-3-일)피페리딘-1-일)에틸)-1,4-옥사제판

[0825] [화학식 73]



[0826]

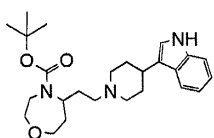
[0827] 중간체 43 을 사용하여, 중간체 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

[0828] MS (ESI+) 402 (M⁺+1, 100 %)

[0829] 중간체 43

[0830] tert-부틸 5-(2-(4-(1H-인돌-3-일)피페리딘-1-일)에틸)-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트

[0831] [화학식 74]



[0832]

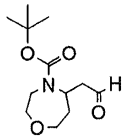
[0833] 중간체 44 를 사용하여, 중간체 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

[0834] MS (ESI+) 428 (M⁺+1, 100 %)

[0835] 중간체 44

[0836] tert-부틸 5-(2-옥소에틸)-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트

[0837] [화학식 75]



[0838]

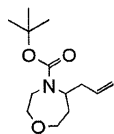
[0839] 중간체 45 (0.27 g, 1.13 mmol) 의 메탄올 (10.0 mL) 용액에 물 (5.0 mL) 과 사산화 오스뮴 (2.5 % tert-부탄올 용액, 85.0 μL) 을 첨가하였다. 실온에서 30 분간 교반한 후, 혼합물에 과요오드산 나트륨 (0.72 g, 3.50 mmol) 을 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 셀라이트 여과한 후, 혼합물에 티오황산 나트륨 수용액을 첨가하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (0.27 g, 1.13 mmol, quant.).

[0840] MS (ESI+) 244 (M⁺+1, 100 %)

[0841] 중간체 45

[0842] tert-부틸 5-알릴-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트

[0843] [화학식 76]



[0844]

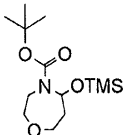
[0845] 질소 분위기하에 -78 °C 에서 트리플루오로보란/디에틸 에테르 (0.55 mL, 4.40 mmol) 의 디클로로메탄 (8.0 mL) 용액에 중간체 38 (1.15 g, 3.97 mmol) 의 디클로로메탄 (5.0 mL) 용액을 적하하였다. 10 분간 교반한 후, 혼합물에 알릴트리메틸실란 (0.8 mL, 5.0 mmol) 의 디클로로메탄 (5.0 mL) 용액을 적하하였다. 0 °C 에서 4 시간 동안 교반한 후, 혼합물에 염수를 첨가하였다. 수성층을 클로로포름으로 추출하고, 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (클로로포름/메탄올 = 100/0 내지 90/10) 으로 정제하여 표제 화합물 (96.0 mg) 및 이의 탈실릴화 유도체를 수득하였다. 상기 탈실릴화 유도체의 테트라히드로푸란 (5.0 mL) 용액에 디-tert-부틸 카보네이트 (0.87 g, 4.0 mmol) 와 트리에틸아민 (0.56 mL, 4.0 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하고, 혼합물에 물을 첨가하고, 수성층을 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화암모늄 수용액 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (클로로포름/메탄올 = 100/0 내지 90/10) 으로 정제하여 합쳐진 표제 화합물을 수득하였다 (0.17 g, 1.23 mmol, 28 %).

[0846] MS (ESI+) 242 (M⁺+1, 100 %)

[0847] 중간체 46

[0848] tert-부틸 5-(트리메틸실릴옥시)-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트

[0849] [화학식 77]



[0850]

[0851] 중간체 47 (2.15 g, 10.0 mmol) 의 디클로로메탄 (50.0 mL) 용액에 디이소부틸알루미늄 히드라이드 (1.0 M,

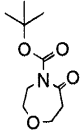
14.0 mL) 를 -78 °C 에서 적하하였다. 15 분간 교반한 후, 혼합물에 피리딘 (2.4 mL, 3.00 mmol) 과 트리메틸실릴 트리플레이트 (4.5 mL, 2.50 mmol) 를 적하하였다. 3 시간 동안 교반한 후, 혼합물에 15 % 칼륨 나트륨 타르테이트 수용액을 첨가하였다. 수성층을 클로로포름으로 추출하고, 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (헥산/에틸 아세테이트 = 90/10 내지 30/70) 으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (1.50 g, 5.20 mmol, 52 %).

[0852] MS (ESI+) 290 (M⁺, 100 %)

[0853] 중간체 47

[0854] tert-부틸 5-옥소-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트

[0855] [화학식 78]



[0856]

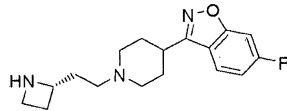
[0857] 1,4-옥사제판-5-온 (6.9 g, 60.0 mmol) 의 디클로로메탄 (120.0 mL) 용액에 di-tert-부틸 카보네이트 (1.75 g, 8.00 mmol) 와 디메틸아미노피리딘 (7.90 g, 65.0 mmol) 을 첨가하고, 트리에틸아민 (12.5 mL, 90.0 mmol) 을 적하하였다. 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 혼합물에 물을 첨가하고, 수성층을 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화암모늄 수용액 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (헥산/에틸 아세테이트 = 90/10 내지 0/100) 으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (7.30 g, 37.2 mmol, 62 %).

[0858] MS (ESI+) 216 (M⁺, 100 %)

[0859] 중간체 48

[0860] (S)-3-(1-(2-(아제티딘-2-일)에틸)피페리딘-4-일)-6-플루오로벤조[d]이속사졸

[0861] [화학식 79]



[0862]

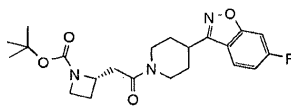
[0863] 중간체 49 를 사용하여, 중간체 18 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

[0864] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 5.76 (1H, s), 4.49-4.60 (1H, m), 3.71-3.94 (2H, m), 2.36-2.53 (1H, m), 2.16-2.33 (1H, m), 1.41 (9H, s).

[0865] 중간체 49

[0866] (S)-tert-부틸 2-(2-(4-(6-플루오로벤조[d]이속사졸-3-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아제티딘-1-카르복실레이트

[0867] [화학식 80]



[0868]

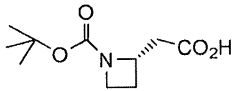
[0869] 중간체 50 을 사용하여, 중간체 20 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

[0870] MS (ESI+) 418 (M⁺, 100 %)

[0871] 중간체 50

[0872] (S)-2-(1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-2-일)아세트산

[0873] [화학식 81]



[0874]

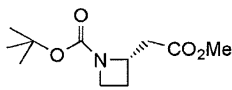
[0875] 중간체 51 을 사용하여, 중간체 4 와 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

[0876] MS (ESI+) 216 (M⁺+1, 100 %)

[0877] 중간체 51

[0878] (S)-tert-부틸 2-(2-메톡시-2-옥소에틸)아제티딘-1-카르복실레이트

[0879] [화학식 82]



[0880]

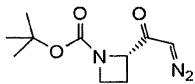
[0881] 중간체 52 (1.40 g, 6.22 mmol) 의 메탄올 (60.0 mL) 용액에 벤조산 은 (0.13 g, 0.60 mmol) 과 트리에틸아민 (2.60 mL, 18.7 mmol) 을 첨가하였다. 60 °C 에서 1 일간 교반한 후, 혼합물을 셀라이트로 여과하였다. 혼합물에 염수와 에틸 아세테이트를 첨가하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (헥산/에틸 아세테이트 = 90/10 내지 75/25) 으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (0.53 g, 2.30 mmol, 37 %).

[0882] MS (ESI+) 130 (M⁺+1, 100 %)

[0883] 중간체 52

[0884] (S)-tert-부틸 2-(2-디아조아세틸)아제티딘-1-카르복실레이트

[0885] [화학식 83]



[0886]

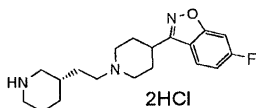
[0887] (S)-1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-2-카르복실산 (1.80 g, 8.95 mmol) 의 테트라히드로푸란 (90.0 mL) 용액을 0 °C 로 냉각시키고, 이소부틸 클로로포르메이트 (1.30 mL, 9.85 mmol) 와 트리에틸아민 (1.50 mL, 10.7 mmol) 을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 암모늄염을 여과 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 아세트니트릴 (90.0 mL) 에 용해시키고, 트리메틸실릴디아조메탄 (13.5 mL, 26.8 mmol) 을 첨가하였다. 실온에서 7 시간 동안 교반한 후, 혼합물에 포화 중조수와 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (헥산/에틸 아세테이트 = 90/10 내지 75/25) 으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (1.40 g, 6.22 mmol, 69 %).

[0888] MS (ESI+) 226 (M⁺+1, 100 %)

[0889] 중간체 53

[0890] (S)-6-플루오로-3-(1-(2-(피페리딘-3-일)에틸)피페리딘-4-일)벤조[d]이속사졸

[0891] [화학식 84]



[0892]

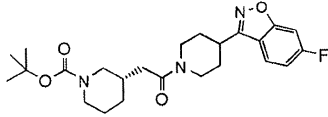
[0893] 중간체 54 를 사용하여, 중간체 18 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

[0894] MS (ESI+) 405 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0895] 중간체 54

[0896] (S)-tert-부틸 3-(2-(4-(6-플루오로벤조[d]이속사졸-3-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[0897] [화학식 85]



[0898]

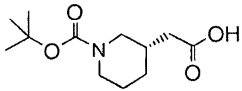
[0899] 중간체 55 를 사용하여, 중간체 20 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

[0900] MS (ESI+) 446 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0901] 중간체 55

[0902] (S)-2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일)아세트산

[0903] [화학식 86]



[0904]

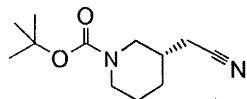
[0905] 중간체 56 을 사용하여, 중간체 4 와 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

[0906] MS (ESI+) 244 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0907] 중간체 56

[0908] (S)-tert-부틸 3-(시아노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[0909] [화학식 87]



[0910]

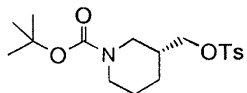
[0911] 중간체 57 을 사용하여, 중간체 5 와 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

[0912] MS (ESI+) 225 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0913] 중간체 57

[0914] (R)-tert-부틸 3-(토실옥시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[0915] [화학식 88]



[0916]

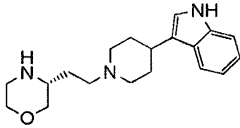
[0917] (R)-tert-부틸 3-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 중간체 6 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

[0918] MS (ESI+) 370 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0919] 중간체 58

[0920] (R)-3-(2-(4-(1H-인돌-3-일)피페리딘-1-일)모르폴린

[0921] [화학식 89]



[0922]

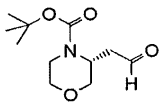
[0923] 중간체 59 를 사용하여, 중간체 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

[0924] MS (ESI+) 314 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0925] 중간체 59

[0926] (R)-tert-부틸 3-(2-옥소에틸)모르폴린-4-카르복실레이트

[0927] [화학식 90]



[0928]

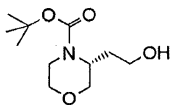
[0929] 중간체 60 을 사용하여, 중간체 2 와 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

[0930] MS (ESI+) 230 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0931] 중간체 60

[0932] (R)-tert-부틸 3-(2-히드록시에틸)모르폴린-4-카르복실레이트

[0933] [화학식 91]



[0934]

[0935] 질소 분위기하에서, 중간체 59 (5.92 g, 26.8 mmol) 의 에틸 아세테이트 (134 mL) 용액에 수산화 팔라듐/탄소 (5.60 g, 8.03 mmol) 와 디-tert-부틸 카보네이트 (7.59 g, 34.8 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기하에 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 팔라듐 촉매를 셀라이트로 여과 제거하고, 에틸 아세테이트로 세정하였다. 유기층을 감압하에서 농축시키고, 수득된 잔류물에 물을 첨가한 후, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다.

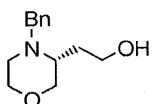
수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (헥산/에틸 아세테이트 = 90/10 내지 30/70) 으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (5.67 g, 24.5 mmol, 92 %).

[0936] MS (ESI+) 232 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0937] 중간체 61

[0938] (R)-2-(4-벤질모르폴린-3-일)에탄올

[0939] [화학식 92]



[0940]

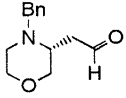
[0941] 질소 분위기하에 0 °C 에서 중간체 60 (6.44 g, 29.4 mmol) 의 메탄올 (120 mL) 용액에 수소화 붕소 나트륨 (1.33 g, 35.2 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하고, 에틸 아세테이트와 물을 첨가하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기층을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (6.50 g, 29.4 mmol, quant.).

[0942] MS (ESI+) 222 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0943] 중간체 62

[0944] (R)-2-(4-벤질모르폴린-3-일)아세트알데히드

[0945] [화학식 93]



[0946]

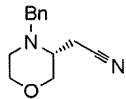
[0947] 질소 분위기하에 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 중간체 61 (6.90 g, 31.9 mmol) 의 톨루엔 (160 mL) 용액에 디소부틸알루미늄 히드라이드 (47.4 mL, 47.9 mmol) 를 첨가하였다. 90 분간 교반한 후, 혼합물에 메탄올, 및 추가로 2N 염산을 첨가하였다. 수성층을 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (헥산/에틸 아세테이트 = 90/10 내지 30/70) 으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (7.00 g, 31.9 mmol, quant.).

[0948] MS (ESI+) 220 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0949] 중간체 63

[0950] (R)-2-(4-벤질모르폴린-3-일)아세토니트릴

[0951] [화학식 94]



[0952]

[0953] 중간체 62 를 사용하여, 중간체 5 와 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

[0954] MS (ESI+) 217 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0955] 중간체 64

[0956] (S)-4-벤질-3-(클로로메틸)모르폴린

[0957] [화학식 95]



[0958]

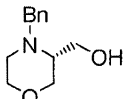
[0959] 중간체 65 (9.60 g, 46.3 mmol) 의 디클로로메탄 (230 mL) 용액에 티오닐 클로라이드 (60.0 mL, 69.5 mmol) 를 첨가하였다. 15 시간 동안 교반한 후, 혼합물에 수산화나트륨 수용액을 첨가하였다. 수성층을 2N 염산으로 중화시킨 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (10.4 g, 46.3 mmol, quant.).

[0960] MS (ESI+) 226 ($M^+ + 1$, 100 %)

[0961] 중간체 65

[0962] (R)-(4-벤질모르폴린-3-일)메탄올

[0963] [화학식 96]



[0964]

[0965] 중간체 66 (12.6 g, 53.6 mmol) 의 테트라히드로푸란 (200 mL) 용액에 보란-테트라히드로푸란 착물 (1.0 M,

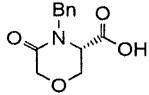
348 mL) 을 첨가하였다. 실온에서 6 시간 동안 교반한 후, 혼합물에 메탄올을 첨가하고, 80 °C 로 가열한 다음, 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 중조수와 에틸 아세테이트를 첨가하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (헥산/에틸 아세테이트 = 90/10 내지 10/90) 으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (9.60 g, 46.0 mmol, 86 %).

[0966] MS (ESI+) 208 (M⁺+1, 100 %)

[0967] 중간체 66

[0968] (S)-4-벤질-5-옥소모르폴린-3-카르복실산

[0969] [화학식 97]



[0970]

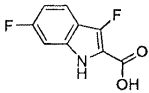
[0971] 질소 분위기하에 0 °C 에서 (S)-2-(벤질아미노)-3-히드록시프로판산 (40.0 g, 205 mmol) 의 테트라히드로푸란 (600 mL) 용액에 탄산칼륨 수용액 (85.0 g, 600 mL) 을 첨가하고, 추가로 클로로아세틸 클로라이드 (29.0 mL, 369 mmol) 를 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물에 30 % 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 pH 13 으로 조정하였다. 혼합물에 디에틸 에테르를 첨가하고, 유기층을 분리한 후, 진한 염산을 첨가하여 pH 1 로 조정하고, 0 °C 로 냉각시켰다. 석출된 결정을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 수득하였다 (29.0 g, 123 mmol, 60 %).

[0972] MS (ESI+) 236 (M⁺+1, 100 %)

[0973] 중간체 67

[0974] 3,6-디플루오로-1H-인돌-2-카르복실산

[0975] [화학식 98]



[0976]

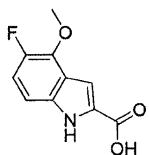
[0977] 에틸 6-플루오로인돌-2-카르복실레이트 (0.48 mmol, 0.10 g) 를 아세트ونی트릴 (5 mL) 에 용해시켰다. 용액에 산화마그네슘 (0.96 mmol, 0.039 g) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물에 Selectfluor (0.58 mmol, 0.21 g) 를 실온에서 서서히 첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 건조시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (아민 실리카 겔) (헥산/에틸 아세테이트 = 100/0→5/1) 로 정제하여 백색 고체 22.5 mg 을 수득하였다 (수율 21 %). 이 고체를 에탄올 (1 mL) 에 용해시켰다. 용액에 수산화리튬 수용액 (2 M, 0.3 mmol, 0.15 mL) 을 실온에서 첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 건조시키고, 잔류물을 물에 용해시켰다. 용액에 염산 수용액 (1 M) 을 첨가하고, 석출된 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 수득하였다 (14.7 mg, 수율 75 %).

[0978] MS (ESI+) 198 (M⁺+1, 14 %)

[0979] 중간체 68

[0980] 5-플루오로-4-메톡시-1H-인돌-2-카르복실산

[0981] [화학식 99]



[0982]

[0983] 에틸 4-메톡시인돌-2-카르복실레이트 (1.46 mmol, 0.30 g) 를 아세트ونی트릴 (15 mL) 에 용해시켰다. 용액에

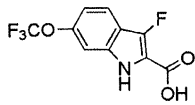
포화 중조수 (3 mL) 를 첨가하고, 0 °C 로 냉각시켰다. 혼합물에 Selectfluor (2.2 mmol, 0.78 g) 를 서서히 첨가하고, 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 생성물을 감압하에서 건조시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산/디에틸 에테르 = 100/0→3/1) 로 정제하여 백색 고체 92.1 mg 을 수득하였다 (수율 28 %). 이 고체를 메탄올 (2 mL) 에 용해시켰다. 용액에 수산화리튬 수용액 (2 M, 1.23 mmol, 0.62 mL) 을 실온에서 첨가하고, 40 °C 에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 건조시키고, 잔류물을 물에 용해시켰다. 용액에 염산 수용액 (1 M) 을 첨가하고, 석출된 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 수득하였다 (79.2 mg, 수율 92 %).

[0984] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.03 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 7.05-7.15 (m, 3H), 11.9 (s, 1H).

[0985] 중간체 69

[0986] 3-플루오로-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-2-카르복실산

[0987] [화학식 100]



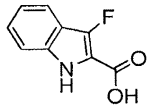
[0988] 중간체 68 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

[0990] MS (ESI+) 264 (M⁺+1, 53 %)

[0991] 중간체 70

[0992] 3-플루오로-1H-인돌-2-카르복실산

[0993] [화학식 101]



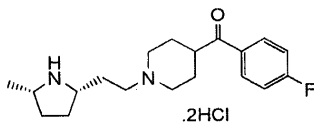
[0994] 중간체 68 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

[0996] MS (ESI+) 180 (M⁺+1, 38 %)

[0997] 중간체 71

[0998] (4-플루오로페닐)(1-(2-((2S,5S)-5-메틸피롤리딘-2-일)에틸)피페리딘-4-일)메탄올 염산염

[0999] [화학식 102]



[1000] 중간체 72 (0.62 g, 2.73 mmol) 와 4-(4-플루오로벤조일)-피페리딘 염산염 (0.66 g, 2.73 mmol) 의 테트라히드로푸란 (10 mL) 용액에 수소화 트리아세톡시 붕소 나트륨 (0.75 g, 3.55 mmol) 을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 혼합물에 포화 중조수와 에틸 아세테이트를 첨가하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (클로로포름/메탄올 = 98/2 내지 90/10) 으로 정제하여 표제 화합물의 Boc 유도체를 수득하였다 (1.15 g, 2.73 mmol, quant).

[1002] MS (ESI+) 419 (M⁺+1, 100 %)

[1003] 수득된 Boc 유도체 (1.15 g, 2.73 mmol) 의 메탄올 (150 mL) 용액에 염산-디옥산 용액 (4N, 1.3 mL) 을 첨가하

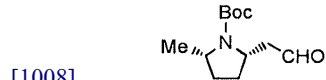
였다. 혼합물을 90 °C 에서 2 시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트와 물을 첨가하였다. 수성층을 수산화나트륨 수용액으로 pH = 8-9 로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층에 4N-염산-디옥산 용액 (24 mL) 을 첨가하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (0.98 g, 2.73 mmol, quant).

[1004] MS (ESI+) 432 (M⁺+1, 100 %)

[1005] 중간체 72

[1006] (2S,5S)-tert-부틸 2-메틸-5-(2-옥소에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[1007] [화학식 103]



[1009] SO₃/Py (1.30 g, 8.19 mmol) 의 클로로포름 (10.0 mL) 용액에 디메틸술폰 (1.50 mL) 와 트리에틸아민 (2.0 mL) 을 적하하였다. 혼합물에 중간체 73 (0.63 g, 2.73 mmol) 의 클로로포름 (2.0 mL) 용액을 적하하였다.

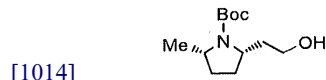
실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 0 °C 로 냉각시키고, 포화 중조수를 첨가하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (0.62 g, 2.73 mmol, quant.).

[1010] MS (ESI+) 228 (M⁺+1, 100 %)

[1011] 중간체 73

[1012] (2S,5S)-tert-부틸 2-(2-히드록시에틸)-5-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트

[1013] [화학식 104]



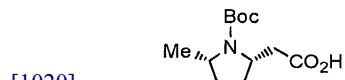
[1015] 중간체 74 (0.80 g, 3.28 mmol) 의 테트라히드로푸란 (15.0 mL) 용액에 보란-테트라히드로푸란 착물 (1.0 M, 10.9 mL) 을 첨가하였다. 실온에서 30 분간 교반한 후, 혼합물에 메탄올을 첨가하고, 90 °C 에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트와 물을 첨가하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (클로로포름/메탄올 = 98/2 내지 90/10) 으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (0.63 g, 2.73 mmol, 83 %).

[1016] MS (ESI+) 230 (M⁺+1, 100 %)

[1017] 중간체 74

[1018] 2-((2S,5S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-5-메틸피롤리딘-2-일)아세트산

[1019] [화학식 105]



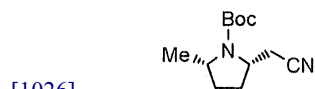
[1021] 중간체 75 (1.43 g, 6.40 mmol) 의 메탄올 (50.0 mL) 용액에 수산화나트륨 수용액 (30 %w/v, 7.0 mL) 을 첨가하고, 100 °C 로 가열하였다. 3 시간 동안 교반한 후, 반응액을 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물에 염산 수용액을 첨가하여 pH 4-5 로 조정하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (1.30 g, 5.34 mmol, 83 %).

[1022] MS (ESI+) 244 (M⁺+1, 100 %)

[1023] 중간체 75

[1024] (2S,5S)-tert-부틸 2-(시아노메틸)-5-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트

[1025] [화학식 106]



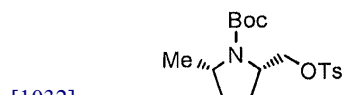
[1027] 중간체 76 (2.63 g, 7.12 mmol) 의 디메틸술폭시드 (20.0 mL) 용액에 시안화 나트륨 (0.38 g, 7.82 mmol) 을 첨가하고, 70 °C 로 가열하였다. 3 시간 동안 교반한 후, 혼합물에 물을 첨가하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (헥산/에틸 아세테이트 = 70/30 내지 30/70) 으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (1.43 g, 6.40 mmol, 90 %).

[1028] MS (ESI+) 225 (M⁺+1, 100 %)

[1029] 중간체 76

[1030] (2S,5S)-tert-부틸 2-메틸-5-(토실옥시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[1031] [화학식 107]



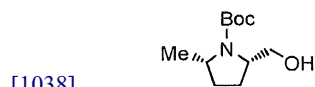
[1033] 중간체 77 (1.62 g, 7.53 mmol) 의 클로로포름 (30.0 mL) 용액을 0 °C 로 냉각시키고, p-톨루엔술포닐 클로라이드 (1.90 g, 9.79 mmol), 트리에틸아민 (1.70 mL, 12.0 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (0.16 g) 을 첨가하였다. 실온에서 6 시간 동안 교반한 후, 혼합물에 물을 첨가하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (헥산/에틸 아세테이트 = 70/30 내지 30/70) 으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (2.63 g, 7.12 mmol, 94 %).

[1034] MS (ESI+) 370 (M⁺+1, 100 %)

[1035] 중간체 77

[1036] (2R,5S)-tert-부틸 2-(히드록시메틸)-5-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트

[1037] [화학식 108]



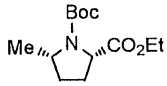
[1039] 중간체 78 (4.15 g, 12.0 mmol) 을 에탄올 (130 mL) 에 용해시키고, 0 °C 로 냉각시켰다. 이 용액에 염화칼슘 (7.10 g, 63.6 mmol) 을 첨가하여 용해시킨 후, 수소화 붕소 나트륨 (4.53 g, 120 mmol) 을 첨가하였다. 실온으로 승온시킨 후, 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물에 탄산칼륨 수용액 (2 M, 65 mL) 을 첨가하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시킨 후, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (1.62 g, 7.53 mmol, 63 %).

[1040] MS (ESI+) 216 (M⁺+1, 100 %)

[1041] 중간체 78

[1042] (2R,5S)-1-tert-부틸 2-에틸 5-메틸피롤리딘-1,2-디카르복실레이트

[1043] [화학식 109]



[1044]

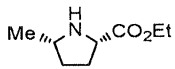
[1045] 중간체 79 (3.10 g, 15.4 mmol) 를 클로로포름 (40 mL) 에 용해시키고, 트리에틸아민 (5.40 mL, 38.7 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물에 디-tert-부틸 카보네이트 (3.90 g, 17.8 mmol) 를 첨가하고, 실온에서 1 일간 교반하였다. 감압하에서 농축시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름/에틸 아세테이트 = 4/1) 로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (4.15 g, 15.4 mmol, quant.).

[1046] MS (ESI+) 258 (M⁺+1, 86 %)

[1047] 중간체 79

[1048] (2S,5R)-에틸 5-메틸피롤리딘-2-카르복실레이트

[1049] [화학식 110]



[1050]

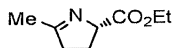
[1051] 중간체 80 (2.32 g, 15.4 mmol) 을 에탄올 (160 mL) 에 용해시키고, 팔라듐/탄소 (1.10 g, 10 %, 50 %wet) 를 첨가한 후, 수소 분위기하에서 2 일간 교반하였다. 셀라이트 여과에 의해 불용성 물질을 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (3.10 g, 15.4 mmol, quant.).

[1052] MS (ESI+) 158 (M⁺+1, 100 %)

[1053] 중간체 80

[1054] (S)-에틸 5-메틸-3,4-디히드로-2H-피롤-2-카르복실레이트

[1055] [화학식 111]



[1056]

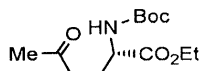
[1057] 중간체 81 (4.30 g, 15.4 mmol) 을 테트라히드로푸란 (50.0 mL) 에 용해시키고, 4N-염산-디옥산 용액 (10.0 mL) 을 첨가한 후, 60 °C 에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (2.32 g, 15.4 mmol, quant.).

[1058] MS (ESI+) 156 (M⁺+1, 100 %)

[1059] 중간체 81

[1060] (S)-에틸-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-옥소-헥사네이트

[1061] [화학식 112]



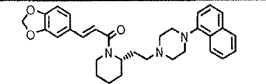
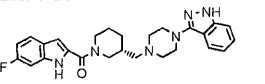
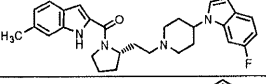
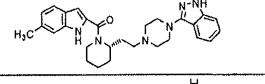
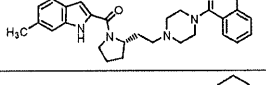
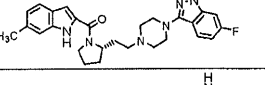
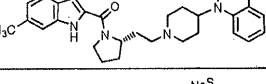
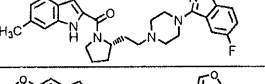
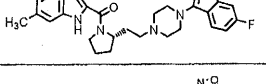
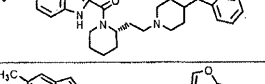
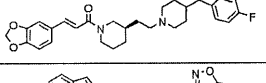
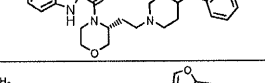
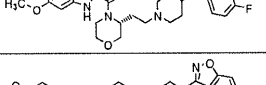
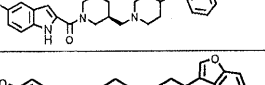
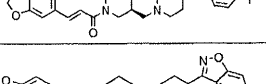
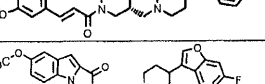
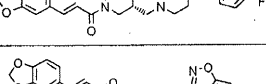
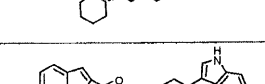
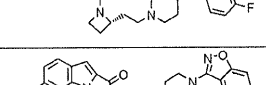
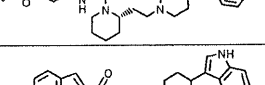
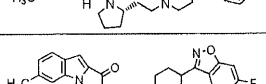
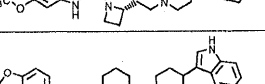
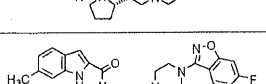
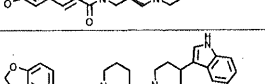
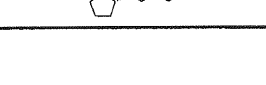
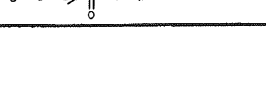
[1062]

[1063] (S)-1-tert-부틸 2-에틸 5-옥소피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (7.00 g, 27.4 mmol) 의 테트라히드로푸란 (100 mL) 용액에 메틸 그리나르 시약 (디에틸 에테르중 3 M, 9.60 mL, 28.8 mmol) 을 -78 °C 에서 20 분간 적하하고, 1 시간 동안 교반하였다. 0 °C 에서 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물에 포화 중조수를 적하하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (7.60 g, 26.5 mmol, 97 %).

[1064] MS (ESI+) 274 (M⁺+1, 100 %)

[1065] 실시예 및 참고예에 기재한 절차로 합성한 화합물의 데이터를 표 2 내지 7에 나타낸다.

[1066] [표 2]

실시예 번호	구조	M+1 (% 강도)	실시예 번호	구조	M+1 (% 강도)
9		498 100%	22		461 100%
10		473 100%	23		471 100%
11		468 100%	24		475 100%
12		471 100%	25		475 100%
13		493 100%	26		486 100%
14		506 100%	27		472 100%
15		507 100%	28		486 100%
16		492 100%	29		473 100%
17		492 100%	30		504 100%
18		478 100%	31		485 100%
19		475 100%	32		457 100%
20		475 100%	33		521 100%
21		476 100%	34		472 100%

[1067]

[1068]

[표 3]

실시예 번호	구조	M+1 (% 강도)	실시예 번호	구조	M+1 (% 강도)
35		487 100%	48		532 100%
36		558 100%	49		525 80%
37		559 100%	50		479 70%
38		501 100%	51		475 100%
39		485 100%	52		539 100%
40		497 100%	53		480 100%
41		473 100%	54		559 100%
42		492 100%	55		535 100%
43		485 100%	56		473 100%
44		469 100%	57		511 100%
45		482 100%	58		490 100%
46		516 100%	59		463 100%
47		524 100%	60		599 100%

[1069]

[1070]

[표 4]

실시예 번호	구조	M+1 (% 강도)	실시예 번호	구조	M+1 (% 강도)
61		462 100%	74		486 100%
62		466 100%	75		471 100%
63		519 100%	76		456 100%
64		517 100%	77		418 100%
65		487 100%	78		483 100%
66		488 100%	79		473 100%
67		487 100%	80		490 100%
68		520 100%	81		491 100%
69		484 100%	82		471 100%
70		496 100%	83		541 100%
71		503 100%	84		456 100%
72		486 100%	85		447 100%
73		503 100%	86		465 100%

[1071]

[1072]

[표 5]

실시예 번호	구조	M+1 (% 강도)	실시예 번호	구조	M+1 (% 강도)
87		481 100%	100		489 100%
88		505 100%	101		522 100%
89		500 100%	102		506 100%
90		479 100%	103		475 100%
91		523 100%	104		506 100%
92		475 100%	105		489 100%
93		505 100%	106		477 100%
94		502 100%	107		488 100%
95		523 100%	108		488 100%
96		539 100%	109		488 100%
97		508 100%	110		504 100%
98		488 100%	111		487 100%
99		506 100%	112		486 100%

[1073]

[1074]

[표 6]

실시예 번호	구조	M+1 (% 강도)	실시예 번호	구조	M+1 (% 강도)
113		519 100%	126		492 100%
114		521 100%	127		485 100%
115		499 100%	128		485 100%
116		499 100%	129		469 100%
117		504 100%	130		469 100%
118		520 100%	131		499 100%
119		491 100%	132		500 100%
120		558 100%	133		493 100%
121		578 100%	134		492 100%
122		501 100%	135		476 100%
123		555 100%	136		448 100%
124		487 100%	137		449 100%
125		461 100%	138		449 100%

[1075]

[1076] [표 7]

실시예 번호	구조	M+1 (% 강도)	실시예 번호	구조	M+1 (% 강도)
139		463 100%	149		449 80%
140		449 100%	150		545 100%
141		463 100%	151		449 100%
142		526 70%	152		588 100%
143		494 100%	153		489 100%
144		461 100%	154		454 100%
145		478 100%	155		462 100%
146		490 100%	156		473 70%
147		519 100%	157		466 100%
148		534 100%	158		424 100%

[1077]

[1078]

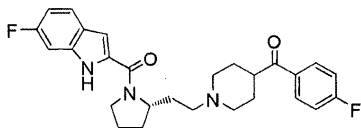
[1079]

[1080]

실시예 159

(S)-(6-플루오로-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메탄

[화합식 113]



[1081]

[1082]

중간체 1 과 시판 원료를 사용하여, 실시예 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

[1083]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.53-9.64 (m, 1H), 7.96 (dd, 2H, J = 8.4Hz, 5.5Hz), 7.57-7.69 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 3H), 6.86-6.94 (m, 2H), 4.42-4.57 (m, 1H), 3.84-3.98 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 1H), 3.03-3.12 (m, 2H), 2.51-2.53 (m, 2H), 2.01-2.22 (m, 6H), 1.60-1.88 (m, 6H).

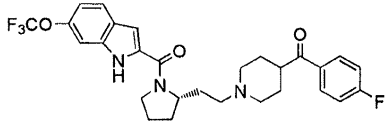
[1084]

실시예 160

[1085]

(S)-(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)(6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-2-일)메탄

[1086] [화학식 114]



[1087]

[1088] 중간체 1 과 시판 원료를 사용하여, 실시예 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

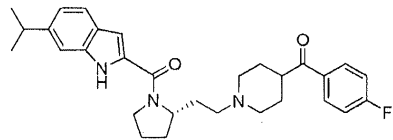
[1089] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.58-1.75 (m, 3H), 1.78-2.08 (m, 6H), 2.10-2.30 (m, 4H), 2.52 (br, 2H), 3.00-3.14 (m, 2H), 3.13-3.25 (m, 1H), 4.33-4.72 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.14 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.35 (br, 1H), 7.61-7.83 (m, 1H), 7.90-8.10 (br, 1H), 10.40 (br, 1H).

[1090] MS (ESI+) 532 ($\text{M}^+ + 1$, 100 %)

[1091] 실시예 161

[1092] (S)-(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)(6-이소프로필-1H-인돌-2-일)메탄올

[1093] [화학식 115]



[1094]

[1095] 중간체 1 과 시판 원료를 사용하여, 실시예 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

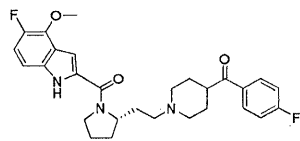
[1096] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H), 1.80-1.88 (m, 2H), 1.88-2.22 (m, 8H), 2.29-2.36 (m, 2H), 3.02 (septet, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.07-3.20 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.84-3.99 (m, 2H), 4.38-4.47 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.3\text{Hz}$, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.7\text{Hz}$, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.2\text{Hz}$, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 9.16 (s, 1H).

[1097] MS (ESI+) 491 ($\text{M}^+ + 1$, 41 %)

[1098] 실시예 162

[1099] (S)-(5-플루오로-4-메톡시-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메탄올

[1100] [화학식 116]



[1101]

[1102] 중간체 1 과 중간체 68 을 사용하여, 실시예 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

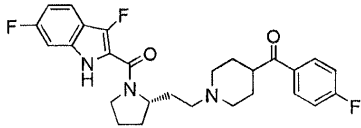
[1103] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.82-1.84 (m, 5H), 2.02-2.13 (m, 6H), 2.24-2.26 (m, 1H), 2.46-2.49 (m, 2H), 3.00-3.02 (m, 1H), 3.08-3.11 (m, 1H), 3.16-3.18 (m, 1H), 3.90-3.99 (m, 2H), 4.42 (br, 1H), 6.96-7.08 (m, 3H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.93-7.98 (m, 2H), 9.43 (br, 1H).

[1104] MS (ESI+) 496 ($\text{M}^+ + 1$, 100 %)

[1105] 실시예 163

[1106] (S)-(3,6-디플루오로-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메탄올

[1107] [화학식 117]



[1108]

[1109] 중간체 1 과 중간체 67 을 사용하여, 실시예 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

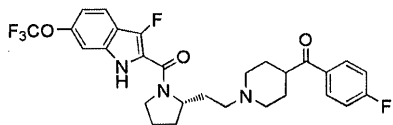
[1110] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.34 (brs, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.9\text{Hz}, 5.4\text{Hz}$, 2H), 7.57 (dd, $J = 8.9\text{Hz}, 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.13 (t, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 6.90 (dt, $J = 2.1\text{Hz}, 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.38 (brs, 1H), 3.80 (brs, 2H), 3.01-3.18 (m, 3H), 2.00-2.51 (m, 7H), 1.65-1.83 (m, 7H).

[1111] MS (ESI+) 484 (M^+1 , 100 %)

[1112] 실시예 164

[1113] (S)-(3-플루오로-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메타논

[1114] [화학식 118]



[1115]

[1116] 중간체 1 과 중간체 69 를 사용하여, 실시예 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

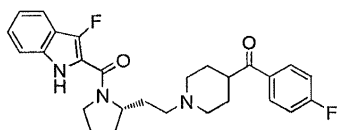
[1117] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.73-9.83 (m, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.8\text{Hz}, 5.5\text{Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.41 (brs, 1H), 3.80 (brs, 2H), 3.00-3.18 (m, 3H), 2.01-2.54 (m, 7H), 1.67-1.84 (m, 7H).

[1118] MS (ESI+) 550 (M^+1 , 100 %)

[1119] 실시예 165

[1120] (S)-(3-플루오로-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메타논

[1121] [화학식 119]



[1122]

[1123] 중간체 1 과 중간체 70 을 사용하여, 실시예 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

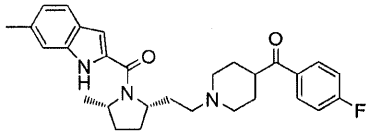
[1124] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (brs, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.8\text{Hz}, 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 3H), 4.38 (brs, 1H), 3.81 (brs, 2H), 3.01-3.18 (m, 3H), 2.48 (m, 2H), 1.83-2.31 (m, 12H).

[1125] MS (ESI+) 466 (M^+1 , 100 %)

[1126] 실시예 166

[1127] ((2S,5S)-2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)-5-메틸피롤리딘-1-일)(6-메틸-1H-인돌-2-일)메타논

[1128] [화학식 120]



[1129]

[1130] 중간체 71 과 시판 원료를 사용하여, 실시예 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

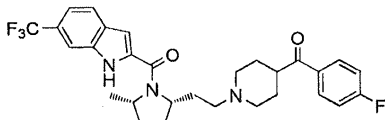
[1131] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 3H), 1.53-2.08 (m, 8H), 2.04-2.22 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.44-2.53 (m, 2H), 2.57-2.77 (m, 1H), 3.03-3.12 (m, 2H), 3.16-3.29 (m, 2H), 4.20-4.55 (m, 2H), 6.90-6.99 (m, 1H), 7.09-7.18 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.92-8.03 (m, 2H), 9.70 (br, 1H).

[1132] MS (ESI+) 476 (M^+ , 100 %)

[1133] 실시예 167

[1134] ((2S,5S)-2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)-5-메틸피롤리딘-1-일)(6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-2-일)메타논

[1135] [화학식 121]



[1136]

[1137] 중간체 71 과 시판 원료를 사용하여, 실시예 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

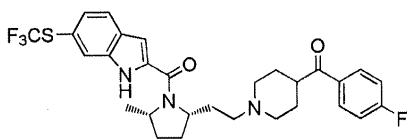
[1138] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) δ 1.36 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 3H), 1.30-1.40 (m, 12H), 2.94-3.30 (m, 5H), 3.50-3.76 (m, 1H), 4.18-4.40 (m, 1H), 7.07 (br, 1H), 7.30-7.43 (m, 3H), 7.73-7.84 (m, 2H), 8.05-8.13 (m, 2H), 12.02 (br, 1H).

[1139] MS (ESI+) 530 (M^+ , 100 %)

[1140] 실시예 168

[1141] ((2S,5S)-2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)-5-메틸피롤리딘-1-일)(6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-2-일)메타논

[1142] [화학식 122]



[1143]

[1144] 중간체 71 과 시판 원료를 사용하여, 실시예 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

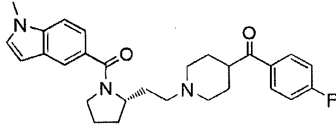
[1145] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) δ 1.36 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H), 1.60-1.80 (m, 1H), 2.02-2.23 (m, 10H), 2.24-2.40 (m, 1H), 2.97-3.23 (m, 5H), 3.02-3.73 (m, 1H), 4.19-4.25 (m, 1H), 7.04 (br, 1H), 7.31 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.79-7.84 (m, 2H), 8.04-8.12 (2H, m), 11.96 (br, 1H).

[1146] MS (ESI+) 562 (M^+ , 100 %)

[1147] 실시예 169

[1148] (S)-(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)(1-메틸-1H-인돌-5-일)메타논

[1149] [화학식 123]



[1150]

[1151] 중간체 1 과 시판 원료를 사용하여, 실시예 1 과 동일한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

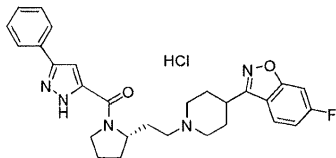
[1152] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (brs, 2H), 7.82 (brs, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.17 (m, 3H), 6.52 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.17-4.40 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.51-3.59 (m, 2H), 3.04-3.20 (m, 2H), 2.13-2.53 (m, 3H), 1.66-1.86 (m, 12H).

[1153] MS (ESI+) 462 (M^+ , 95 %)

[1154] 실시예 170

[1155] (S)-(2-(2-(4-(6-플루오로벤조[d]이속사졸-3-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)(3-페닐-1H-피라졸-5-일)메탄올 염산염

[1156] [화학식 124]



[1157]

[1158] 실시예 1 과 동일한 절차에 의해 수득한 화합물을, 중간체 1 과 시판 원료를 사용하여, 실시예 172 와 동일한 방법으로 처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

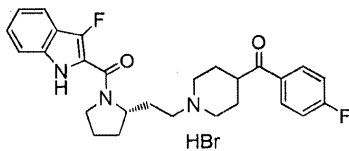
[1159] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.90-2.01 (m, 4H), 2.18-2.37 (m, 5H), 3.11-3.17 (m, 4H), 3.36-3.51 (m, 2H), 3.62-3.77 (m, 2H), 3.80-3.95 (m, 2H), 4.24-4.32 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.73 (dd, $J = 9.0\text{Hz}$, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.82-7.84 (m, 2H), 8.14-8.21 (m, 1H), 10.2-10.7 (br, 1H).

[1160] MS (ESI+) 488 (M^+ , 100 %)

[1161] 실시예 171

[1162] (S)-(3-플루오로-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메탄올 브롬화수소산염

[1163] [화학식 125]



[1164]

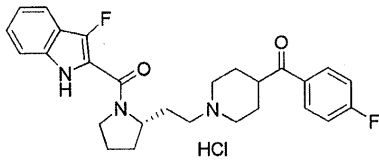
[1165] 실시예 165 에서 수득한 화합물 (2.99 g, 6.43 mmol) 의 메탄올 (30 mL) 현탁액에 48 % 브롬화수소산 수용액 (0.69 mL, 6.10 mmol) 을 적하하고, 수득된 용액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물에 에탄올/에틸 아세테이트의 혼합 용매를 첨가하고, 석출된 결정을 여과하여 표제 화합물을 수득하였다 (3.19 g, 5.84 mmol, 96 %).

[1166] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.39 (s, 1H), 9.14 (brs, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.7\text{Hz}$, 5.6Hz , 2H), 7.59 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.26 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.10 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 4.23-4.28 (m, 1H), 3.61-3.74 (m, 5H), 3.05-3.21 (m, 3H), 1.76-2.26 (m, 11H).

[1167] 실시예 172

[1168] (S)-(3-플루오로-1H-인돌-2-일)(2-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)메탄올 염산염

[1169] [화학식 126]



[1170]

[1171] 실시예 165 에서 수득한 화합물 (20 mg, 0.043 mmol) 의 에틸 아세테이트 (2 mL) 용액에 4N 염산/에틸 아세테이트 (500 μ L) 를 첨가하고, 혼합물을 교반한 후, 감압하에서 에틸 아세테이트를 제거하였다. 잔류물을 감압하에서 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다 (20 mg).

[1172] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.69-1.79 (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 6H), 2.10-2.16 (m, 1H), 2.24-2.32 (m, 1H), 3.03-3.18 (m, 4H), 3.57-3.69 (m, 5H), 4.23-4.29 (m, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.6\text{Hz}$, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.59 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.5\text{Hz}$, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 10.13 (bs, 1H), 11.42 (s, 1H).

[1173] 실험예

[1174] <실험 방법>

[1175] (1) 도파민 D_{2L} 수용체 결합 실험

[1176] D_{2L} 수용체 결합 실험은 Hirose 등의 방법 (Japan. J. Pharmacol., 53, 321-329, 1990) 을 참고로 실시하였다.

50 μ L 의 [^3H]-spiperone (최종 농도 0.5 nM), 1 μ L 의 피험약 DMSO 용액, 및 149 μ L 의 인간 D_{2L} 수용체-발현 CHO 세포막 샘플을 함유하는 전량 200 μ L 의 50 mM Tris-HCl (pH = 7.6) 완충액 중에서 반응 후, [^3H]-spiperone 의 인간 D_{2L} 수용체 결합 활성을 측정하였다. 반응액은 실온에서 60 분간 정치 후, 0.3 % 폴리예틸렌이민 (PEI) 으로 코팅한 유리 섬유 필터 플레이트 (Multiscreen FB, Millipore inc.) 상에 신속하게 첨가하고, 감압하에서 여과하였다. 유리 섬유 필터를 200 μ L 의 빙냉 50 mM Tris-HCl (pH = 7.6) 로 2 회 세정하고, 감압하에서 여과를 반복한 후, 4 mL 의 Ecoscint A (National Diagnostics inc.) 를 함유하는 바이알로 이동시켰다. 유리 섬유 필터상에 잔존한 방사활성은 액체 신틸레이션 카운터로 측정하였다. 비특이적 결합은 10 μ M 의 spiperone 존재하에서 측정하고, 피험약 10 nM 존재하에서의 [^3H]-spiperone 결합 저해율을 구하였다. 결합 저해율 (%) 이 크다는 것은 피험약의 인간 D_{2L} 수용체에 대한 결합 친화성이 높다는 것을 의미한다. 결과를 표 8 내지 13 에 나타낸다.

[1177] (2) 세로토닌 5-HT $_{2A}$ 수용체 결합 실험

[1178] 5-HT $_{2A}$ 수용체 결합 실험은 Hirose 등의 방법 (Japan. J. Pharmacol., 53, 321-329, 1990) 을 참고로 실시하였다.

50 μ L 의 [^3H]-ketanserin (최종 농도 1 nM), 1 μ L 의 피험약 DMSO 용액, 및 149 μ L 의 인간 5-HT $_{2A}$ 수용체-발현 CHO 세포막 샘플을 함유하는 전량 200 μ L 의 50 mM Tris-HCl (pH = 7.6) 완충액 중에서 반응 후, [^3H]-ketanserin 의 인간 5-HT $_{2A}$ 수용체 결합 활성을 측정하였다. 반응액은 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 15 분간 정치 후, 0.05 % Brij 35 로 코팅한 유리 섬유 필터 플레이트 (Multiscreen FB, Millipore inc.) 상에 신속하게 첨가하고, 감압하에서 여과하였다. 유리 섬유 필터를 200 μ L 의 빙냉 50 mM Tris-HCl (pH = 7.6) 로 2 회 세정하고, 감압하에서 여과를 반복한 후, 4 mL 의 Ecoscint A (National Diagnostics inc.) 를 함유하는 바이알로 이동시켰다. 유리 섬유 필터상에 잔존한 방사활성은 액체 신틸레이션 카운터로 측정하였다. 비특이적 결합은 10 μ M 의 MDL-100907 존재하에서 측정하고, 피험약 1 nM 또는 10 nM 존재하에서의 [^3H]-ketanserin 결합 저해율을 구하였다. 결과를 표 8 내지 13 에 나타낸다.

[1179] (3) 세로토닌 5-HT₆ 수용체 결합 실험

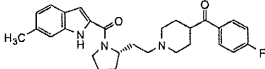
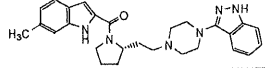
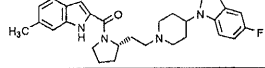
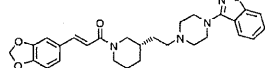
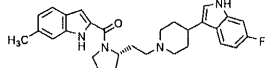
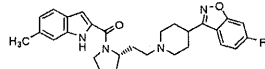
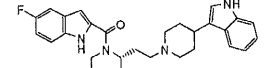
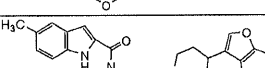
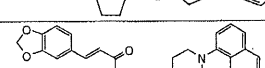
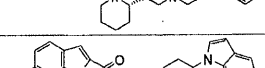
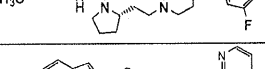
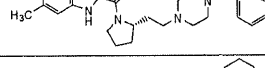
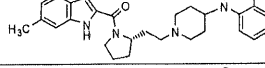
[1180] 50 μ L 의 [³H]-clozapine (최종 농도 2 nM), 1 μ L 의 피험약 DMSO 용액, 및 149 μ L 의 인간 5-HT₆ 수용체-발현 CHO 세포막 샘플을 함유하는 전량 200 μ L 의 50 mM Tris-HCl (pH = 7.6), 4 mM CaCl₂, 및 0.5 mM EDTA 완충액 중에서 반응 후, [³H]-clozapine 의 인간 5-HT₆ 수용체 결합 활성을 측정하였다. 반응액은 실온에서 40 분간 정치 후, 0.3 % 폴리에틸렌이민 (PEI) 으로 코팅한 유리 섬유 필터 플레이트 (Multiscreen FB, Millipore inc.) 상에 신속하게 첨가하고, 감압하에서 여과하였다. 유리 섬유 필터를 200 μ L 의 빙냉 50 mM Tris-HCl (pH = 7.6) 로 2 회 세정하고, 감압하에서 여과를 반복한 후, 4 mL 의 Ecocint A (National Diagnostics inc.) 를 함유하는 바이알로 이동시켰다. 유리 섬유 필터상에 잔존한 방사활성은 액체 신틸레이션 카운터로 측정하였다. 비특이적 결합은 10 μ M 의 SB-258585 존재하에서 측정하고, 피험약 100 nM 존재하에서의 [³H]-clozapine 결합 저해율을 구하였다. 결과를 표 8 내지 13 에 나타낸다.

[1181] (4) 아드레날린 α_{1D} 수용체 결합 실험

[1182] 50 μ L 의 [³H]-prazosin (최종 농도 0.6 nM), 1 μ L 의 피험약 DMSO 용액, 및 149 μ L 의 인간 α_{1D} 수용체-발현 CHO 세포막 샘플을 함유하는 전량 200 μ L 의 50 mM Tris-HCl (pH = 7.6) 완충액 중에서 반응 후, [³H]-prazosin 의 인간 α_{1D} 수용체 결합 활성을 측정하였다. 반응액은 실온에서 30 분간 정치 후, 0.3 % 폴리에틸렌이민 (PEI) 으로 코팅한 유리 섬유 필터 플레이트 (Multiscreen FB, Millipore inc.) 상에 신속하게 첨가하고, 감압하에서 여과하였다. 유리 섬유 필터를 200 μ L 의 빙냉 50 mM Tris-HCl (pH = 7.6) 로 2 회 세정하고, 감압하에서 여과를 반복한 후, 4 mL 의 Ecocint A (National Diagnostics inc.) 를 함유하는 바이알로 이동시켰다. 유리 섬유 필터상에 잔존한 방사활성은 액체 신틸레이션 카운터로 측정하였다. 비특이적 결합은 1 μ M 의 prazosin 존재하에서 측정하고, 피험약 100 nM 존재하에서의 [³H]-prazosin 결합 저해율을 구하였다. 결과를 표 8 내지 13 에 나타낸다.

[1183]

[표 8]

실시예 번호	구조	결함 저해율 (%)				
		D _{2L}	5HT _{2A}		5HT ₆	α _{1D}
		10nM	1nM	10nM	100nM	100nM
1		91	73		96	68
2		73	65		95	63
3		80	65		94	74
4		73		96	65	30
5		83	72		98	70
6		91	61		94	71
7		85		100	97	86
8		76		92	93	62
9		32		94	61	5
10		52	37		74	12
11		69	64		86	5
12		59	28		84	43
13		72	34		93	60

[1184]

[1185]

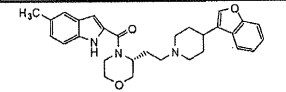
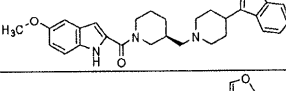
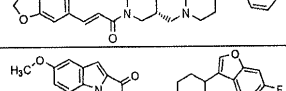
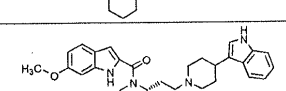
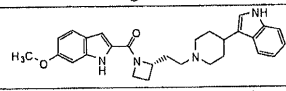
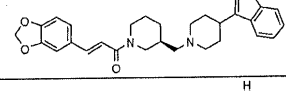
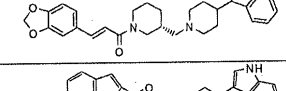
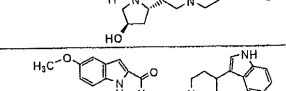
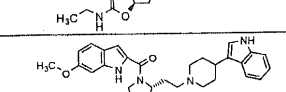
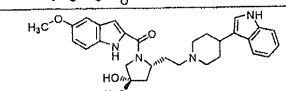
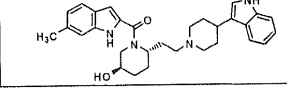


[표 9]

실시예 번호	구조	결합 저해율 (%)				
		D _{2L}	5HT _{2A}		5HT ₆	α _{1D}
		10nM	1nM	10nM	100nM	100nM
14		75			92	89
15		84	76	94	79	74
16		97		93	87	91
17		84		99	93	92
18		54		100	74	102
19		88	84		92	51
20		91			94	71
21		73	41		94	55
22		26			85	
23		62	34		75	34
24		88			98	64
25		28			82	
26		77	77	98	65	67

[1186]

[1187]

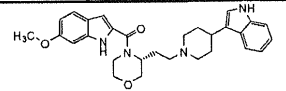
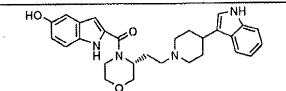
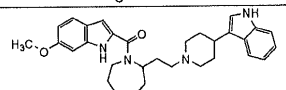
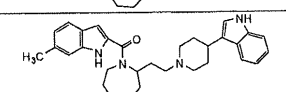
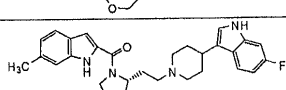
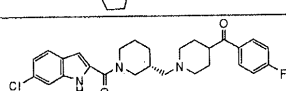
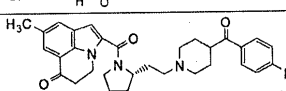
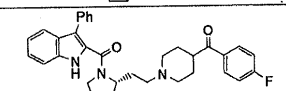
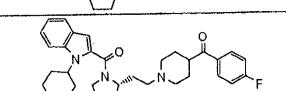
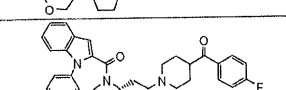
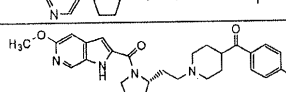
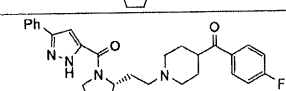
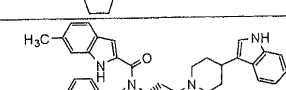
[표 10]

실시예 번호	구조	결합 저해율 (%)				
		D _{2L}	5HT _{2A}		5HT ₆	α _{1D}
		10nM	1nM	10nM	100nM	100nM
27		87		93	85	97
28		96			83	97
29		80		100	85	92
30		92		95	65	
31		78		96	88	54
32		36		95	97	68
33		95			92	73
34		75		98	86	93
35		37		89	79	81
36		48		87	86	75
37		0		91	78	
38		72		97	86	67
39		77	70		86	69

[1188]

[1189]

[표 11]

실시예 번호	구조	결합 저해율 (%)				
		D _{2L}	5HT _{2A}		5HT ₆	α _{1D}
		10nM	1nM	10nM	100nM	100nM
40		78	73	99	88	50
41		85			78	81
42		57			85	70
43		74	77		83	82
44		83			98	70
45		82	84		97	46
46		58	48		82	54
47		72			94	85
48		82			97	40
49		83			75	30
50		71	66		88	43
51		81	76		95	51
52		86	43		95	64

[1190]

[1191]

[표 12]

실시예 번호	구조	결합 저해율 (%)				
		D _{2L}	5HT _{2A}		5HT ₆	α _{1D}
		10nM	1nM	10nM	100nM	100nM
53		89			94	48
54		71	7		81	63
55		83			100	
56		84	70		91	70
57		69			86	76
58		57	74	91	98	97
59		91	58		87	95
60		76		78	97	76
61		69	46		82	29
62		81	61		87	43
63		0			17	
159		93	78		96	71
160		90	72		98	53

[1192]

[1193] [표 13]

실시예 번호	구조	결합 저해율 (%)				
		D _{2L}	5HT _{2A}		5HT ₆	α _{1D}
		10nM	1nM	10nM	100nM	100nM
161		49	69		97	66
162		86	84		93	79
163		88	75		95	48
164		79	56		99	43
165		90	74		90	53
166		88			97	62
167		75			95	33
168		81			94	61
169		81	47		73	49
170		87			95	83

[1194]

[1195]

산업상 이용가능성

[1196]

본 발명의 N-아실 시클릭 아민 유도체 또는 이의 의약상 허용되는 염은 정신분열증에서의 양성 증상, 음성 증상 및 인지 기능장애에 높은 유효성을 발휘하고, 종래의 정신분열증 치료제에서 나타나는 부작용 리스크를 경감할 뿐만 아니라, 정신분열증 이외의 인지 기능장애를 수반하는 중추 신경 질환에 대해서도 현저한 효과를 가지는 치료제로서 유용하다.