



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년05월29일

(11) 등록번호 10-1524208

(24) 등록일자 2015년05월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
 C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)  
 A61P 3/00 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-0046522

(22) 출원일자 2013년04월26일

심사청구일자 2013년04월26일

(65) 공개번호 10-2014-0127991

(43) 공개일자 2014년11월05일

(56) 선행기술조사문헌  
 US20120245344 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

한국화학연구원

대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)

(72) 발명자

최은복

대전광역시 유성구 배울2로 6, 101-2302 (관평동, 한화꿈에그린)

이현규

대전광역시 유성구 어은로 57, 130-703 (어은동, 한빛아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 플러스

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 **벤조옥사졸 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 의약 조성물**

**(57) 요약**

본 발명은 신규한 벤조옥사졸 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 비만 및 비만관련대사 질환 특히, 당뇨병 및 다양한 당뇨 관련 질환의 예방 또는 치료용 의약학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 신규한 벤조옥사졸 유도체는 당-의존적 인슐린 분비를 증가시키고 섭식과 체중 증가의 억제효과가 있는 GPR119(G protein-coupled receptor 119)의 활성을 효율적으로 항진시킴으로써 당 및 지질 대사를 개선시켜, 당뇨 뿐 아니라, 비만, 고지혈증, 당뇨병성 혈관질환 등 다양한 당뇨병성 합병증에 대한 효율적인 예방 및 치료 용 조성물로 유용하게 이용될 수 있다

(72) 발명자

**양희철**

대전광역시 유성구 어은로 57, 118-1202 (어은동, 한빛아파트)

**김광택**

대전광역시 유성구 구죽로 16, 109동 906호 (송강동, 한마을아파트)

**방미연**

대전광역시 유성구 가정로 77-1 (신성동)

**이상달**

대전광역시 서구 둔산로 155, 109-1206 (둔산동, 크로비아아파트)

**안진희**

대전광역시 유성구 유성대로 1741, 109-804 (전민동, 세종아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 KK-1203-B0

부처명 산업기술연구회

연구관리전문기관 산업기술연구회

연구사업명 기관고유사업

연구과제명 대사중후군 치료제 개발 연구

기여율 1/2

주관기관 한국화학연구원

연구기간 2012.01.01 ~ 2012.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 20120006340

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 미래기반기술개발사업

연구과제명 지질대사 및 베타세포 연관 당뇨/비만 치료제 개발

기여율 1/2

주관기관 한국화학연구원

연구기간 2012.06.30 ~ 2013.05.31

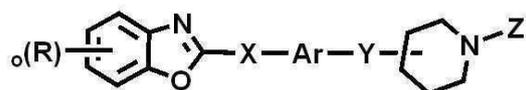
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 벤조옥사졸 유도체, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[화학식 1]



[상기 화학식 1에서,

R은 수소, 할로젠, 니트로, (C1-C10)알콕시, 테트라졸, (C1-C10)알킬설포닐 또는 이며, A는 O이며, D는 -NR<sub>2</sub> 또는 OR<sub>3</sub>이며, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>3</sub>는 서로 독립적으로, 수소, (C1-C10)알킬, 또는 하이드록시가 치환된 (C1-C10)알킬이며;

X는 단일결합, -NH-, -O- 또는 -OR<sub>4</sub>-이며, R<sub>4</sub>는 (C1-C10)알킬렌이며,

Y는 -O- 또는 -OR<sub>4</sub>-이며, R<sub>4</sub>는 (C1-C10)알킬렌이며,

Ar은 페닐렌, 나프탈렌 또는 피리딜렌이며;

Z는 수소, (C2-C12)헤테로아릴, (C1-C10)알콕시카보닐, 또는 (C3-C12)시클로알킬설포닐이며;

o는 1 내지 4의 정수이며;

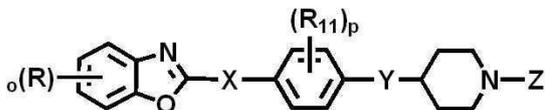
Ar의 페닐렌, 나프탈렌 또는 피리딜렌 및 Z의 알콕시카보닐, 헤테로아릴 또는 시클로알킬설포닐은 할로젠, 니트로, (C1-C10)알킬 또는 (C6-C12)아릴로 치환될 수 있다.]

청구항 2

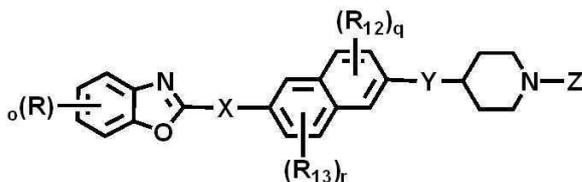
제 1항에 있어서,

상기 화학식 1은 하기 화학식 2 내지 5로 표시되는 벤조옥사졸 유도체, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

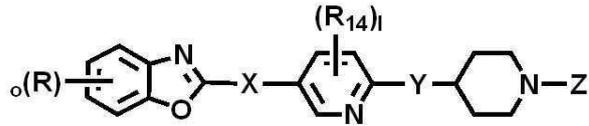
[화학식 2]



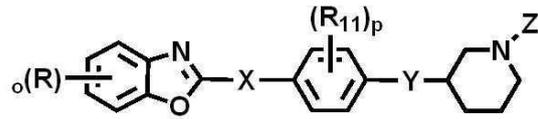
[화학식 3]



[화학식 4]



[화학식 5]



[상기 화학식 2 내지 5에서,

R은 수소, 할로겐, 니트로, (C1-C10)알콕시, 테트라졸, (C1-C10)알킬술폰닐 또는 이며, A는 O이며, D는 -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 OR<sub>3</sub>이며, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>3</sub>는 서로 독립적으로, 수소, (C1-C10)알킬 또는 하이드록시가 치환된 (C1-C10)알킬이며;

X는 단일결합, -NH-, -O- 또는 -OR<sub>4</sub>-이며, R<sub>4</sub>는 (C1-C10)알킬렌이며;

Y는 -O- 또는 -OR<sub>4</sub>-이며, R<sub>4</sub>는 (C1-C10)알킬렌이며,

R<sub>11</sub> 내지 R<sub>14</sub>는 서로 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, (C1-C10)알킬, 또는 (C6-C12)아릴이며;

Z는 수소, (C2-C12)헤테로아릴, (C1-C10)알콕시카보닐 또는 (C3-C12)시클로알킬설폰닐이며;

q, r 및 1은 1 내지 3의 정수이다.]

### 청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 화학식 1에서,

Ar은 페닐렌 또는 나프틸렌이며; X는 단일결합 또는 NH이며; Y는 -O- 또는 -OCH<sub>2</sub>-이며;

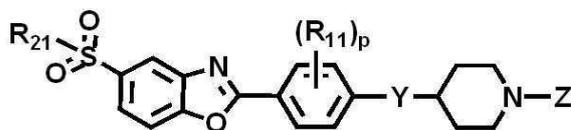
Z는 (C1-C10)알콕카보닐 또는 (C2-C12)헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 벤조옥사졸 유도체, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

### 청구항 4

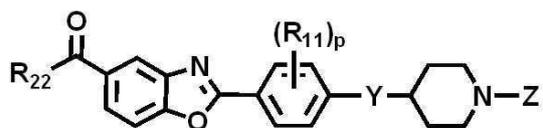
제 1항에 있어서,

상기 화학식 1은 하기 화학식 6 또는 7로 표시되는 벤조옥사졸 유도체, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[화학식 6]



[화학식 7]



[화학식 6 내지 7에서,

R<sub>11</sub>은 수소, 할로젠, 니트로, (C1-C10)알킬 또는 (C6-C12)아릴이며;

R<sub>21</sub>은 (C1-C10)알킬이며;

R<sub>22</sub>는 (C1-C10)알콕시 또는 -NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>이며, R<sub>23</sub> 또는 R<sub>24</sub>는 수소 또는 하이드록시로 치환되거나 치환되지 않은 (C1-C10)알킬이며;

Y는 -O- 또는 -OCH<sub>2</sub>-이며;

p는 1 내지 4의 정수이며;

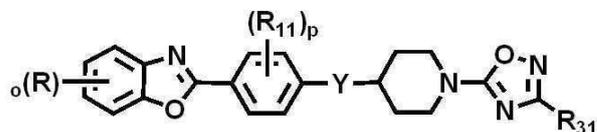
Z는 (C1-C10)알콕시카보닐 또는 (C2-C12)헤테로아릴이며, 상기 알콕시카보닐 및 헤테로아릴은 할로젠, 니트로, (C1-C10)알킬, 또는 (C6-C12)아릴로 치환될 수 있다.]

#### 청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 화학식 1은 하기 화학식 8로 표시되는 벤조옥사졸 유도체, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[화학식 8]



[상기 화학식 8에서,

R은 수소, 할로젠, 니트로, (C1-C10)알콕시, 테트라졸, (C1-C10)알킬술폰닐 또는 이며, A는 O이며, D는 -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 OR<sub>3</sub>이며, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>3</sub>는 서로 독립적으로, 수소, (C1-C10)알킬 또는 하이드록시가 치환된 (C1-C10)알킬이며;

R<sub>11</sub>은 수소, 할로젠, 니트로, (C1-C10)알킬, 또는 (C6-C12)아릴이며;

Y는 -O- 또는 -OCH<sub>2</sub>-이며;

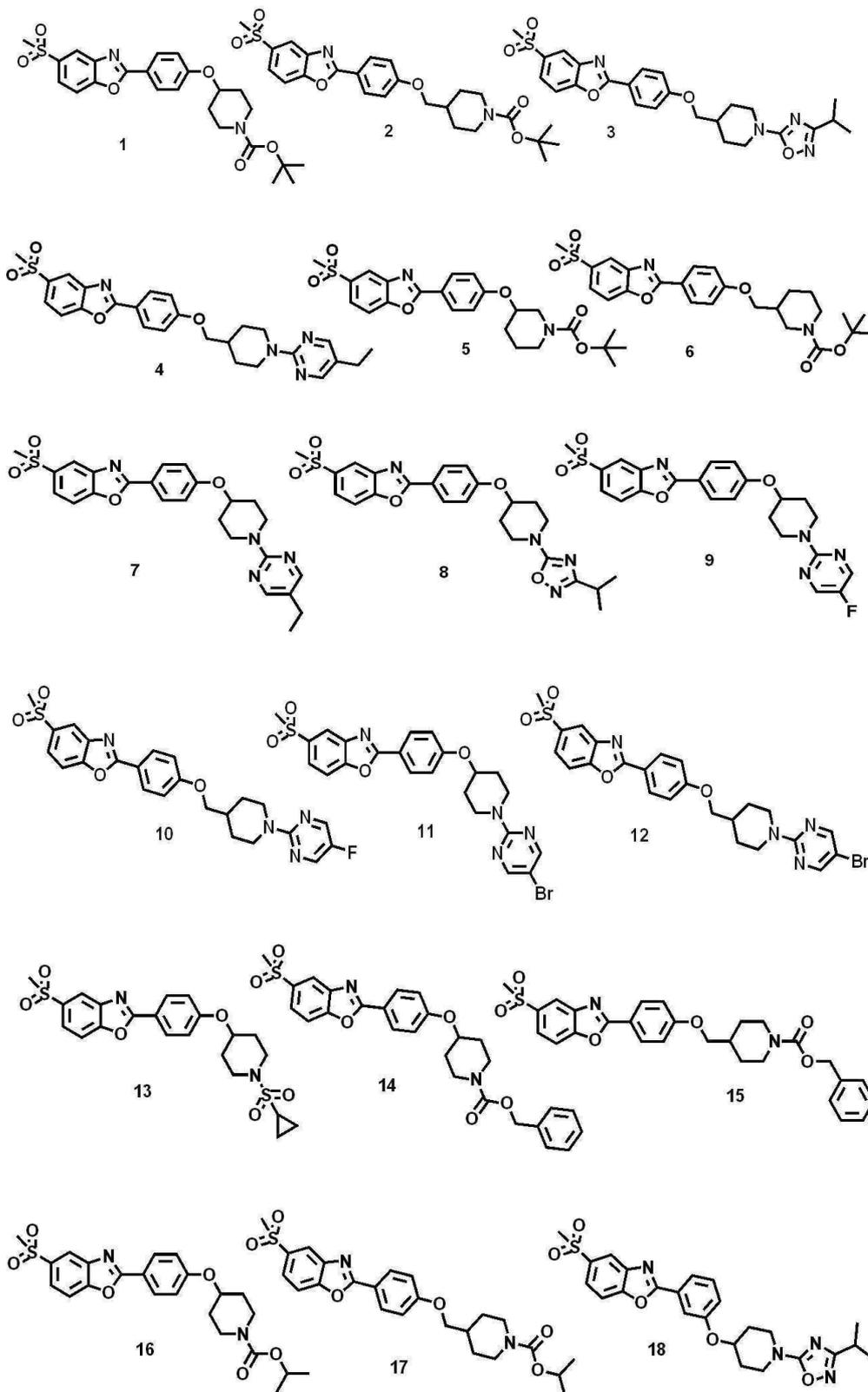
R<sub>31</sub>은 수소 또는 (C1-C10)알킬이며;

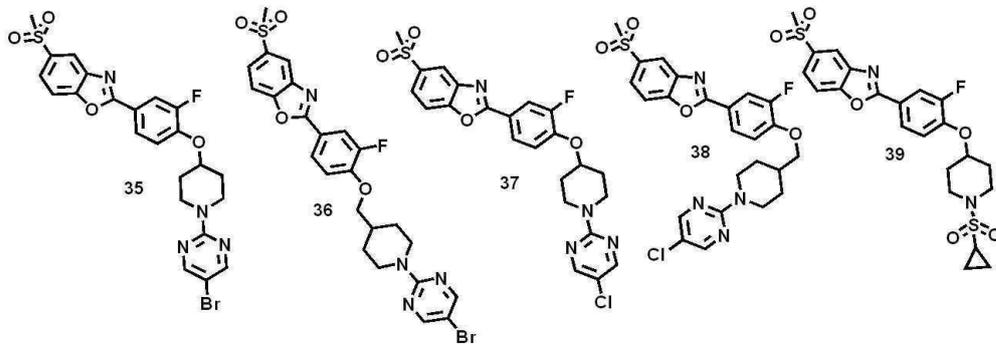
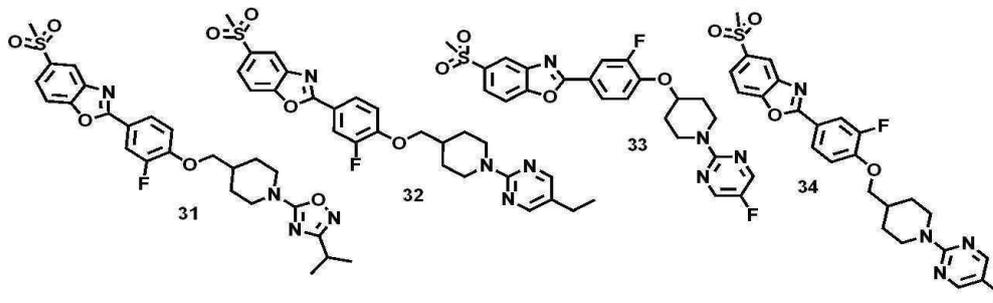
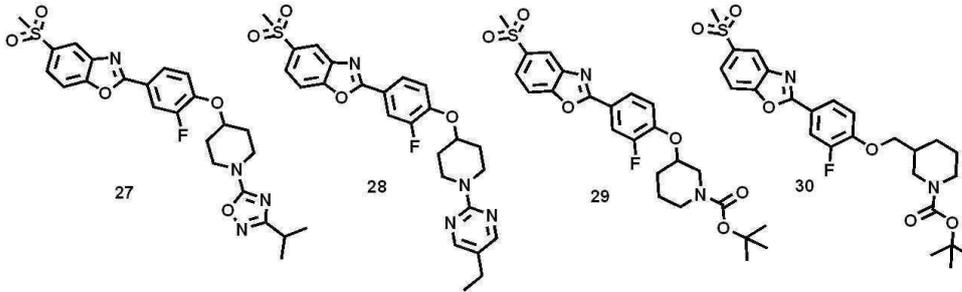
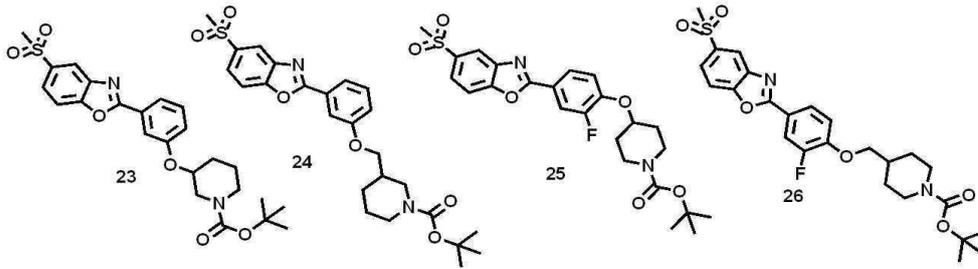
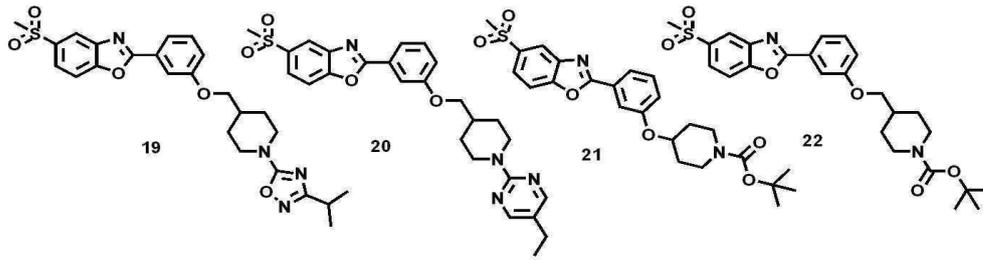
o 또는 p는 1 내지 4의 정수이다.]

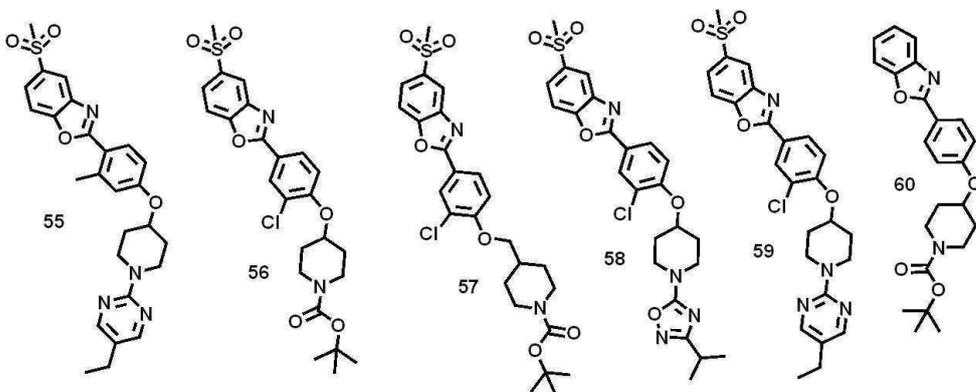
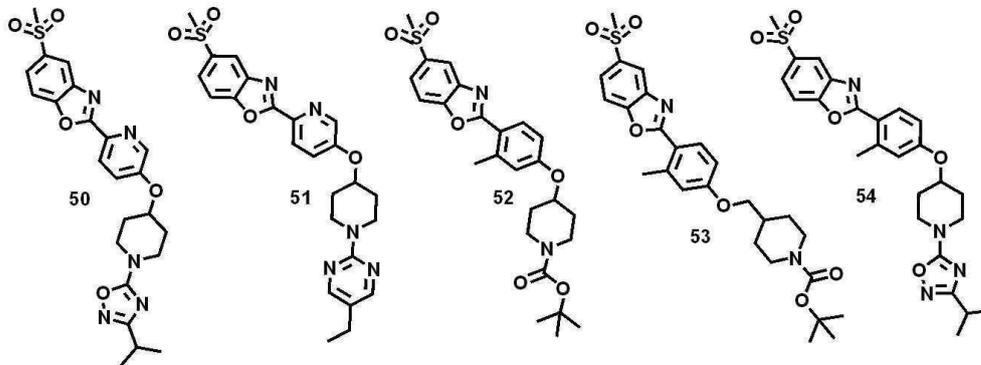
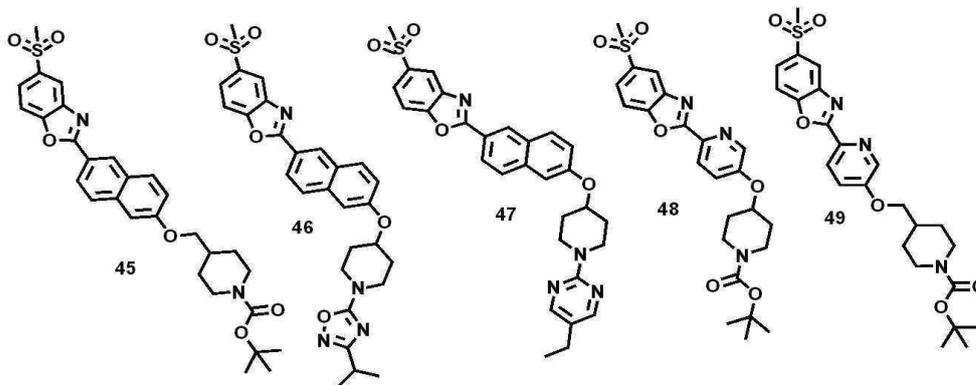
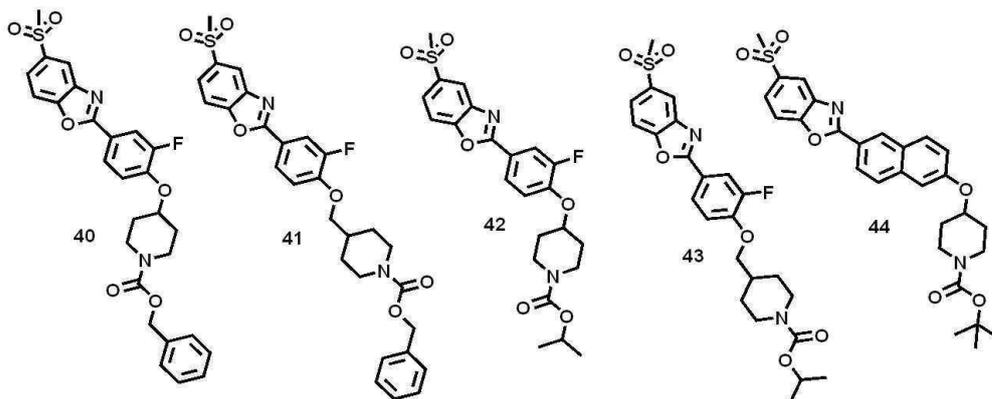
#### 청구항 6

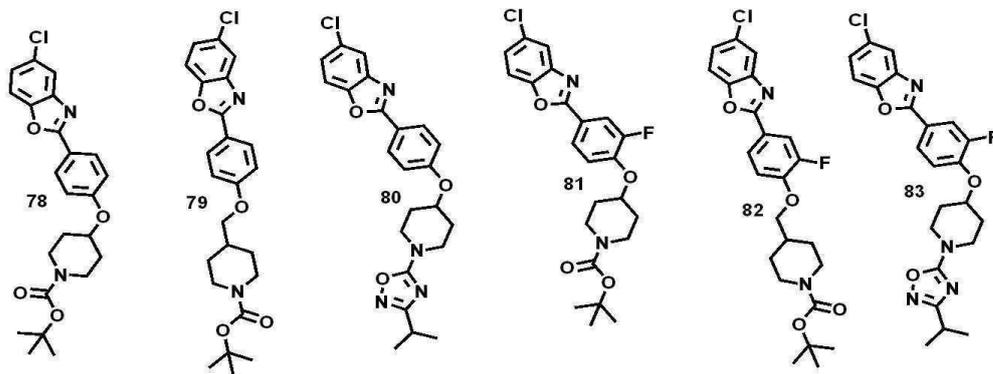
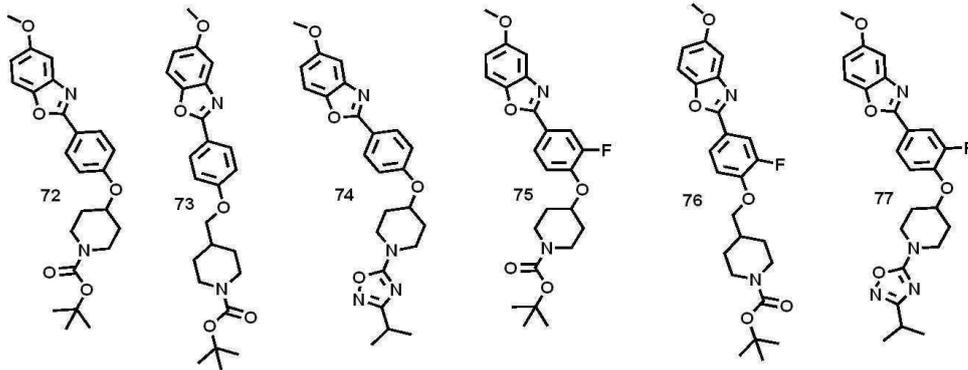
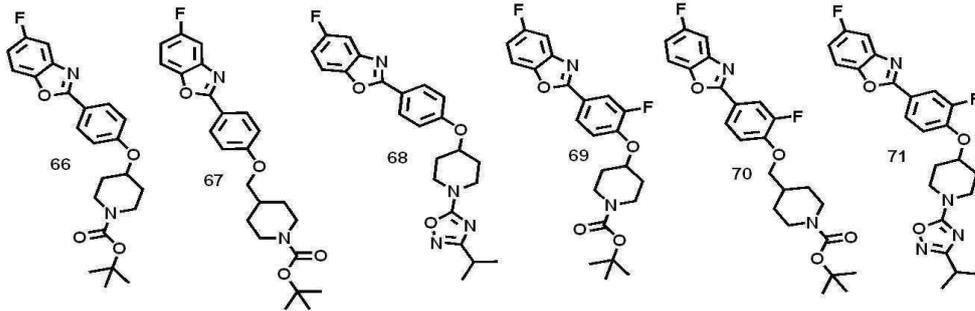
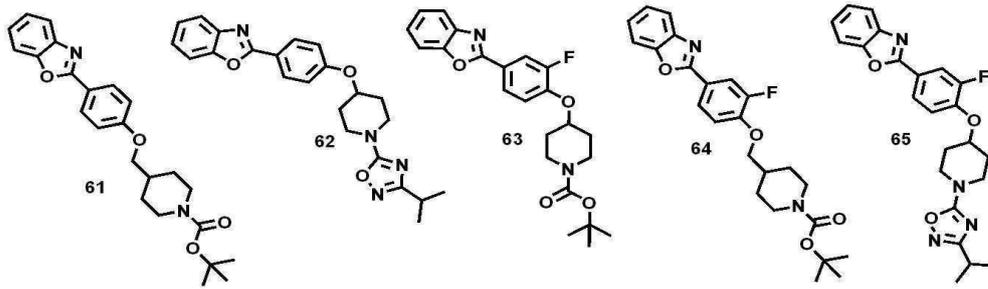
제 1항에 있어서,

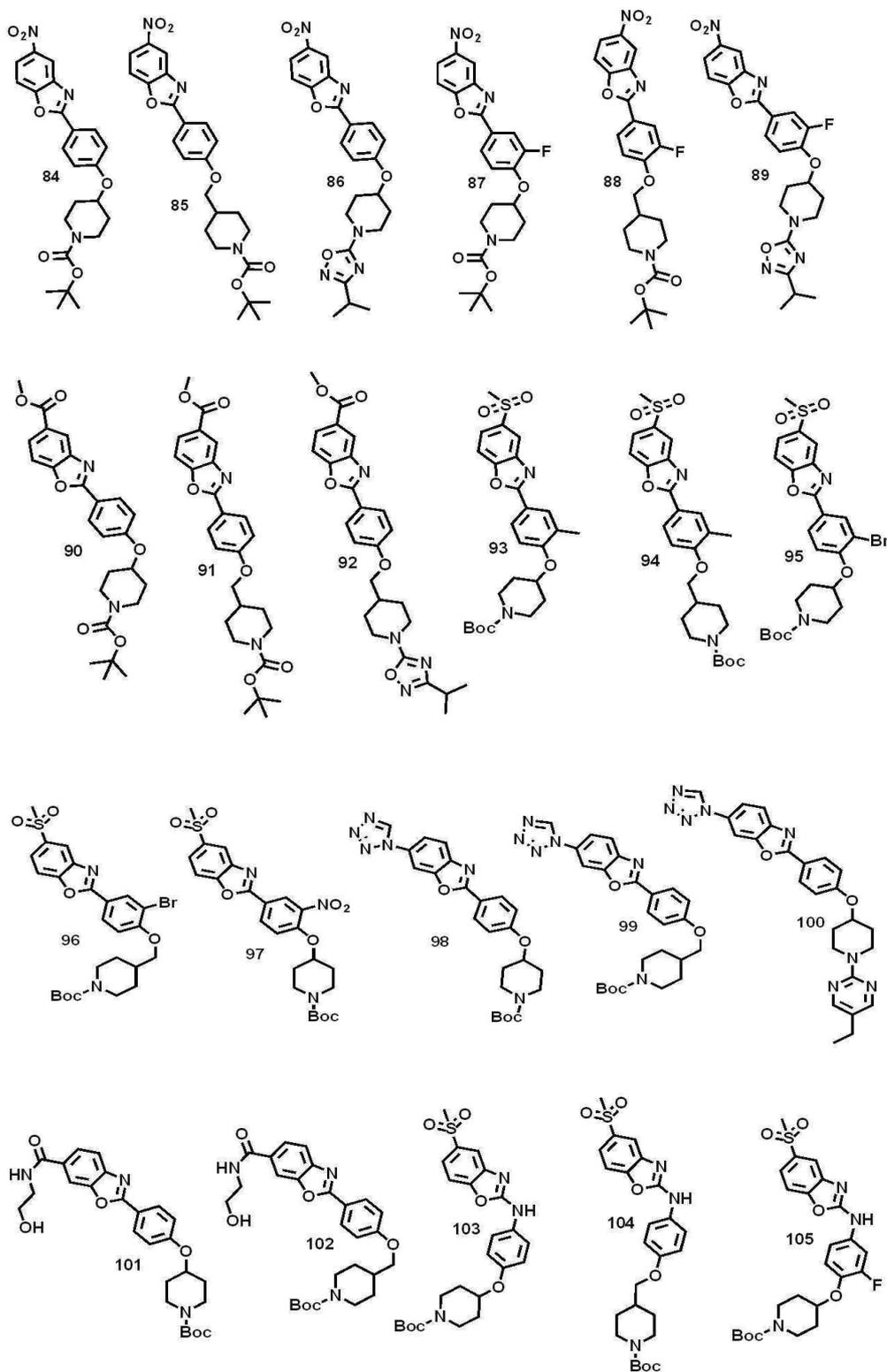
상기 화학식 1은 하기 화합물에서 선택되는 것인 벤조옥사졸 유도체, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

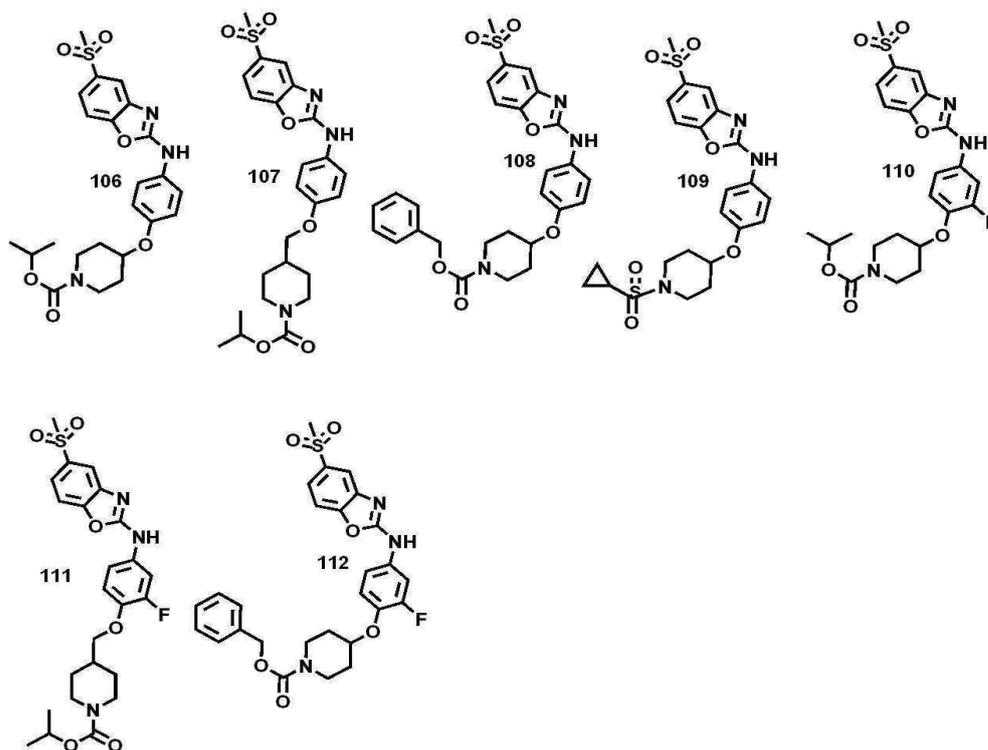








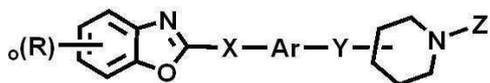




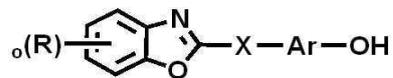
청구항 7

하기 화학식 11의 화합물을 하기 화학식 12의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 1의 벤조옥사졸 유도체를 제조하는 방법.

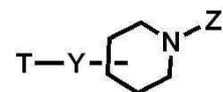
[화학식 1]



[화학식 11]



[화학식 12]



[상기 화학식 1, 화학식 11 및 화학식 12에서,

R, X, Ar, Y, Z 및 o는 상기 청구항 1항의 정의와 동일하며,

T는 H 또는 (C1-C4)알킬설포닐기이다.]

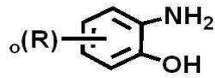
청구항 8

제 7항에 있어서,

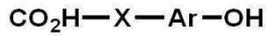
상기 화학식 11의 화합물은 하기 화학식 13의 화합물과 하기 화학식 14의 화합물을 반응시켜 제조되는 것인 방

법.

[화학식 13]



[화학식 14]



[상기 화학식 13 또는 화학식 14에서,

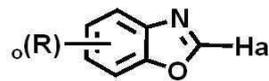
R, o, X 및 Ar의 정의는 상기 청구항 1항과 동일하다.]

**청구항 9**

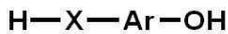
제 7항에 있어서,

상기 화학식 11의 화합물은 하기 화학식 15의 화합물과 하기 화학식 16의 화합물을 반응시켜 제조되는 것인 방법.

[화학식 15]



[화학식 16]



[상기 화학식 15 또는 화학식 16에서,

R, o, X 및 Ar의 정의는 상기 청구항 1항과 동일하며;

Ha는 할로겐이다.]

**청구항 10**

제 1항 내지 제 6항 중에서 선택되는 어느 한 항에 따른 벤조옥사졸 유도체, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 유효성분으로 포함하여 당뇨, 비만 및 비만관련 대사질환을 포함하는 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약조성물.

**청구항 11**

제 10항에 있어서,

상기 비만관련 대사질환은 제 2당뇨병, 협심증, 고혈압, 울혈성 심장마비, 고지혈증 또는 혈전용해장애인 것을 특징으로 하는 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약조성물.

**청구항 12**

삭제

**발명의 설명**

**기술분야**

본 발명은 신규한 벤조옥사졸 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 의약 조성물에 관한 것이다.

[0001]

**배경 기술**

- [0002] 당뇨병(diabetes mellitus)은 췌장(이자, pancreas)이 인슐린을 거의 또는 전혀 분비하지 않거나 신체가 분비된 인슐린을 효과적으로 이용하지 못하는 만성질환으로서 높은 수치의 혈당을 보이는 고혈당증(hyperglycemia)을 나타내며, 심혈관 질환(cardiovascular disorders), 실명(blindness) 및 신부전(renal failure)을 포함하는 심각한 합병증을 유발할 수 있다.
- [0003] 세계적으로 1억8천만명으로 추정되는 당뇨병 환자는 2030년까지 두 배로 증가할 것으로 예상되며, 그 중 대략 90-95% 정도가 제2형 당뇨병 환자이다. 제2형 당뇨병은 주로 간에서의 당 과다생산, 인슐린 저항성 및 인슐린을 분비하는 췌장의 베타 세포의 장애로 인한 인슐린 분비의 감소 과정을 통해 발병한다(Current Opinion in Drug Discovery & Development 2009, 12, 519-532).
- [0004] 제2형 당뇨병을 치료하기 위한 대표적인 방법으로는 식이요법 및 운동요법과 같은 비약물 요법과 상기 비약물 요법을 제외한 약물치료법으로 크게 분류된다. 약물치료법은 보통 식이요법과 운동요법과 같은 비약물요법으로 당 조절 목표가 실현되지 않을 때 시작되며, 광범위하게 처방되는 경구용 약물은 약물의 작용기전과 구조적 특징에 따라 분류될 수 있으며 각기 한계와 잠재적 위험성을 보이는 것으로 보고되어 있다(Current Medical Research and Opinion 2007, 23, 945-952).
- [0005] 메트포르민(metformin)은 바이구아나이드(biguanide) 계열 약물로서 주로 간에서의 당 과다생산 억제 및 인슐린 저항성 감소를 통해 작용하며 일반적으로 부작용이 없으나 잠재적 부작용으로서 유산산증(lactic एसि드osis)이 유도될 수 있는 것으로 보고되어 있다(International Journal of Obesity 2008, 32, 61-72).
- [0006] 싸이아졸리딘디온(thiazolidinedione) 계열 약물은 PPAR  $\gamma$  항진제로서 로지글리타존(rosiglitazone)과 피오글리타존(pioglitazone)을 포함하는데 인슐린 민감성 향상을 통해 작용하며 부종, 체중증가, 간독성 및 심부전과 같은 부작용을 보이는 것으로 보고되어 있다(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2009, 106, 18745-18750).
- [0007] 설포닐유레아(설포닐urea) 계열 약물은 췌장의 베타세포의 인슐린 분비를 촉진하는데 당-비의존적 방식으로 작용하므로 저혈당(hypoglycemia)을 유발하며, 체중증가의 원인이 될 수도 있다.
- [0008] 메글리티나이드(meglitinide) 계열 약물 또한 설포닐유레아 계열 약물과 유사한 작용 기전 및 부작용을 가지며, 알파-글루코시테이즈 억제제는 식후 당 급등 억제를 위해 사용되는데 장관에서의 부작용이 나타난다. 인슐린 및 인슐린 유사체는 보통 경구용 약물과 복합요법으로 사용되는데 저혈당 및 체중증가 유도와 같은 부작용과 주사제로서의 한계를 가진다(Current Opinion in Drug Discovery & Development 2009, 12, 519-532).
- [0009] 최근에는 앞선 제2형 당뇨병에 대한 약물치료법과 관련한 저혈당 및 체중증가 문제를 해결하기 위하여 당-의존적 방식으로 인슐린 분비를 증가할 수 있는 약물 개발에 많은 노력이 경주되고 있다(Forecast Insight: Antidiabetics, Datamonitor DMHC2447, 08/2008).
- [0010] 엑세나티드(exenatide)와 같은 GLP-1 수용체 항진제는 디펩티드 펩티데이즈-IV(DPP-IV)에 의해 빠르게 분해되는 GLP-1을 모방한 유사체(GLP-1 mimetics)로서, DPP-IV에 의해 빠르게 분해되지 않으면서 당-의존적 인슐린 분비를 촉진하고 글루카곤 분비, 위 배출 및 식욕을 억제하며, 베타세포 보호효과를 보이는 GLP-1의 효과를 나타내는 약물이다. 따라서 저혈당을 유발하지 않으며 체중감소 효과를 보이고 HbA1c 저하 효과를 보이거나 장관 부작용과 췌장염과 같은 부작용 및 주사제로서의 한계를 지닌다.
- [0011] 한편, 시타글립틴(sitagliptin)과 빌다글립틴(vildagliptin)과 같은 DPP-IV 억제제는 경구용 약물로서 GLP-1의 분해를 억제함으로써 작용하며 GLP-1 수용체 항진제와 유사한 HbA1c 저하 효과를 보이거나 체중감소 효과는 관찰되지 않는다(Current Opinion in Drug Discovery & Development 2009, 12, 519-532).
- [0012] 이러한 맥락에서 GPR119(Gprotein-coupled receptor 119)는 제2형 당뇨병치료제 개발을 위한 유망한 표적으로서 주요제약회사들의 집중적인 연구개발 대상이 되고 있다. 성인의 인체에서 GPR119는 주로 췌장과 장관에서 주로 발현되어 있으며, GLP-1 수용체와 유사하게 췌장의 베타세포에서 활성화시 당-의존적 인슐린 분비를 증가시키고 장관의 GLP-1 및/또는 GIP(glucose-dependent insulinotropic peptide) 분비 세포에서 활성화시 해당 인크레틴의 분비를 증가시키는 것으로 알려져 있고, 펩타이드를 리간드로 하는 GLP-1 수용체와는 달리, GPR119는 강하고 선택적이지는 않지만 지질을 리간드로 하므로 경구용 항진제를 발굴하고 개발하기에 비교적 용이한 작용점으로 간주된다 (Endocrinology 2007, 148, 2598-2600; Expert Opinion on Drug Discovery 2008, 3, 403-413; Annual Reports in Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170; ; Expert Opinion on Therapeutic Patents 2009,

19, 1339-1359; Current Opinion in Drug Discovery & Development 2009, 12, 519-532).

[0013] 따라서, GPR119는 GLP-1 수용체 항진제의 효능을 경구용 약물로서 구현할 수 있는 가능성을 지닌 작용점으로서 2006년 초 GPR119 항진제로서 APD-668 화합물(Ortho-McNeil, Arena)이 처음으로 임상 I상에 진입한 이래 APD-597 화합물(Ortho-McNeil, Arena), PSN-821 화합물(OSI), MBX-2982 화합물(Sanofi-Aventis, Metabolex) 및 GSK-1292263A 화합물(GSK)과 같은 GPR119 항진제들이 임상에 진입하였으며, 현재는 PSN-821 화합물(OSI), MBX-2982 화합물(Sanofi-Aventis, Metabolex) 및 GSK-1292263A 화합물(GSK)들이 임상 II상에 진입한 상태이다(Thomson Reuters Integrity).

[0014] 그러나 효능과 안전성이 보장되는 당뇨 치료제 개발이 여전히 요구되고 있는 실정이다.

### 선행기술문헌

#### 비특허문헌

[0015] (비특허문헌 0001) Current Opinion in Drug Discovery & Development 2009, 12, 519-532  
 (비특허문헌 0002) Current Medical Research and Opinion 2007, 23, 945-952  
 (비특허문헌 0003) International Journal of Obesity 2008, 32, 61-72  
 (비특허문헌 0004) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2009, 106, 18745-18750  
 (비특허문헌 0005) Forecast Insight: Antidiabetics, Datamonitor DMHC2447, 08/2008  
 (비특허문헌 0006) Current Opinion in Drug Discovery & Development 2009, 12, 519-532  
 (비특허문헌 0007) Endocrinology 2007, 148, 2598-2600  
 (비특허문헌 0008) Expert Opinion on Drug Discovery 2008, 3, 403-413  
 (비특허문헌 0009) Annual Reports in Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170  
 (비특허문헌 0010) Expert Opinion on Therapeutic Patents 2009, 19, 1339-1359  
 (비특허문헌 0011) Drug News and Perspectives 2010, 23(7), 418-424  
 (비특허문헌 0012) Pharmaceutical Patent, Analyst 2012, 1(3), 285-299  
 (비특허문헌 0013) Expert Opinion on Investigational Drugs 2013, 2294), 487-498

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0016] 본 발명은 신규한 벤조옥사졸 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 제공한다.

[0017] 또한 본 발명은 신규한 벤조옥사졸 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0018] 또한 본 발명은 본 발명의 벤조옥사졸 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 유효성분으로 포함하여 비만 및 비만관련 대사질환을 포함하는 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약조성물을 제공한다.

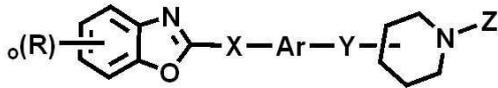
[0019] 또한 본 발명은 본 발명의 벤조옥사졸 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함하는 GPR119의 항진제를 제공한다.

#### 과제의 해결 수단

[0020] 본 발명은 당-의존적 인슐린 분비를 증가시키고 섭식과 체중 증가를 억제하는 것으로 알려진 GPR119(Gprotein-coupled receptor 119)에 대한 항진 활성을 가지는 화합물로 신규한 벤조옥사졸 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 제공한다.

[0021] 본 발명의 벤조옥사졸 유도체는 하기 화학식 1로 표시된다.

[0022] [화학식 1]



[0023]

[0024] [상기 화학식 1에서,

[0025] R은 수소, 할로젠, 니트로, (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, (C1-C20)헤테로아릴, 테트라졸, (C1-C20)알킬술폰

닐 또는 이며, A는 O 또는 S이며, D는 -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 OR<sub>3</sub>이며, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>3</sub>는 서로 독립적으로, 수소, (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시 또는 하이드록시가 치환된 (C1-C20)알킬이며;

[0026] X 또는 Y는 서로 독립적으로 단일결합, -NH-, -O-, -OR<sub>4</sub>- 또는 -NR<sub>5</sub>-이며, R<sub>4</sub> 또는 R<sub>5</sub>는 서로 독립적으로 (C1-C10)알킬렌이며,

[0027] Ar은 (C6-C20)아릴렌 또는 (C2-C20)헤테로아릴렌이며;

[0028] Z는 수소, (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, (C2-C20)헤테로아릴, (C6-C20)아릴, (C6-C20)아르(C1-C20)알킬, (C1-C20)알킬카보닐, (C1-C20)알콕시카보닐, (C1-C20)알킬설폰닐, (C3-C20)시클로알킬설폰닐 또는 (C6-C20)아릴설폰닐이며;

[0029] o는 1 내지 4의 정수이며;

[0030] Ar의 아릴렌 또는 헤테로아릴렌 및 Z의 알킬, 알콕시, 헤테로아릴, 아릴 또는 아르알킬은 할로젠, 하이드록시, 니트로, 아미노, (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, (C2-C20)헤테로아릴, (C6-C20)아릴 또는 (C6-C20)아르(C1-C20)알킬로 치환될 수 있다.]

[0031] 본 발명의 벤조옥사졸 유도체는 GPR119의 항진제로 작용하여 우수한 당뇨, 비만 및 비만관련대사 질환에 효과적이다.

[0032] 본 발명에서 기재된 발명에 기재된 "알킬", "알콕시" 및 그 외 "알킬"부분을 포함하는 치환체는 직쇄 또는 분쇄 형태를 모두 포함하며, 일례로 본 발명에서 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸, n-헥실, n-헵틸을 포함하며, (C1-C20)알콕시는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, t-부톡시, n-펜톡시, i-펜톡시, n-헥실옥시등을 포함하고, 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실등을 포함한다. 본 발명에 기재된 "아릴"은 하나의 수소 제거에 의해서 방향족 탄화수소로부터 유도된 유기 라디칼로, 각 고리에 적절하게는 4 내지 7개, 바람직하게는 5 또는 6개의 고리원자를 포함하는 단일 또는 융합고리계를 포함하며, 다수개의 아릴이 단일결합으로 연결되어 있는 형태까지 포함하며, "헤테로아릴"은 방향족 고리 골격 원자로서 B, N, O, S, P(=O), Si 및 P로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하고, 나머지 방향족 고리 골격 원자가 탄소인 아릴 그룹을 의미한다.

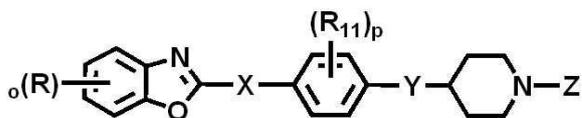
[0033] 또한 아릴의 구체적인 예는 페닐, 나프틸, 비페닐, 안트릴등을 들 수 있으며, 헤테로아릴은 퓨릴, 티오펜일, 피롤릴, 피란일, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아진일, 테트라진일, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 퓨라잔일, 피리딜, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일 등의 단환 헤테로아릴, 벤조퓨란일, 벤조티오펜일, 이소벤조퓨란일, 벤조이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조옥사졸릴, 이소인돌릴, 인돌릴, 인다졸릴, 벤조티아디아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리진일, 퀴녹살리닐, 카바졸릴, 페난트리딘일, 벤조디옥솔릴 등의 다환식 헤테로아릴 등을 포함한다.

[0034] 본 발명의 일 실시예에 따른 (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시 및 (C3-C20)시클로알킬은 바람직하게 (C1-C10)알킬, (C1-C10)알콕시 및 (C3-C12)시클로알킬일 수 있으며;

[0035] (C2-C20)헤테로아릴 또는 (C6-C20)아릴은 바람직하게 (C2-C12)헤테로아릴 또는 (C6-C12)아릴일 수 있다.

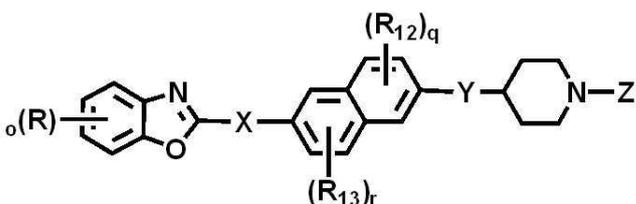
[0036] 본 발명의 상기 화학식 1의 벤조옥사졸 유도체는 하기 화학식 2 내지 4로 표시될 수 있다.

[0037] [화학식 2]



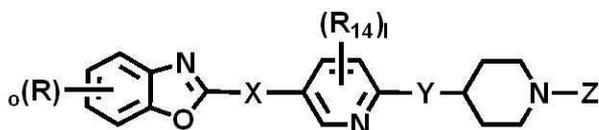
[0038]

[0039] [화학식 3]



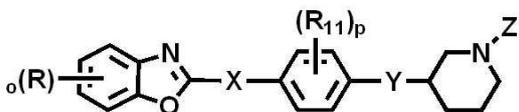
[0040]

[0041] [화학식 4]



[0042]

[0043] [화학식 5]



[0044]

[0045] [상기 화학식 2 내지 5에서,

[0046] R은 수소, 할로젠, 니트로, (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, (C2-C20)헤테로아릴, 테트라졸, (C1-C20)알킬설포

닐 또는  $\begin{matrix} A \\ * \\ \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad D \end{matrix}$ 이며, A는 0 또는 S이며, D는 -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 OR<sub>3</sub>이며, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>3</sub>는 서로 독립적으로, 수소, 하이드록시, (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시 또는 하이드록시가 치환된 (C1-C20)알킬이며;

[0047] X 또는 Y는 서로 독립적으로 단일결합, -NH-, -O-, -OR<sub>4</sub>- 또는 -NR<sub>5</sub>-이며, R<sub>4</sub> 또는 R<sub>5</sub>는 하이드록시 또는 (C1-C20)알킬렌이며;

[0048] R<sub>11</sub> 내지 R<sub>14</sub>는 수소, 할로젠, 하이드록시, 니트로, 아미노, (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, (C2-C20)헤테로아릴, (C6-C20)아릴 또는 (C6-C20)아르(C1-C20)알킬이며;

[0049] Z는 수소, (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, (C2-C20)헤테로아릴, (C6-C20)아릴, (C6-C20)아르(C1-C20)알킬, (C1-C20)알킬카보닐, (C1-C20)알콕시카보닐, (C1-C20)알킬설포닐, (C3-C20)시클로알킬설포닐 또는 (C6-C20)아릴설포닐이며;

[0050] o 또는 p는 1 내지 4의 정수이며;

[0051] q, r 및 h는 1 내지 3의 정수이며;

[0052] Ar의 아릴렌과 헤테로아릴렌은 할로젠, 하이드록시, 니트로, 아미노, (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, (C2-C20)헤테로아릴, (C6-C20)아릴 또는 (C6-C20)아르(C1-C20)알킬로 치환될 수 있다.]

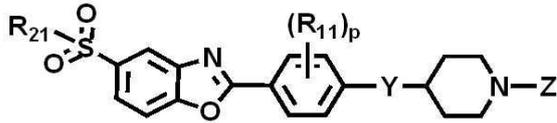
[0053] 구체적으로, 상기 화학식 1의 벤조옥사졸 유도체에서 Ar은 페닐렌 또는 나프틸렌이며; X는 단일결합 또는 NH이

며; Y는 -O- 또는 -OCH<sub>2</sub>-이며;

[0054] Z는 (C1-C20)알콕카보닐, (C2-C20)헤테로아릴일 수 있다.

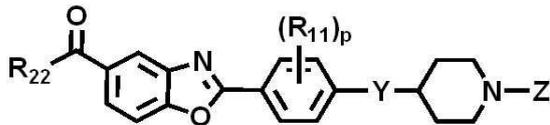
[0055] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화학식 1의 벤조옥사졸 유도체는 하기 화학식 6 또는 7로 표시될 수 있다.

[0056] [화학식 6]



[0057]

[0058] [화학식 7]



[0059]

[0060] [화학식 6 내지 7에서,

[0061] R<sub>11</sub>은 수소, 할로젠, 하이드록시, 니트로, 아미노, (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, (C2-C20)헤테로아릴, (C6-C20)아릴 또는 (C6-C20)아르(C1-C20)알킬이며;

[0062] R<sub>21</sub> 또는 R<sub>22</sub>는 수소, (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, (C2-C20)헤테로아릴, (C6-C20)아릴, (C6-C20)아르(C1-C20)알킬 또는 -NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>이며, R<sub>23</sub> 또는 R<sub>24</sub>는 수소, 하이드록시로 치환되거나 치환되지 않은 알킬이며;

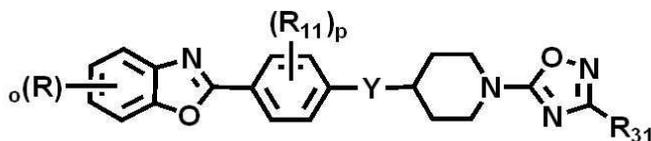
[0063] Y는 -O- 또는 -OCH<sub>2</sub>-이며;

[0064] p는 1 내지 4의 정수이며;

[0065] Z는 (C1-C20)알콕시카보닐 또는 (C2-C20)헤테로아릴이며, 상기 알콕시카보닐 및 헤테로아릴은 할로젠, 하이드록시, 니트로, 아미노, (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, (C2-C20)헤테로아릴, (C6-C20)아릴 또는 (C6-C20)아르(C1-C20)알킬로 치환될 수 있다.]

[0066] 구체적으로 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화학식 1의 벤조옥사졸 유도체는 하기 화학식 8로 표시될 수 있다.

[0067] [화학식 8]



[0068]

[0069] [상기 화학식 8에서,

[0070] R은 수소, 할로젠, 니트로, (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, (C1-C20)헤테로아릴, 테트라졸, (C1-C20)알킬술폰

닐 또는 이며, A는 O 또는 S이며, D는 -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 OR<sub>3</sub>이며, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>3</sub>는 서로 독립적으로, 수소, 하이드록시, (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시 또는 하이드록시가 치환된 (C1-C20)알킬이며;

[0071] R<sub>11</sub>은 수소, 할로젠, 하이드록시, 니트로, 아미노, (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, (C2-C20)헤테로아릴, (C6-C20)아릴 또는 (C6-C20)아르(C1-C20)알킬이며;

[0072]

Y는 -O- 또는 -OCH<sub>2</sub>-이며;

[0073]

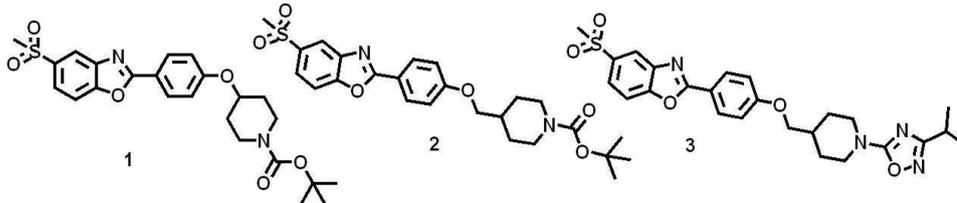
R<sub>31</sub>은 수소, (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시 또는 (C6-C20)아르(C1-C20)알킬이며;

[0074]

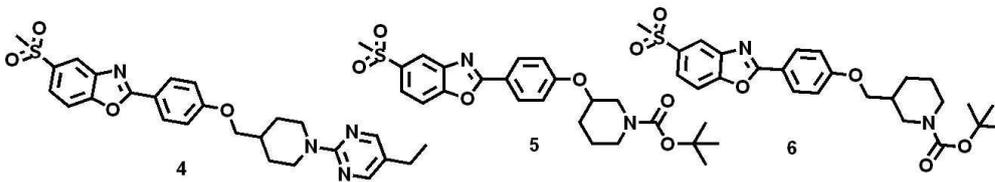
o 또는 p는 1 내지 4의 정수이다.]

[0075]

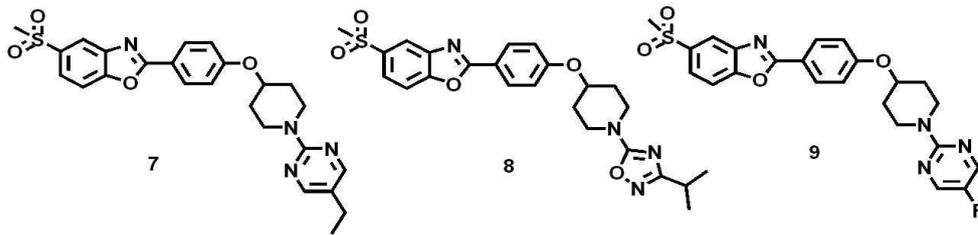
보다 구체적으로 본 발명의 상기 화학식 1의 벤조옥사졸 유도체는 하기 구조에서 선택될 수 있으나, 이에 한정 이 있는 것은 아니다.



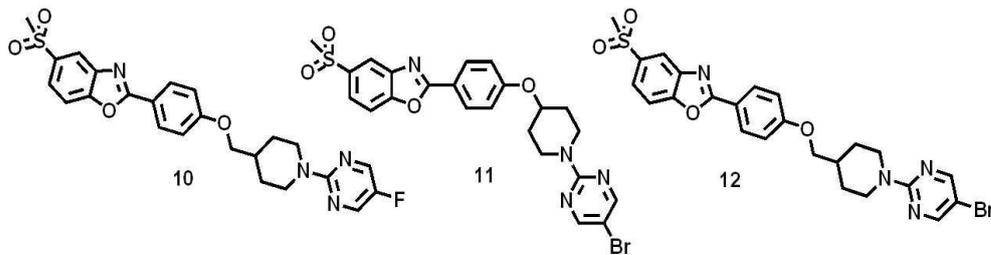
[0076]



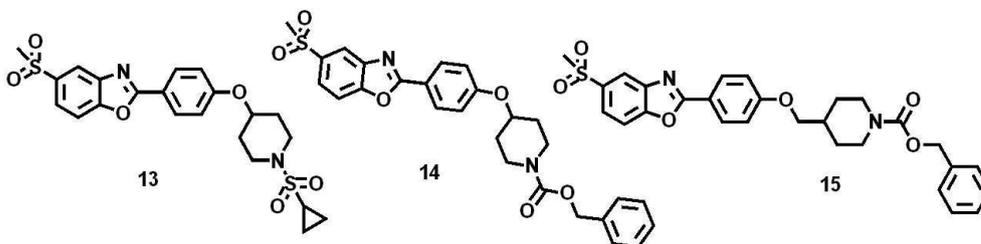
[0077]



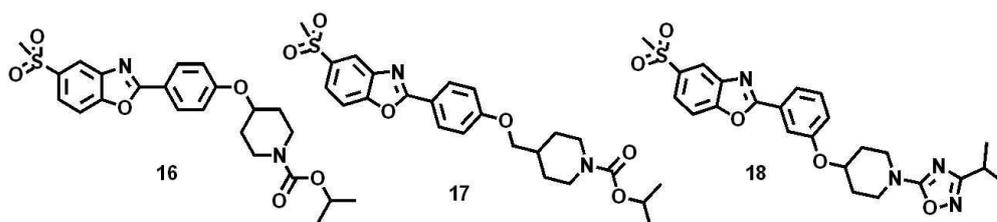
[0078]



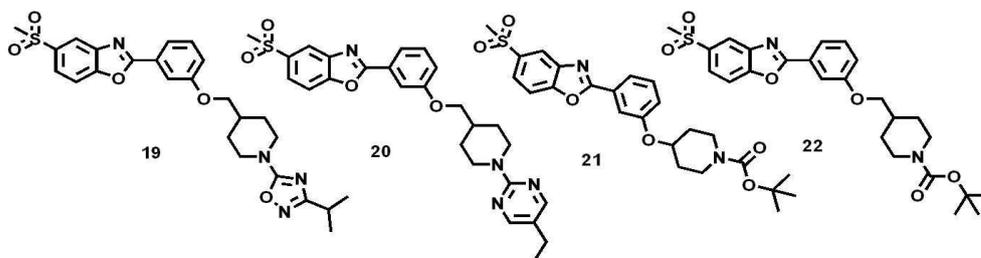
[0079]



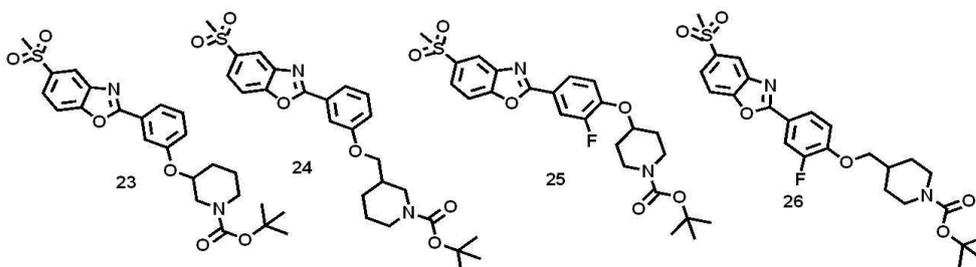
[0080]



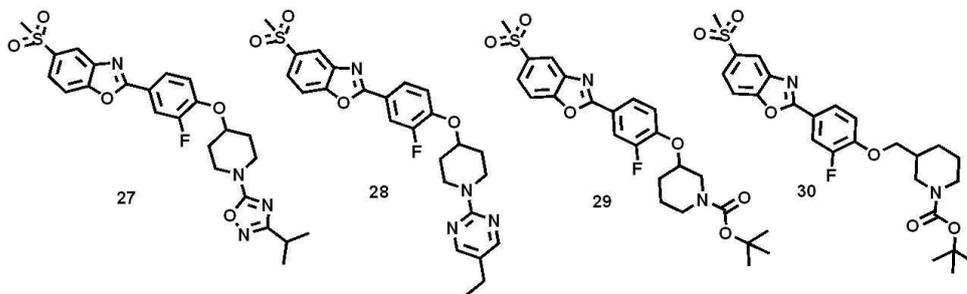
[0081]



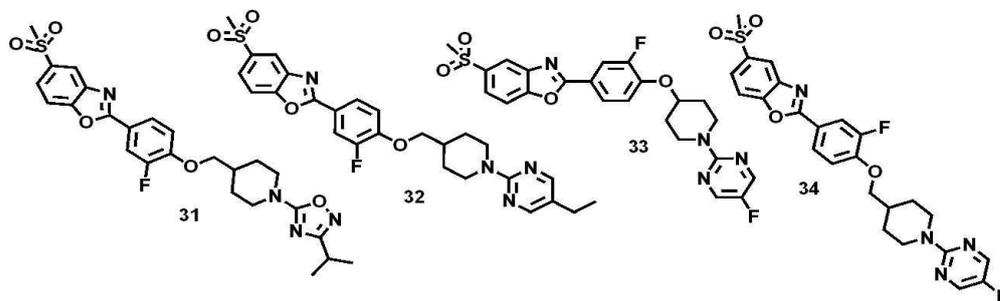
[0082]



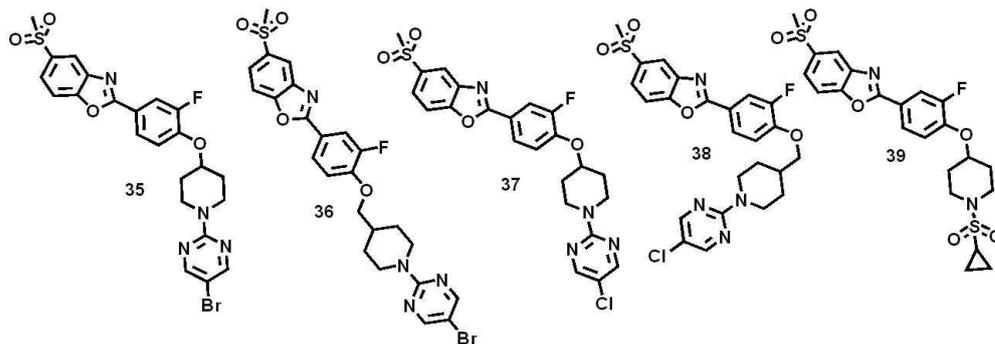
[0083]



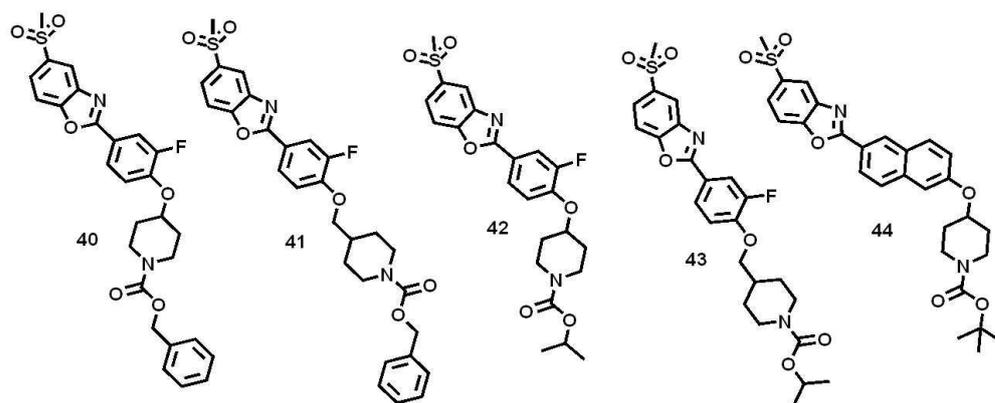
[0084]



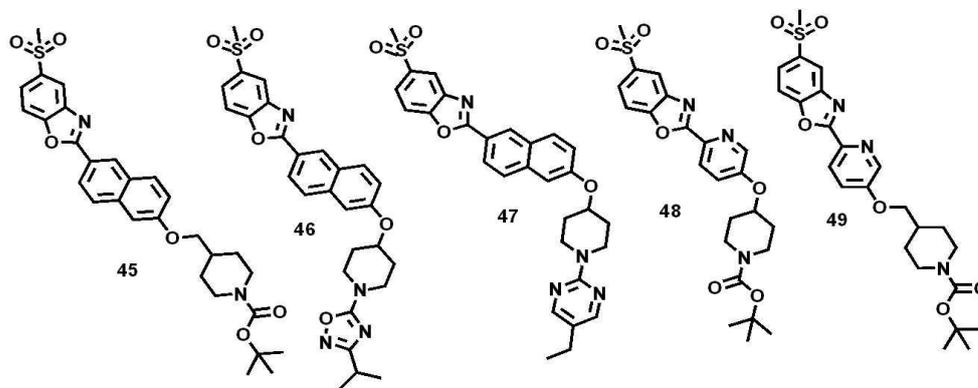
[0085]



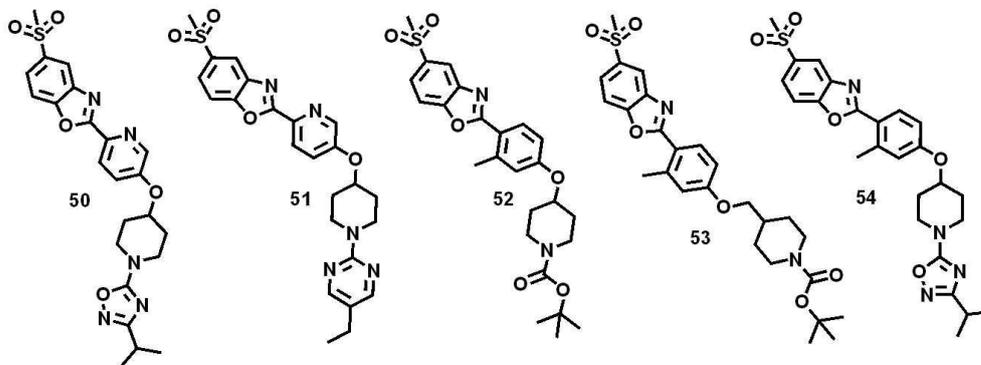
[0086]



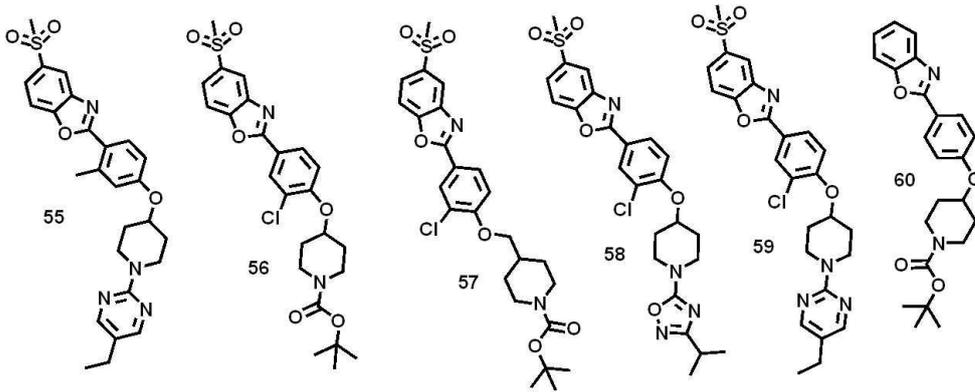
[0087]



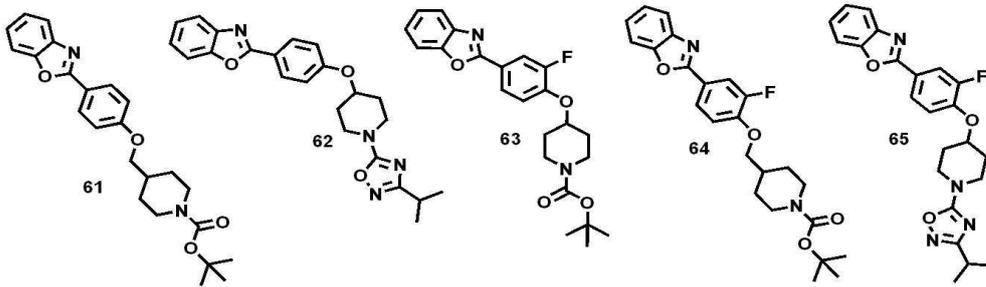
[0088]



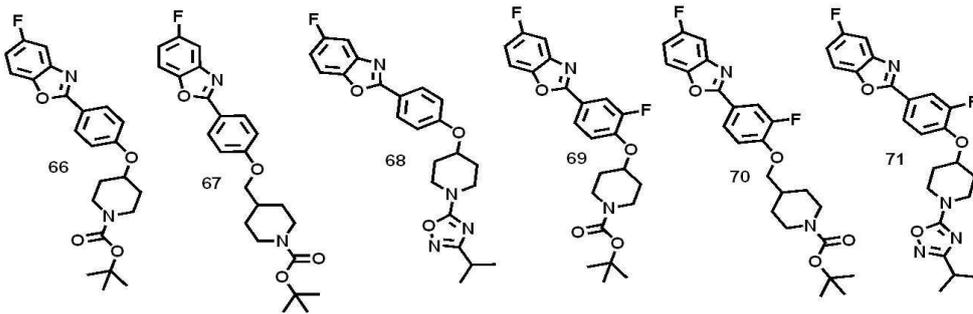
[0089]



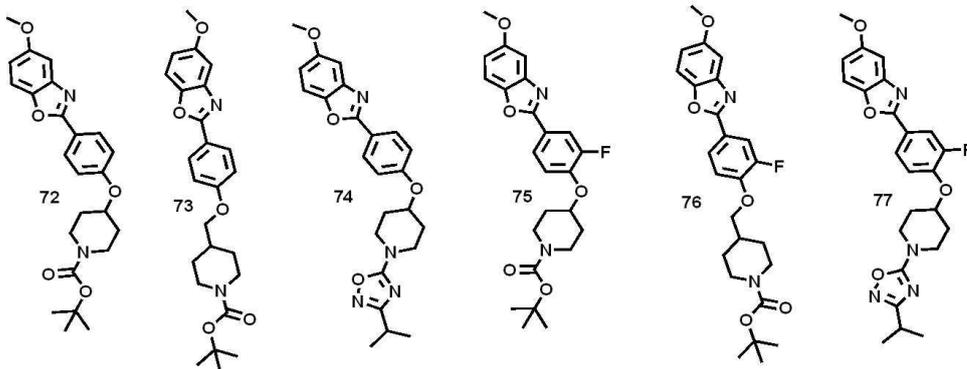
[0090]



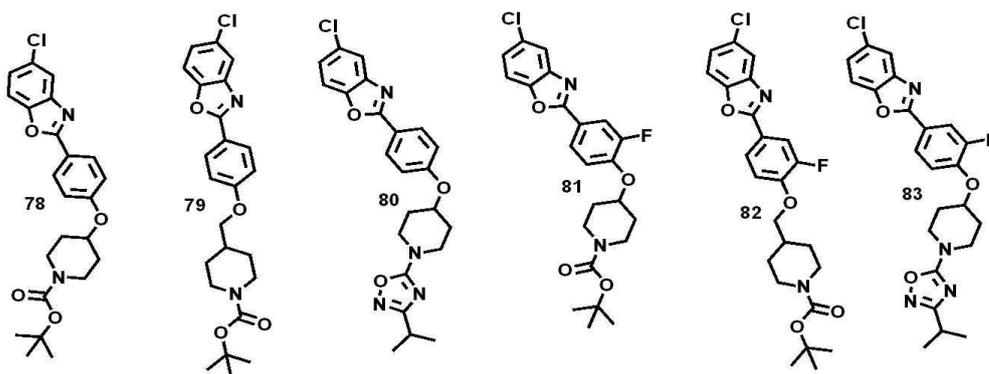
[0091]



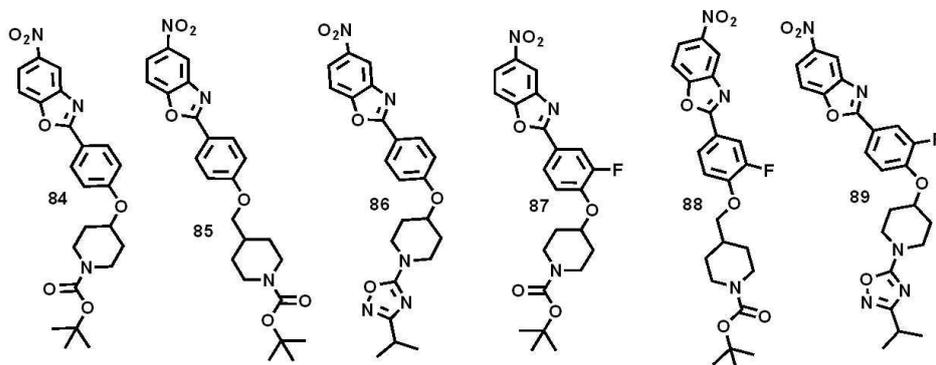
[0092]



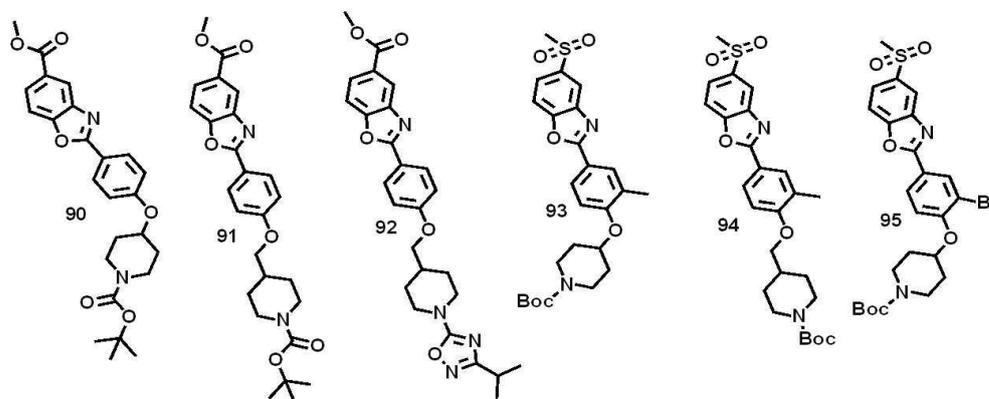
[0093]



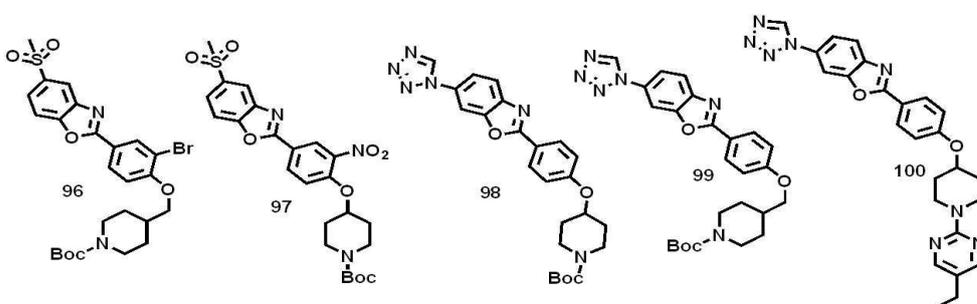
[0094]



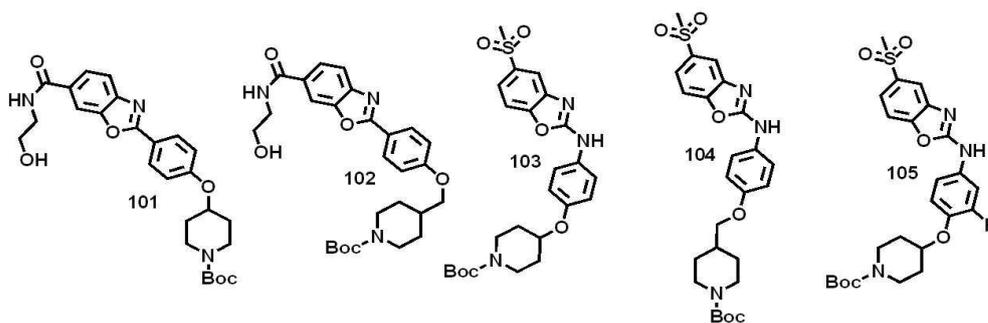
[0095]



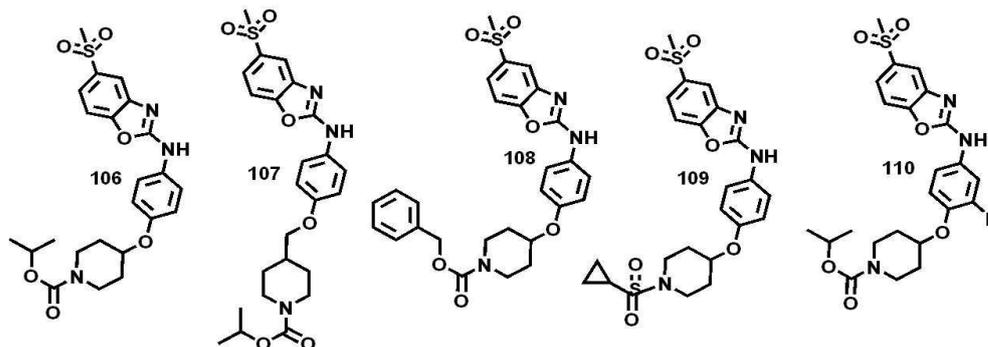
[0096]



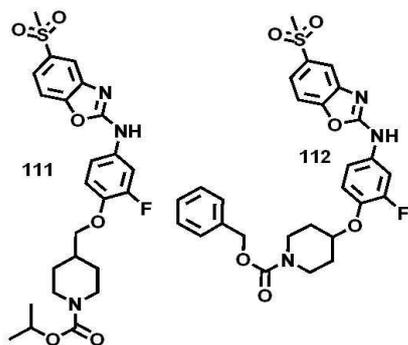
[0097]



[0098]



[0099]

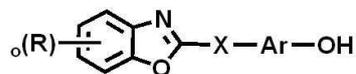


[0100]

또한 본 발명은 하기 화학식 11을 하기 화학식 12와 반응시켜 상기 화학식 1의 벤조옥사졸 유도체를 제조하는 방법을 제공한다.

[0101]

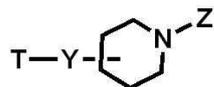
[화학식 11]



[0102]

[0103]

[화학식 12]



[0104]

[0105]

[상기 화학식 11 및 화학식 12에서,

[0106]

R, X, Ar, Y, Z 및 o는 상기 화학식 1의 정의와 동일하며,

[0107]

T는 H 또는 (C1-C4)알킬설포닐기이다.]

[0108]

본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화학식 11은 하기 화학식 13과 하기 화학식 14를 반응시켜 제조되는 것일 수

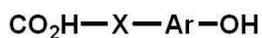
있다.

[0109] [화학식 13]



[0110]

[0111] [화학식 14]



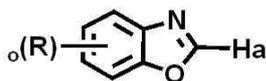
[0112]

[0113] [상기 화학식 13 또는 화학식 14에서,

[0114] R, o, X 및 Ar의 정의는 상기 화학식 1과 동일하다.]

[0115] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화학식 11은 하기 화학식 15와 하기 화학식 16을 반응시켜 제조되는 것일 수 있다.

[0116] [화학식 15]



[0117]

[0118] [화학식 16]



[0119]

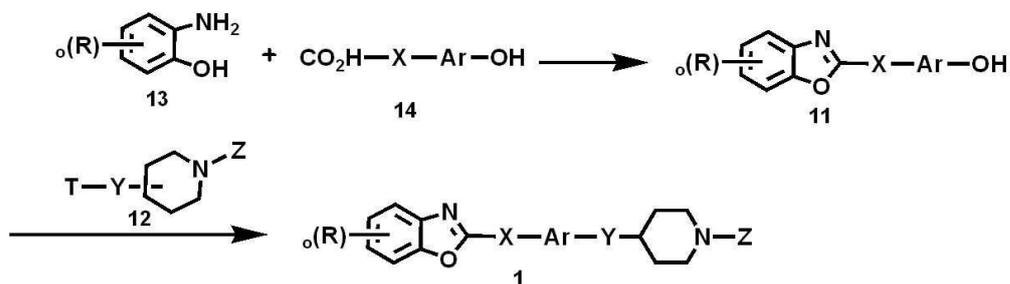
[0120] [상기 화학식 15 또는 화학식 16에서,

[0121] R, o, X 및 Ar의 정의는 상기 화학식 1과 동일하며;

[0122] Ha는 할로젠이다.]

[0123] 이하 본 발명의 제조방법의 일례를 하기 반응식 1과 2로 나타내어 보다 상세하게 설명한다.

[0124] [반응식 1]



[0125]

[0126] (상기 반응식 1에서, R, X, Ar, Z 및 o는 상기 화학식 1의 정의와 동일하며,

[0127] T는 H 또는 (C1-C4)알킬설포닐기이다.)

[0128] [단계 1]

[0129] 본 발명에 따른 상기 단계 1은 출발물질 13의 화합물과 14의 화합물을 무기산 및 유기 용매의 존재하에서 반응시켜 11의 화합물을 제조한다.

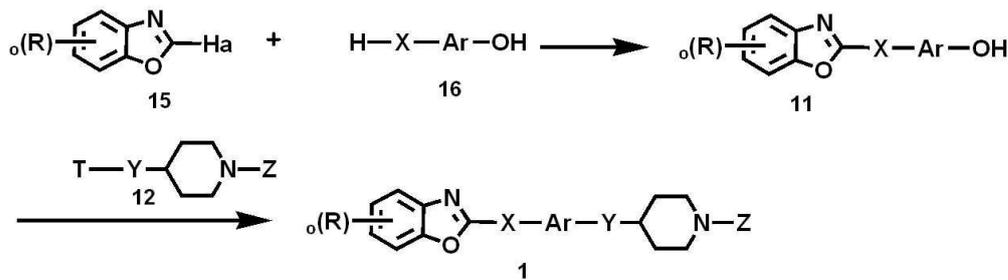
[0130] 상기의 반응은 반응 용매, 반응 온도, 반응 시간등의 반응 조건은 반응 물질 생성물질등을 고려하여 적절히 선

택할 수 있다. 바람직하기로는 상기 단계 1에서 반응 용매는 톨루엔, 자일렌, 디메틸포름아마이드, 디메틸설폭사이드, 디클로로벤젠을 사용할 수 있고, 상기의 무기산은 염화알루미늄, 염화철, 붕산등이 사용될 수 있다. 또한 상기 14의 화합물은 13의 화합물에 대해 1몰 당량내지 2몰 당량을 사용할 수 있고 반응 온도는 100℃ 이상부터 용매의 비점까지 사용할 수 있고, 반응 시간은 1내지 24시간 범위내에서 수행할 수 있다.

[단계 2]

본 발명에 따른 상기 단계 2는 화합물 12의 T가 수소 일 경우 상기 단계 1에서 제조된 11의 화합물을 미즈노부 반응에 의해 화합물 1를 제조할 수 있다. 미즈노부 반응은 하이드록시기를 트리페닐포스핀(Ph<sub>3</sub>P) 및 아조디카르복실레이트를 이용하여 다양한 관능기로 전환시키는 유기 반응으로서 유기 합성 분야에 잘 알려져 있다. 상기 단계 2)에서는, 미즈노부 반응을 수행하기 위한 반응용매로서 테트로하이드로퓨란을 사용하며, 상기 아조디카르복실레이트 화합물로는 바람직하게는 디에틸 아조디카르복실레이트, 디이소프로필 아조디카르복실레이트 등을 사용할 수 있으며, 이들 중 1종 단독으로 또는 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다. 화합물 12의 T가 메탄 설포닐인 경우 염기의 존재하에서 화합물 11과 반응에 의해 화합물 1를 얻을 수 있다. 이때 염기는 유기염기 즉 트리 알칼아민류, 무기 염기로는 소듐하이드라이드, 칼슘하이드라이드같은 메탈하이드라이드, 소듐하이드록사이드, 칼륨하이드록사이드등의 메탈하이드록사이드, 소듐카보네이트, 칼륨카보네이트같은 메탈카보네이트 등이 사용될 수 있다. 이때 사용되는 용매는 디클로로메탄, 디메틸포름아마이드, 테트라하이드로퓨란, 등이 사용될 수 있으며, 반응온도는 0℃에서 용매의 비점까지 사용할 수 있다.

[반응식 2]



(상기 반응식 2에서, R, X, Ar, Y, Z 및 o는 상기 화학식 1의 정의와 동일하며,

T는 H 또는 (C1-C4)알킬설포닐기이며, Ha는 할라이드이다.)

[단계 1]

본 발명에 일 실시예에 따른 상기 반응식 2의 단계 1은 출발물질 15의 화합물과 16의 화합물을 산 제거제의 존재하에서 반응시켜 11의 화합물을 제조한다.

상기의 반응은 반응 용매, 반응 온도, 반응 시간등의 반응 조건은 반응 물질 생성물질등을 고려하여 적절히 선택할 수 있다. 바람직하기로는 상기 반응식 2의 단계 1에서 반응 용매는 톨루엔, 자일렌, 디메틸포름아마이드, 디메틸설폭사이드, 디클로로벤젠을 사용할 수 있고, 상기의 산 제거제는 소듐하이드록사이드, 칼륨하이드록사이드 등의 무기염기나 트리알킬아민등의 유기 염기가 사용될 수 있다. 또한 상기 15의 화합물은 16의 화합물에 대해 1몰 당량내지 2몰 당량을 사용할 수 있고 반응 온도는 상온에서부터 용매의 비점까지 사용할 수 있고, 반응 시간은 1내지 24시간 범위내에서 수행할 수 있다.

반응식 2의 단계 2는 반응식 1의 단계 2의 방법과 동일하다.

또한 본 발명은 본 발명의 벤조옥사졸 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 유효성분으로 포함하여 당뇨, 비만 및 비만관련 대사질환의 치료 또는 예방을 위한 의약조성물을 제공한다.

본 발명의 일 실시예에 따른 비만관련 대사질환은 제 2당뇨병, 협심증, 고혈압, 울혈성 심장마비, 고지혈증 또는 혈전용해장애일 수 있다.

본 발명은 의약조성물로 사용하기 위해, 화학식 1의 벤조옥사졸 유도체의 염은 약제학적으로 허용가능한 염이 될 것이다. 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용가능한 염은, 예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 산, 예컨대 염산, 황산, 메탄설포산, 푸말산, 말레산, 석신산, 아세트산, 벤조산, 시트르산, 타타르산 또는 인

산의 용액과 본 발명의 화합물의 용액의 혼합에 의해 형성될 수 있는 산 부가염을 포함한다. 또한, 본 발명의 화합물이 산성 모이어티, 예컨대 카복시를 갖는 경우, 적합한 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은 알칼리 금속염, 예컨대 소듐 또는 포타슘 염; 알칼리토류 금속염, 예컨대 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 적합한 유기 리간드로 형성된 염, 예컨대 4차암모늄 염을 포함할 수 있다.

- [0144] 본 발명에 있어 상기 의약 조성물은 활성성분으로서 본 발명에 따른 화학식 1의 벤조옥사졸 유도체를 0.001-90 중량%, 더욱 바람직하게는 0.001-50 중량%를 포함할 수 있다.
- [0145] 본 발명은 이의 범위 내에서 상기 화학식 1의 벤조옥사졸 유도체의 용매화물을 포함한다. 이러한 용매화물은 통상의 유기 용매, 예컨대 탄화수소 용매, 예컨대 벤젠 또는 톨루엔; 염소화된 용매, 예컨대 클로로포름 또는 디클로로메탄; 알코올성 용매, 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올; 에테르성 용매, 예컨대 디에틸 에테르 또는 테트라하이드로푸란; 또는 에스테르 용매 예컨대 에틸 아세테이트로 형성될 수 있다.
- [0146] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 벤조옥사졸 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 포함하는 의약조성물은 임의의 적절한 경로에 의해, 예를 들어 (예를 들어, 정제 또는 캡슐의 형태로) 경구 투여되거나; 비경구 투여 (예를 들어, 정맥내 투여)되거나; (예를 들어, 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환 치료시) 흡입 투여되거나; (예를 들어, 알레르기성 비염 치료시) 비내 투여되거나; (예를 들어, 아토피성 피부염 치료시) 피부로 국소 투여되거나; 또는 (예를 들어, 염증성 장 질환 치료시) 직장내 투여될 수 있다.
- [0147] 또한, 본 발명은 화학식 1의 벤조옥사졸 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을, 임의로 약제학상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 의약조성물을 제공한다. 상기 조성물은 공동 치료제, 예를 들어 소염성, 기관지 확장성 또는 항히스타민성 약물을 함유할 수 있다. 이러한 조성물은, 통상적인 희석제 또는 부형제를 사용하고 생약 분야에 공지된 기술을 이용하여 제조할 수 있다. 따라서, 경구 투여 형태에는 정제 및 캡슐이 포함될 수 있다. 국소 투여용 제제는 크림, 연고, 겔 또는 경피 전달 시스템, 예를 들어 패치의 형태를 취할 수 있다. 흡입용 조성물은 에어로졸 또는 여타 분무형 (atomizable) 제제 또는 건조 분말 제제를 구성할 수 있다.
- [0148] 또한 본 발명은 본 발명의 벤조옥사졸 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함하는 GPR119(G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR 119)의 항진제를 제공한다.

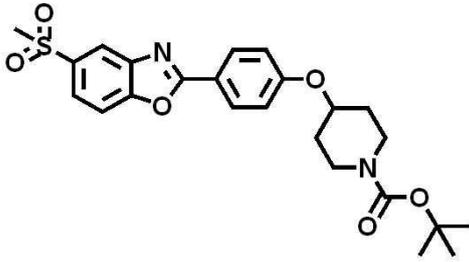
**발명의 효과**

- [0149] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 벤조옥사졸 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물은 당뇨, 비만 및 비만관련 대사질환, 보다 상세하게는 당뇨, 제 2당뇨병, 협심증, 고혈압, 울혈성 심장마비, 고지혈증 또는 혈전용해장애의 치료 또는 예방에 유용하게 사용될 수 있다.
- [0150] 또한 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 벤조옥사졸 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함하는 의약조성물은 비정상적인 지질 및 당 대사에 의해 유발되는 다양한 대사 이상 질환(metabolic disorders)을 효율적으로 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.
- [0151] 또한 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 벤조옥사졸 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함하는 GPR119의 항진제는 비만 및 비만관련 대사질환의 치료 또는 예방에 유용하게 사용될 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0152] 이하, 하기의 실시예를 통하여 본 발명을 상세하게 설명하지만, 본 발명이 이 예들에 의하여 한정되는 것은 아니다.

[0153] [실시예 1] 4-[4-(5-메탄설펜일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



[0154] [단계 1] 4-(5-메탄설펜일-벤조옥사졸-2-일)-페놀의 제조

[0155] 2-아미노-4-메탄설펜일-페놀(3g, 16mmol), 4-하이드록시-벤조산(2.2g, 16mmol), 붕산(0.13 g, 2.2mmol) 및 o-다이클로로벤젠(20ml)을 넣은 후 180 °C에서 18시간 동안 환류 시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하고 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(2.8g, 60.5%)을 수득하였다.

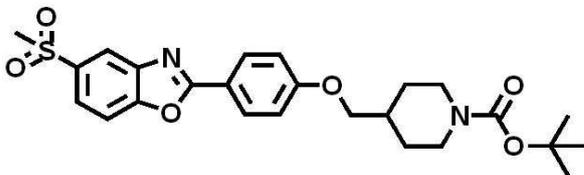
[0157] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32-6.98(m, 7H) 3.11(s, 3H)

[0158] [단계 2] 4-[4-(5-메탄설펜일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

[0159] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(0.1g, 0.35mmol)과 4-하이드록시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(73mg, 0.37mmol)를 테트라하이드로푸란 (10 ml)에 녹인 후, 여기에 트라이페닐포스핀(0.14g, 0.52mmol)과 다이아이소프로필아조다이카복실레이트(0.11g, 0.52mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가한후 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(63mg, 38.5%)을 수득하였다.

[0160] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32-7.03(m, 7H) 4.64-4.59(m, 1H) 3.76-3.67(m, 2H) 3.43-3.36(m, 2H) 3.10(s, 3H) 2.71-1.94(m, 2H) 1.85-1.47(m, 2H) 1.26(s, 9H)

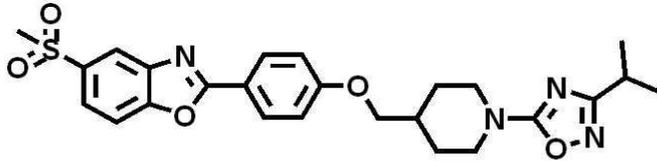
[0161] [실시예 2] 4-[4-(5-메탄설펜일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



[0162] [0163] 상기 실시예 1 단계 1에서 제조한 화합물(0.1g, 0.35 mmol)과 4-하이드록시-메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(73mg, 0.37mmol)를 테트라하이드로푸란(10 ml)에 녹인 후, 여기에 트리페닐포스핀(0.14g, 0.52mmol)과 다이아이소프로필아조다이카복실레이트(0.11g, 0.52mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가한후 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(47mg, 27.9%)을 수득하였다.

[0164] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32-7.02(m, 7H) 4.20-4.16(m, 2H) 3.90(d, J=6.0Hz, 2H) 3.11(s, 3H) 2.80-2.72(m, 2H) 2.03-1.99(m, 1H) 1.87-1.82(m, 2H) 1.47(s, 9H) 1.33-1.25(m, 2H)

[0165] [실시예 3] 2-(4-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐)-5-메탄설폰일-벤조옥사졸의 제조

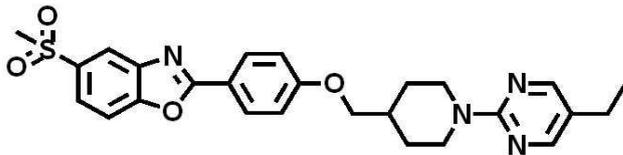


[0166]

[0167] 상기 실시예 1 단계 1에서 제조한 화합물(0.1g, 0.35mmol)과 메탄설폰산1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-4-일 메틸에스터(0.12g, 0.36mmol) N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 수소화나트륨 (27.7mg, 0.69mmol)첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80 oC에서 반응시키고 실온으로 식힌 후, 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(68mg, 39.6%)을 수득하였다.

[0168] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDC13) δ 8.32-7.02(m, 7H) 4.25-4.21(m, 2H) 3.94(d, J=6.2Hz, 2H) 3.16-3.07(m, 2H) 3.11(s, 3H) 2.94-2.85(m, 1H) 2.12-2.08(m, 1H) 1.99-1.95(m, 2H) 1.55-1.41(m, 2H) 1.29(d, J=6.8Hz, 6H)

[0169] [실시예 4] 2-(4-[1-(5-에틸-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐)-5-메탄설폰일-벤조옥사졸의 제조

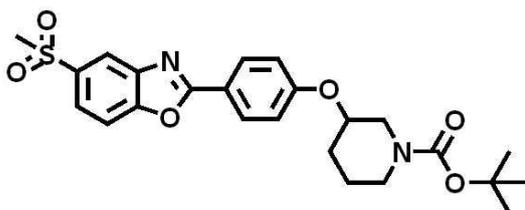


[0170]

[0171] 상기 실시예 1 단계 1에서 제조한 화합물(0.1g, 0.35mmol)과 메탄설폰산 1-(5-에틸-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일 에스터(0.11g, 0.36mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 수소화나트륨 (27.7mg, 0.69mmol)첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80 oC에서 반응시키고 실온으로 식힌 후, 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(53mg 31.1%)을 수득하였다.

[0172] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDC1<sub>3</sub>) δ 8.31-6.98(m, 9H) 4.82-4.77(m, 2H) 3.93(d, J=6.4Hz, 2H) 3.11(s, 3H) 2.97-2.86(m, 2H) 2.46(q, J=7.6Hz, 15.2Hz, 2H) 2.16-2.09(m, 1H) 1.97-1.93(m, 2H) 1.45-1.31(m, 2H) 1.19(t, J=7.6Hz, 3H)

[0173] [실시예 5] 3-[4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



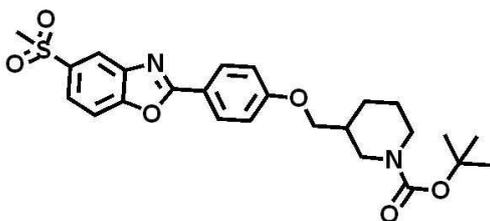
[0174]

[0175] 상기 실시예 1 단계 1에서 제조한 화합물(0.1g, 0.35 mmol)과 3-하이드록시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터

(73mg, 0.37mmol)를 테트라하이드로푸란 (10 ml)에 녹인 후, 여기에 트라이페닐포스핀(0.14g, 0.52mmol)과 다이아이소프로필아조다이카복실레이트(0.11g, 0.52mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가한후 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(23.8mg 14.6%)을 수득하였다.

[0176] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32-7.06(m, 7H) 4.41-4.36(m, 1H) 3.77(m, 2H) 3.51(m, 2H) 3.11(s, 3H) 2.07-2.04(m, 2H) 1.86(m, 2H) 1.41(s, 9H)

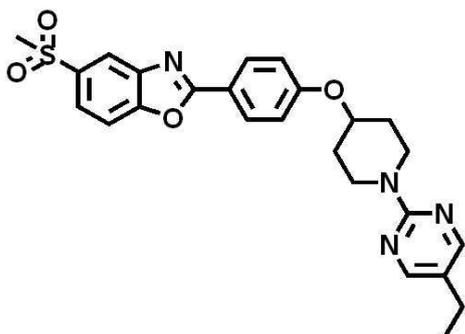
[0177] [실시예 6] 3-[4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



[0178] 상기 실시예 1 단계 1에서 제조한 화합물(0.1g, 0.35 mmol)과 3-하이드록시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(78mg, 0.37mmol)를 테트라하이드로푸란 (10 ml)에 녹인 후, 여기에 트라이페닐포스핀(0.14g, 0.52mmol)과 다이아이소프로필아조다이카복실레이트(0.11g, 0.52mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가한후 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(47mg 27.9%)을 수득하였다.

[0180] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31-7.02(m, 7H) 3.93-3.91(m, 2H) 3.93-3.90(m, 2H) 3.11(s, 3H) 2.93-2.87(m, 2H) 2.08-2.03(m, 1H) 1.94-1.88(m, 2H) 1.74-1.69(m, 2H) 1.44(s, 9H)

[0181] [실시예 7] 2-[4-[1-(5-에틸-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일옥시]-페닐]-5-메탄설폰일-벤조옥사졸의 제조

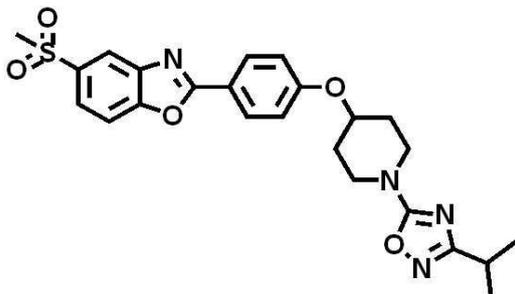


[0182] 상기 실시예 1 단계 1에서 제조한 화합물(0.1g, 0.35 mmol)과 1-(5-에틸-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-올(75mg, 0.37mmol)를 테트라하이드로푸란 (10 ml)에 녹인 후, 여기에 트라이페닐포스핀(0.14g, 0.52mmol)과 다이아이소프로필아조다이카복실레이트(0.11g, 0.52mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가한후 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(66.4mg 40.1%)을 수득하였다.

[0184] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32-7.06(m, 9H) 4.71-4.68(m, 1H) 4.22-4.14(m, 2H) 3.74-3.65(m, 2H) 3.11(s,

3H) 2.47(q, J=7.6Hz, 15.2Hz 2H) 2.12-2.03(m, 2H) 1.92-1.81(m, 2H) 1.19(t, J=7.6Hz, 3H)

[0185] [실시예 8] 2-(4-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일)-피페리딘-4-일옥시]-페닐)-5-메탄설포닐-벤조옥사졸의 제조

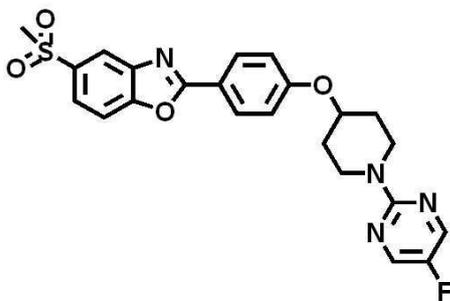


[0186]

[0187] 상기 실시예 1 단계 1에서 제조한 화합물(0.1g, 0.35mmol)과 1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일)-피페리딘-4-일 메탄설포네이트(0.11g, 0.36mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 수소화나트륨 (27.7mg, 0.69mmol)첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80 oC에서 반응시키고 실온으로 식힌 후, 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(64.4mg 38.6%)을 수득하였다.

[0188] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33-7.05(m, 7H) 4.74-4.70(m, 1H) 3.87-3.79(m, 2H) 3.72-3.64(m, 2H) 3.11(s, 3H) 2.94-2.85(m, 1H) 2.12-1.95(m, 4H) 1.17(t, J=6.9Hz, 6H)

[0189] [실시예 9] 2-(4-[1-(5-플루오로-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일옥시]-페닐)-5-메탄설포닐-벤조옥사졸의 제조

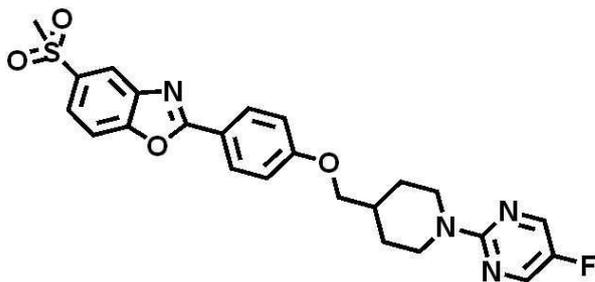


[0190]

[0191] 상기 실시예 1 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.17mmol)과 메탄설포산 1-(5-플루오로-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일 에스터(52.3mg, 0.193mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(72mg, 0.52mmol)첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(37.2mg 45.9%)을 수득하였다.

[0192] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32-7.06(m, 9H) 4.72-4.68(m, 1H) 4.16-4.08(m, 2H) 3.76-3.66(m, 2H) 3.11(s, 3H) 2.11-2.01(m, 2H) 1.93-1.82(m, 2H)

[0193] [실시예 10] 2-(4-[1-(5-플루오로-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐)-5-메탄설폰일-벤조옥사졸

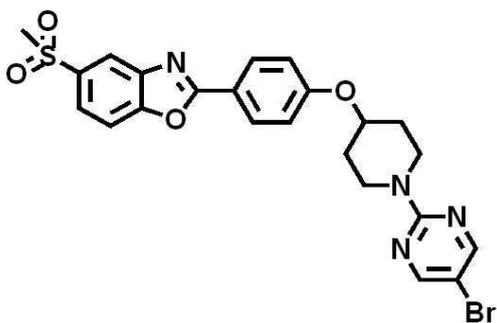


[0194]

[0195] 상기 실시예 1 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.17mmol)과 메탄설폰산 1-(5-플루오로-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일메틸 에스터(55mg, 0.19mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(72mg, 0.52mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제 화합물(68.2mg 81.7%)을 수득하였다.

[0196] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32-7.02(m, 9H) 4.77-4.73(m, 2H) 3.93(d, J=6.3Hz, 2H) 3.11(s, 3H) 2.98-2.89(m, 2H) 2.15-2.13(m, 1H) 1.97-1.93(m, 2H) 1.45-1.31(m, 2H)

[0197] [실시예 11] 2-(4-[1-(5-브로모-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일옥시]-페닐)-5-메탄설폰일-벤조옥사졸의 제조

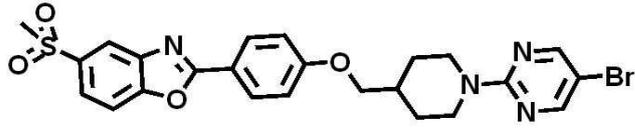


[0198]

[0199] 상기 실시예 1 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.17mmol)과 메탄설폰산 1-(5-브로모-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일 에스터(64mg, 0.19mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(72mg, 0.52mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제 화합물(39mg 42.6%)을 수득하였다.

[0200] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32-7.06(m, 9H) 4.75-4.69(m, 1H) 4.14-4.06(m, 2H) 3.82-3.73(m, 2H) 3.11(s, 3H) 2.10-2.00(m, 2H) 1.93-1.57(m, 2H)

[0201] [실시예 12] 2-[4-[1-(5-브로모-피리미딘-2-일)-피퍼리딘-4-일메톡시]-페닐]-5-메탄설폰일-벤조옥사졸의 제조

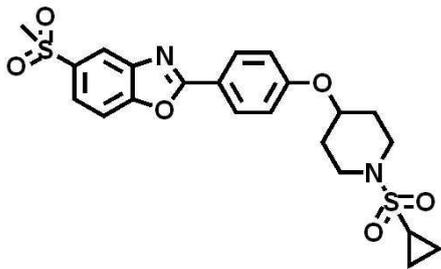


[0202]

[0203] 상기 실시예 1 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.17mmol)과 메탄설폰산 1-(5-브로모-피리미딘-2-일)-피퍼리딘-4-일메틸 에스터(67mg, 0.19mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(72mg, 0.52mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제 화합물(74mg 78.7%)을 수득하였다.

[0204]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.32-7.02(m, 9H) 4.08-4.75(m, 2H) 3.93(d, J=6.3Hz, 2H) 3.11(s, 3H) 2.97-2.89(m, 2H) 2.16-2.15(m, 1H) 1.97-1.93(m, 2H) 1.44-1.25(m, 2H)

[0205] [실시예 13] 2-[4-(1-사이클로프로판설폰일-피퍼리딘-4-일옥시)]-페닐]-5-메탄설폰일-벤조옥사졸의 제조

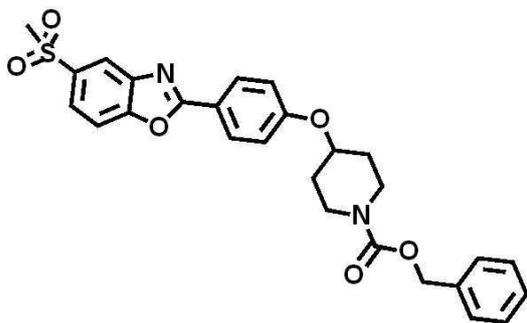


[0206]

[0207] 상기 실시예 1 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.17mmol)과 메탄설폰산-1-사이클로프로판설폰일-피퍼리딘-4-일 에스터(73.4mg, 0.26mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산포타슘(71.6mg, 0.52mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제 화합물(37.7mg, 31.1%)을 수득하였다.

[0208]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33-7.04(m, 7H) 4.66-4.63(m, 1H) 3.53-3.41(m, 4H) 3.11(s, 3H) 2.35-2.27(m, 1H) 2.13-1.98(m, 2H) 1.25-1.28(m, 2H) 1.05-1.01(m, 2H)

[0209] [실시예 14] 4-[4-(5-메탄설펀일-벤조옥사졸-2-일)-피페리딘-1-카복실산벤질 에스터의 제조

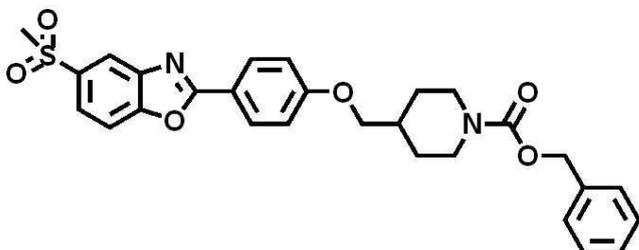


[0210]

[0211] 상기 실시예 1 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.17mmol)과 4-메탄설펀일옥시-피페리딘-1-카복실산 벤질 에스터(81.2mg, 0.26mmol) N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(71.6mg, 0.52mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(29.7mg, 33.9%)을 수득하였다.

[0212] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDC13) δ 8.32-7.03(m, 12H) 5.15(s, 3H) 4.65-4.63(m, 1H) 3.81-3.72(m, 2H) 3.56-3.48(m, 2H) 3.11(s, 3H) 2.10-1.75(m, 4H)

[0213] [실시예 15] 4-[4-(5-메탄설펀일-벤조옥사졸-2-일)-피페리딘-1-카복실산벤질 에스터의 제조

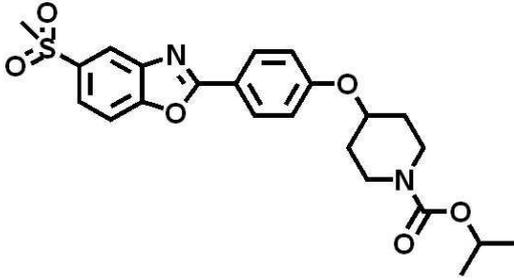


[0214]

[0215] 상기 실시예 1 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.17mmol)과 4-메탄설펀일옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 벤질 에스터(84.8mg, 0.26mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(71.6mg, 0.52mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(15mg, 16.7%)을 수득하였다.

[0216] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDC13) δ 8.31-7.00(m, 12H) 5.14(m, 2H) 4.28-4.25(m, 2H) 3.90(d, J=6.3Hz, 2H) 3.10(s, 3H) 2.89-2.81(m, 2H) 2.03-2.02(m, 1H) 1.89-1.85(m, 2H) 1.36-1.35(m, 2H)

[0217] [실시예 16] 4-[4-(5-메탄설펀일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산아이소프로필 에스터의 제조

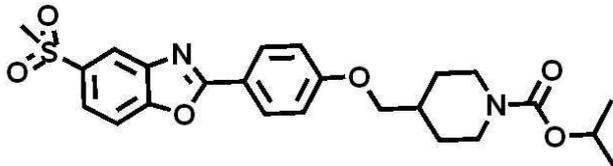


[0218]

[0219] 상기 실시예 1 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.17mmol)과 4-메탄설펀일옥시-피페리딘-1-카복실산 아이소프로필 에스터(68.7mg, 0.26mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(71.6mg, 0.52mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제 화합물(63.3mg, 79.8%)을 수득하였다.

[0220]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.32-7.04(m, 7H) 4.98-4.89(m, 1H) 4.65-4.61(m, 1H) 3.78-3.70(m, 2H) 3.49-3.40(m, 2H) 3.11(s, 3H) 2.01-2.94(m, 2H) 1.84-1.79(m, 2H) 1.26(d, J=6.2Hz, 6H)

[0221] [실시예 17] 4-[4-(5-메탄설펀일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카복실산아이소프로필에스터의 제조

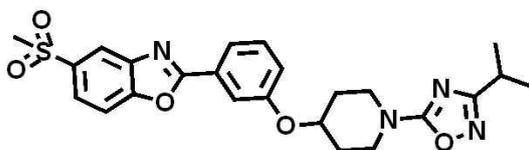


[0222]

[0223] 상기 실시예 1 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.17mmol)과 4-메탄설펀일옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 아이소프로필 에스터(72.4mg, 0.26mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(71.6mg, 0.52mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제 화합물(30mg, 36.7%)을 수득하였다.

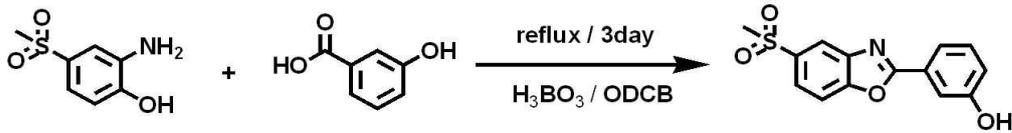
[0224]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.32-7.02(m, 7H) 4.97-4.89(m, 1H) 4.24-4.21(m, 2H) 3.91(d, J=6.3Hz, 2H) 3.11(s, 3H) 2.84-2.76(m, 2H) 2.10-1.95(m, 1H) 1.87-1.84(m, 2H) 1.34-1.29(m, 2H) 1.25(d, J=6.2Hz, 6H)

[0225] [실시예 18] 2-{3-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다이아졸-5-일)-피페리딘-4-일옥시]-페닐}-5-메탄설펀일-벤조옥사졸의 제조



[0226]

[0227] [단계 1] 3-(5-메탄설펀일-벤조옥사졸-2-일)-페놀의 제조



[0228]

[0229] 2-아미노-4-메탄설펀일-페놀 (3g 16mmol), 3-하이드록시-벤조산(2.2g, 16mmol)과 붕산(0.13 g, 2.2mmol)을 넣고 o-다이클로로벤젠을 넣은 후 180 oC에서 18시간 동안 환류 시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 여과한 후 노말 헥산으로 씻은 후 감압 건조하고 추가 정제하지 않았으며 표제화합물(4.2g 90.7%)을 수득하였다.

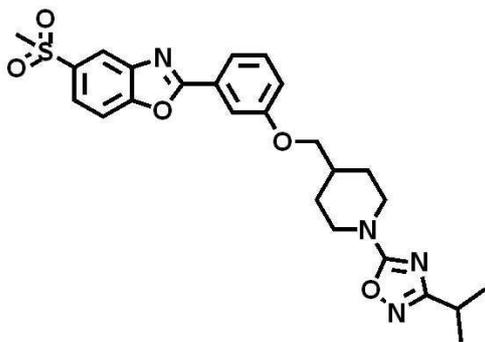
[0230] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10.06(bs, 1H) 8.35-7.06(m, 7H) 3.30(s, 3H)

[0231] [단계 2] 2-(3-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다이아졸-5-일)-피페리딘-4-일옥시]-페닐)-5-메탄설펀일-벤조옥사졸의 제조

[0232] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(0.1g, 0.35mmol)과 메탄설펀산 1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다이아졸-5-일)-피페리딘-4-일 에스터(0.11g, 0.36mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 수소화나트륨 (27.7mg, 0.69mmol)첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 실온으로 식힌 후, 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(32.5mg 19.5%)을 수득하였다.

[0233] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDC13) δ 8.38-7.24(m, 7H) 4.76-4.72(m, 1H) 3.88-3.79(m, 2H) 3.73-3.65(m, 2H) 3.12(s, 3H) 2.95-2.85(m, 1H) 2.07-2.00(m, 4H) 1.29(d, J=6.9Hz, 6 H)

[0234] [실시예 19] 2-(3-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다이아졸-5-일)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐)-5-메탄설펀일-벤조옥사졸의 제조

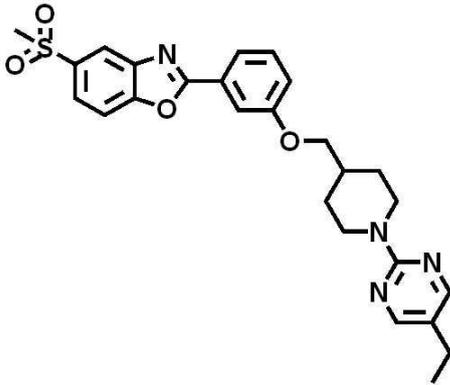


[0235]

[0236] 상기 실시예 18 단계 1에서 제조한 화합물(0.1g, 0.35mmol)과 메탄설펀산 1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다이아졸-5-일)-피페리딘-4-일메틸 에스터(0.11g, 0.36mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 수소화나트륨 (27.7mg, 0.69mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 실온으로 식힌 후, 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(0.1g 61.1%)을 수득하였다.

[0237] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDC13) δ 8.37-7.11(m, 7H) 4.25-4.21(m, 2H) 3.97(d, J=6.2Hz 2H) 3.17-3.08(m, 2H) 3.12(s, 3H) 2.94-2.85(m, 1H) 2.17-2.10(m, 1H) 2.01-1.97(m, 2H) 1.53-1.47(m, 2H) 1.29(d, J=6.9Hz, 6H)

[0238] [실시예 20] 2-(3-[1-(5-에틸-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐)-5-메탄설폰일-벤조옥사졸의 제조

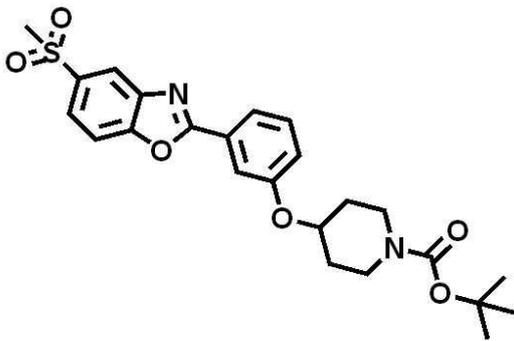


[0239]

[0240] 상기 실시예 18 단계 1에서 제조한 화합물(0.1g, 0.35mmol)과 메탄설폰산 1-(5-에틸-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일메틸 에스테르(0.11g, 0.36mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 수소화나트륨 (27.7mg, 0.69mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 실온으로 식힌 후, 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(0.11g 66.2%)을 수득하였다.

[0241]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37-7.11(m, 9H) 4.82-4.77(m, 2H) 3.96(d, J=6.4Hz, 2H) 3.12(s, 3H) 2.98-2.89(m, 2H) 2.46(q, J=7.6Hz, 15.2Hz, 2H) 2.17-2.11(m, 1H) 1.99-1.95(m, 2H) 1.42-1.37(m, 2H) 1.19(t, J=7.6Hz, 3H)

[0242] [실시예 21] 4-[3-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스테르의 제조

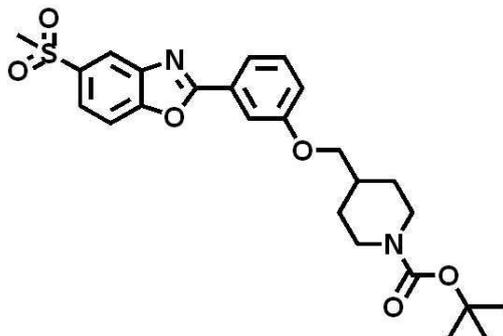


[0243]

[0244] 상기 실시예 18 단계 1에서 제조한 화합물(0.1g, 0.35 mmol)과 4-하이드록시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스테르 (73mg, 0.37mmol)를 테트라하이드로푸란 (10 ml)에 녹인 후, 여기에 트라이페닐포스핀(0.14g, 0.52mmol)과 다이아이소프로필아조다카복실레이트(0.11g, 0.52mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가한후 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트 =2/1)로 정제하여 표제화합물(0.11g 66.7%)을 수득하였다.

[0245]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37-7.12(m, 7H) 4.66-4.59(m, 1H) 3.76-3.67(m, 2H) 3.45-3.36(m, 2H) 3.12(s, 3H) 2.01-1.94(m, 2H) 1.85-1.78(m, 2H) 1.45(s, 9H)

[0246] [실시예 22] 4-[3-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

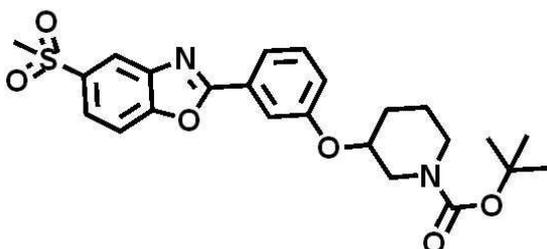


[0247]

[0248] 상기 실시예 18 단계 1에서 제조한 화합물(0.1g, 0.35 mmol)과 4-하이드록시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(78mg, 0.37mmol)를 테트라하이드로푸란 (10 ml)에 녹인 후, 여기에 트라이페닐포스핀(0.14g, 0.52mmol)과 다이아이소프로필아조다이카복실레이트(0.11g, 0.52mmol)를 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가한후 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(0.1g 60.6%)을 수득하였다.

[0249] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36-7.09(m, 7H) 4.18-4.15(m, 2H) 3.91(d, J=6.2Hz, 2H) 3.10(s, 3H) 2.80-2.72(m, 2H) 2.10-1.90(m, 1H) 1.87-1.75(m, 2H) 1.46(s, 9H) 1.37-1.25(m, 2H)

[0250] [실시예 23] 3-[3-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

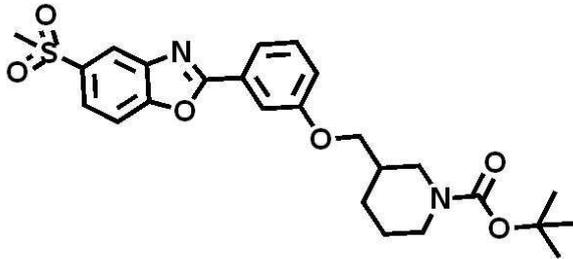


[0251]

[0252] 상기 실시예 18 단계 1에서 제조한 화합물(0.1g, 0.35 mmol)과 3-하이드록시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(73mg, 0.37mmol)를 테트라하이드로푸란 (10 ml)에 녹인 후, 여기에 트라이페닐포스핀(0.14g, 0.52mmol)과 다이아이소프로필아조다이카복실레이트(0.11g, 0.52mmol)를 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가한후 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(36.2mg 22%)을 수득하였다.

[0253] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36-7.13(m, 7H) 4.91-4.87(m, 1H) 3.90-3.70(m, 2H) 3.65-3.35(m, 2H) 3.11(s, 3H) 2.15-1.95(m, 2H) 1.95-1.75(m, 2H) 1.46(s, 9H)

[0254] [실시예 24] 3-[3-(5-메탄설펀일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

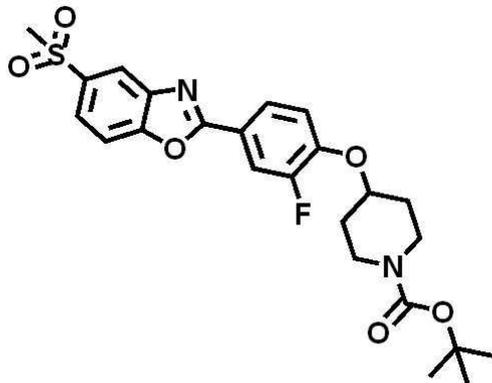


[0255]

[0256] 상기 실시예 18 단계 1에서 제조한 화합물(0.1g, 0.35 mmol)과 3-하이드록시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(78mg, 0.37mmol)를 테트라하이드로푸란 (10 ml)에 녹인 후, 여기에 트라이페닐포스핀(0.14g, 0.52mmol)과 다이아이소프로필아조다이카복실레이트(0.11g, 0.52mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가한후 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트 =2/1)로 정제하여 표제화합물(70mg 41.6%)을 수득하였다.

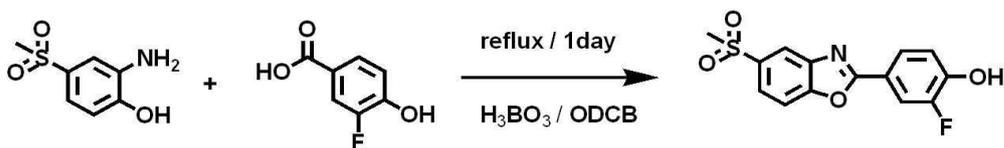
[0257] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDC13) δ 8.36-7.10(m, 7H) 3.99-3.72(m, 4H) 3.11(s, 3H) 3.06-2.88(m, 2H) 2.09-2.02(m, 1H) 1.75-1.57(m, 4H) 1.45(s, 9H)

[0258] [실시예 25] 4-[2-플루오로-4-(5-메탄설펀일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



[0259]

[0260] [단계 1] 2-플루오로-4-(5-메탄설펀일-벤조옥사졸-2-일)페놀의 제조



[0261]

[0262] 2-아미노-4-메탄설펀일-페놀 (2.4g 16mmol), 3-플루오로-4-하이드록시-벤조산(2g, 13mmol)과 붕산(0.1 g, 1.7mmol)을 넣고 올소다이클로로벤젠을 넣은 후 180 oC에서 18시간 동안 환류 시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 여과한 후 노말 헥산으로 씻은 후 감압 건조하고 추가 정제하지 않았으며 표제화합물(1.4g 35.6%)을 수득하였다.

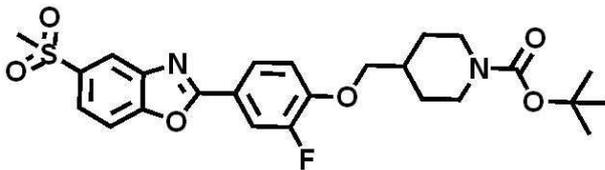
[0263] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.99(bs, 1H) 8.29-7.15(m, 6H) 3.29(s, 3H)

[0264] [단계 2] 4-[2-플루오로-4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 *t*-부틸에스터의 제조

[0265] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.16mmol)과 4-메탄설폰닐옥시-피페리딘-1-카복실산 *t*-부틸에스터(95.3mg, 0.32mmol)을 *N,N*-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(65mg, 0.65mmol)첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(63.8mg 79.8%)을 수득하였다.

[0266] <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34-7.11(m, 6H) 4.65-4.62(m, 1H) 3.75-3.70(m, 2H) 3.42-3.37(m, 2H) 3.11(s, 3H) 1.99-1.95(m, 2H) 1.87-1.82(m, 2H) 1.47(s, 9H)

[0267] [실시에 26] 4-[2-플루오로-4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카복실산 *t*-부틸에스터의 제조

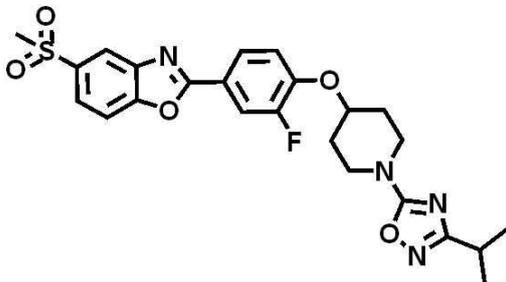


[0268]

[0269] 상기 실시에 25 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.16mmol)과 4-메탄설폰닐옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 *t*-부틸에스터(94mg, 0.32mmol)를 *N,N*-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(65mg, 0.65mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(71.8mg 87.3%)을 수득하였다.

[0270] <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33-7.07(m, 6H) 4.25-4.15(m, 2H) 3.96(d, J=6.4Hz, 2H) 3.11(s, 3H) 2.85-2.75(m, 2H) 2.08-2.04(m, 1H) 1.88-1.86(m, 2H) 1.47(s, 9H) 1.32-1.29(m, 2H)

[0271] [실시에 27] 2-(3-플루오로-4-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일)-피페리딘-4-일옥시]-페닐)-5-메탄설폰일-벤조옥사졸의 제조

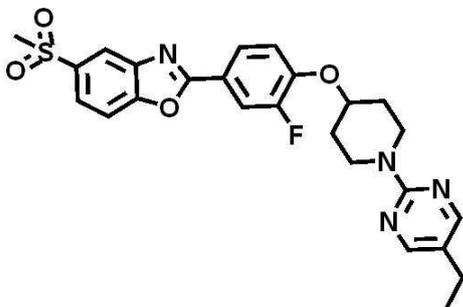


[0272]

[0273] 상기 실시에 25 단계 1에서 제조한 화합물(0.1g, 0.35mmol)과 메탄설폰산 1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일)-피페리딘-4-일 에스터(0.11g, 0.36mmol)를 *N,N*-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 수소화나트륨 (27.7mg, 0.69mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 실온으로 식힌 후, 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(28.8mg 17.7%)을 수득하였다.

[0274]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35-7.12(m, 6H) 4.76-4.72(m, 1H) 3.90-3.81(m, 2H) 3.73-3.65(m, 2H) 3.11(s, 3H) 2.97-2.83(m, 1H) 2.13-1.96(m, 4H) 1.29(d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 6H)

[0275] [실시예 28] 2-{4-[1-(5-에틸-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일옥시]-3-플루오로-페닐}-5-메탄설펜일-벤조옥사졸의 제조

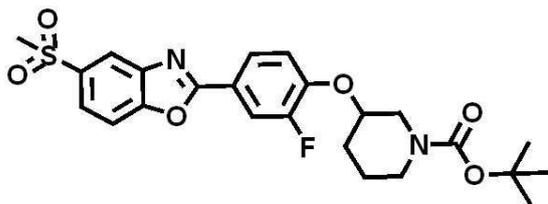


[0276]

[0277] 상기 실시예 25 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.16mmol)과 메탄설펜산 1-(5-에틸-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일 에스터(93mg, 0.32mmol)를  $N,N$ -디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(65mg, 0.65mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80°C에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(68.1mg 84.1%)을 수득하였다.

[0278]  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.34-7.15(m, 8H) 4.73-4.70(m, 1H) 4.23-4.18(m, 2H) 3.72-3.67(m, 2H) 3.11(s, 3H) 2.47(q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 15.2Hz, 2H) 2.10-2.05(m, 2H) 1.94-1.87(m, 2H) 1.19(t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H)

[0279] [실시예 29] 3-[2-플루오로-4-(5-메탄설펜일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산  $t$ -부틸에스터의 제조

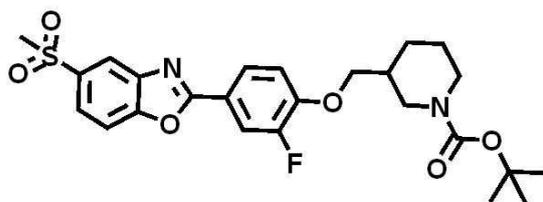


[0280]

[0281] 상기 실시예 25 단계 1에서 제조한 화합물(0.1g, 0.33mmol)과 3-메탄설펜일옥시-피페리딘-1-카복실산  $t$ -부틸에스터(0.14g, 0.49mmol)를  $N,N$ -디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(0.14g, 0.98mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80°C에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(63.2mg 39.6%)을 수득하였다.

[0282]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.34-7.16(m, 6H) 4.44-4.39(m, 1H) 4.10-3.75(m, 2H) 3.65-3.45(m, 2H) 3.11(s, 3H) 2.20-2.00(m, 2H) 1.95-1.80(m, 2H) 1.42(s, 9H)

[0283] [실시예 30] 3-[2-플루오로-4-(5-메탄설펜일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카복실산  $t$ -부틸에스터의 제조



[0284]

[0285]

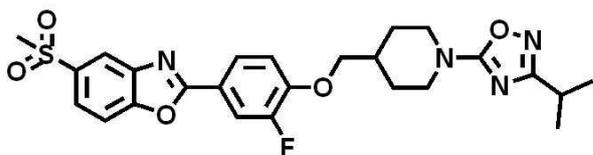
상기 실시예 25 단계 1에서 제조한 화합물(0.1g, 0.33mmol)과 3-메탄설폰일옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(0.14g, 0.49mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(0.14g, 0.98mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(0.13g 79.3%)을 수득하였다.

[0286]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33-7.05(m, 6H) 4.01-3.99(m, 2H) 3.87-3.83(m, 2H) 3.11(s, 3H) 2.97-2.88(m, 2H) 2.14-2.07(m, 1H) 1.76-1.63(m, 2H) 1.48(s, 9H)

[0287]

[실시예 31] 2-(3-플루오로-4-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사디아자졸-5-일)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐)-5-메탄설폰일-벤조옥사졸의 제조



[0288]

[0289]

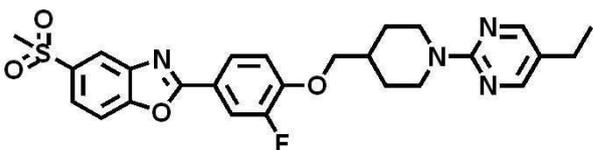
상기 실시예 25 단계 1에서 제조한 화합물(0.1g, 0.33mmol)과 메탄설폰산 1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사디아자졸-5-일)-피페리딘-4-일메틸 에스터(0.14g, 0.49mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(0.14g, 0.98mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(33.4mg 20%)을 수득하였다.

[0290]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.33-7.06(m, 6H) 4.25-4.21(m, 2H) 4.00(d, J=6.3Hz, 2H) 3.17-3.08(m, 2H) 3.11(s, 3H) 2.94-2.85(m, 1H) 2.18-2.15(m, 1H) 2.02-1.97(m, 2H) 1.51-1.42(m, 2H) 1.29(d, J=6.9Hz, 6H)

[0291]

[실시예 32] 2-(4-[1-(5-에틸-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일메톡시]-3-플루오로-페닐)-5-메탄설폰일-벤조옥사졸의 제조



[0292]

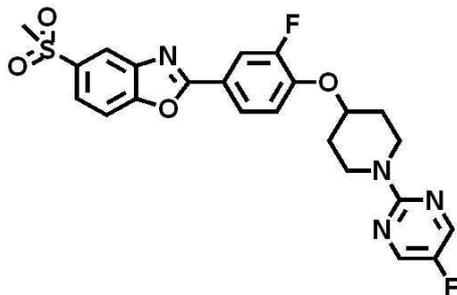
[0293]

상기 실시예 25 단계 1에서 제조한 화합물(0.1g, 0.33mmol)과 메탄설폰산 1-(5-에틸-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일메틸 에스터(0.15g, 0.49mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(0.14g, 0.98mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제

화합물(41.7mg 25.1%)을 수득하였다.

[0294]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33-7.08(m, 8H) 4.82-4.78(m, 2H) 3.99(d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 3.11(s, 3H) 2.98-2.88(m, 2H) 2.46-(q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 15.2Hz, 2H) 2.21-2.16(m, 1H) 2.00-1.96(m, 2H) 1.45-1.29(m, 2H) 1.19(t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H)

[0295] [실시예 33] 2-(3-플루오로-4-[1-(5-플루오로-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일옥시]-페닐)-5-메탄설포닐-벤조옥사졸의 제조

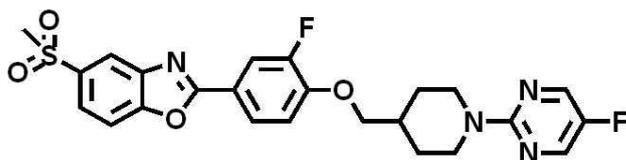


[0296]

[0297] 상기 실시예 25 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.16mmol)과 메탄설포산 1-(5-플루오로-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일 에스터(49.4mg, 0.18mmol)를  $N,N$ -디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(67.5mg, 0.49mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80°C에서 반응시키고 1M 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제 화합물(10mg, 12.6%)을 수득하였다.

[0298]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.34-7.14(m, 8H) 4.75-4.69(m, 1H) 4.18-4.10(m, 2H) 3.77-3.69(m, 2H) 3.11(s, 3H) 2.11-2.02(m, 2H) 1.96-1.86(m, 2H)

[0299] [실시예 34] 2-(3-플루오로-4-[1-(5-플루오로-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐)-5-메탄설포닐-벤조옥사졸의 제조

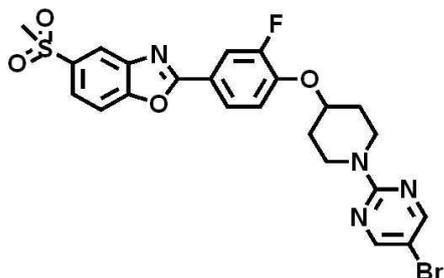


[0300]

[0301] 상기 실시예 25 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.16mmol)과 메탄설포산 1-(5-플루오로-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일메틸 에스터(52mg, 0.18mmol)를  $N,N$ -디메틸포름아마이드(5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(67.5mg, 0.49mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80°C에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제 화합물(29.7mg 36.4%)을 수득하였다.

[0302]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33-7.07(m, 8H) 4.78-4.73(m, 2H) 3.99(d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H) 3.11(s, 3H) 2.99-2.90(m, 2H) 2.20-2.18(m, 1H) 1.99-1.96(m, 2H) 1.45-1.31(m, 2H)

[0303] [실시예 35] 2-(4-[1-(5-브로모-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일옥시]-3-플루오로-페닐)-5-메탄설폰일-벤조옥사졸의 제조

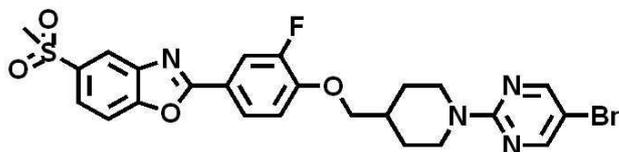


[0304]

[0305] 상기 실시예 25 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.16mmol)과 메탄설폰산 1-(5-브로모-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일 에스터(60.2mg, 0.18mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(67.5mg, 0.49mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제 화합물(12.5mg, 14%)을 수득하였다.

[0306] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34-7.14(m, 8H) 4.75-4.71(m, 1H) 4.16-4.07(m, 2H) 3.82-3.74(m, 2H) 3.12(s, 3H) 2.09-2.87(m, 4H)

[0307] [실시예 36] 2-(4-[1-(5-브로모-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일메톡시]-3-플루오로-페닐)-5-메탄설폰일-벤조옥사졸의 제조(ksi-15073)

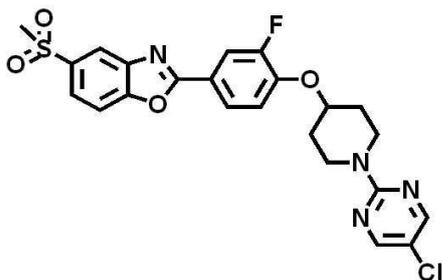


[0308]

[0309] 상기 실시예 25 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.16mmol)과 메탄설폰산 1-(5-브로모-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일메틸 에스터(62.7mg, 0.18mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(67.5mg, 0.49mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제 화합물(40.6mg, 44.4%)을 수득하였다.

[0310] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33-7.06(m, 8H) 4.80-4.76(m, 2H) 3.99(d, J=6.4Hz, 2H) 3.11(s, 3H) 2.99-2.89(m, 2H) 2.22-2.20(m, 1H) 2.00-1.96(m, 2H) 1.44-1.31(m, 2H)

[0311] [실시예 37] 2-(4-[1-(5-클로로-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일옥시]-3-플루오로-페닐)-5-메탄설폰일-벤조옥사졸의 제조(ksi-15074)



[0312]

[0313]

상기 실시예 25 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.16mmol)과 메탄설폰산 1-(5-클로로-피리미딘-2-일)-피퍼리딘-4-일 에스터(52.2mg, 0.18mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(67.5mg, 0.49mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제 화합물(50.7mg, 61.8%)을 수득하였다.

[0314]

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.34-7.14(m, 8H) 4.76-4.71(m, 1H) 4.17-4.06(m, 2H) 3.82-3.74(m, 2H) 3.12(s, 3H) 2.06-2.02(m, 2H) 1.96-1.90(m, 2H)

[0315]

[실시예 38] 2-(4-[1-(5-클로로-피리미딘-2-일)-2-플루오로-피퍼리딘-4-일메톡시]-페닐)-5-메탄설폰일-벤조옥사졸의 제조(ksi-15075)



[0316]

[0317]

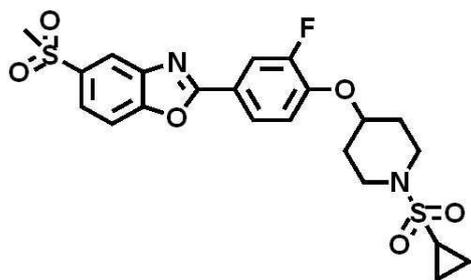
상기 실시예 25 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.16mmol)과 메탄설폰산 1-(5-클로로-피리미딘-2-일)-피퍼리딘-4-일메틸 에스터(54.7mg, 0.18mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(67.5mg, 0.49mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제 화합물(57.1mg, 67.8%)을 수득하였다.

[0318]

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33-7.06(m, 8H) 4.18-4.76(m, 2H) 3.99(d, J=6.5Hz, 2H) 3.11(s, 3H) 3.00-2.90(m, 2H) 2.23-2.20(m, 1H) 2.00-1.96(m, 2H) 1.44-1.30(m, 2H)

[0319]

[실시예 39] 2-[4-(1-사이클로프로판설폰일-피퍼리딘-4-일옥시)]-3-플루오로-페닐)-5-메탄설폰일-벤조옥사졸의 제조(ksi-15076)



[0320]

[0321]

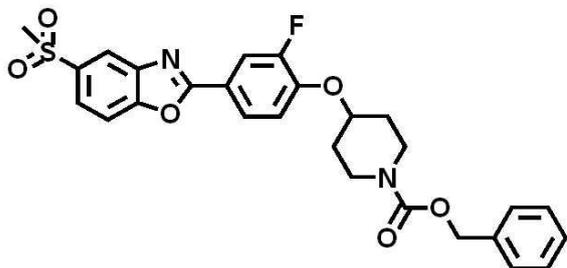
상기 실시예 25 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.16mmol)과 메탄설폰산-1-사이클로프로판설폰일 -피페리딘-4-일 에스터(69.2mg, 0.24mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(67.5mg, 0.49mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제 화합물(46.3mg, 57.4%)을 수득하였다.

[0322]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.10(m, 6H) 4.71-4.68(m, 1H) 3.51-3.44(m, 4H) 3.11(s, 3H) 2.34-2.29(m, 1H) 2.08-2.05(m, 4H) 1.25-1.17(m, 2H) 1.06-1.99(m, 2H)

[0323]

[실시예 40] 4-[2-플루오로-4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산벤질 에스터의 제조(ksi-15077)



[0324]

[0325]

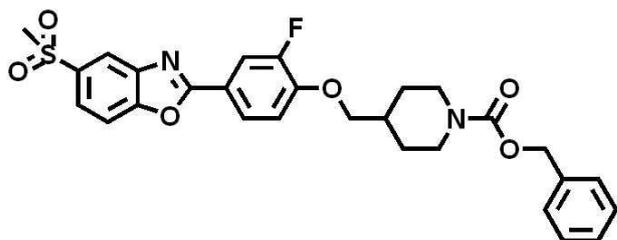
상기 실시예 25 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.16mmol)과 4-메탄설폰일옥시-피페리딘-1-카복실산 벤질 에스터(76.5mg, 0.24mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(67.5mg, 0.49mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(55.5mg, 64.9%)을 수득하였다.

[0326]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34-7.10(m, 11H) 5.15(s, 2H) 4.69-4.64(m, 1H) 3.82-3.74(m, 2H) 3.57-3.49(m, 2H) 3.11(s, 3H) 1.98-1.87(m, 4H)

[0327]

[실시예 41] 4-[2-플루오로-4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카복실산벤질 에스터의 제조(ksi-15078)



[0328]

[0329]

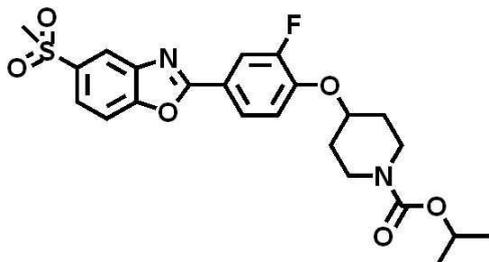
상기 실시예 25 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.16mmol)과 4-메탄설폰일옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 벤질 에스터(79.9mg, 0.24mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(67.5mg, 0.49mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(72.6.mg, 82.7%)을 수득하였다.

[0330]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33-7.05(m, 11H) 5.14(s, 2H) 4.29-4.27(m, 2H) 3.97(d, J=6.4Hz, 2H) 3.11(s, 3H) 2.90-2.82(m, 2H) 2.09-2.08(m, 2H) 1.92-1.88(m, 2H) 1.40-1.32(m, 2H)

[0331]

[실시예 42] 4-[2-플루오로-4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산아이소프로필 에스터의 제조



[0332]

[0333]

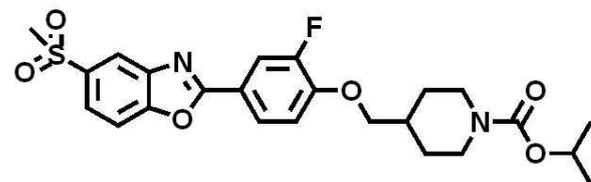
상기 실시예 25 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.16mmol)과 4-메탄설폰일옥시-피페리딘-1-카복실산 아이소프로필 에스터(64.7mg, 0.24mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(67.5mg, 0.49mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제 화합물(52.5mg, 67.6mg)을 수득하였다.

[0334]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34-7.10(m, 6H) 4.96-4.92(m, 1H) 4.55-4.65(m, 1H) 3.79-3.73(m, 2H) 3.48-3.43(m, 2H) 3.11(s, 3H) 1.97-1.85(m, 4H) 1.26(d, J=6.0Hz, 6H)

[0335]

[실시예 43] 4-[2-플루오로-4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카복실산아이소프로필 에스터의 제조

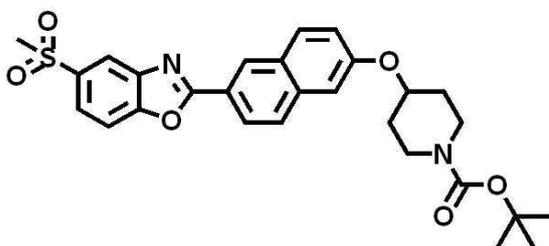


[0336]

[0337] 상기 실시예 25 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.16mmol)과 4-메탄설폰일옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 아이소프로필 에스터(68.2mg, 0.24mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(67.5mg, 0.49mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제 화합물(68.1mg, 85.2%)을 수득하였다.

[0338] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33-7.05(m, 6H) 4.97-4.88(m, 1H) 4.25-4.21(m, 1H) 3.97(d, J=6.5Hz, 2H) 3.11(s, 3H) 2.84-2.76(m, 2H) 2.12-2.04(m, 1H) 1.90-1.86(m, 2H) 1.37-1.29(m, 2H) 1.25(d, J=6.1Hz, 6H)

[0339] [실시예 44] 4-[6-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



[0340] [단계 1] 6-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-나프탈렌-2-올의 제조

[0342] 2-아미노-4-메탄설폰일-페놀 (2.0g 10.6mmol), 6-하이드록시-나프탈렌-2-카복실산(2.0g 10.6mmol)과 붕산(0.1g, 1.7mmol)을 넣고 o-다이클로로벤젠을 넣은 후 180 oC에서 18시간 동안 환류 시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 여과한 후 노말 헥산으로 씻은 후 감압 건조하고 추가 정제하지 않았으며 표제화합물(2.3g 63.8%)을 수득하였다.

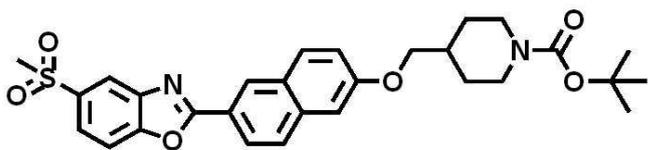
[0343] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.25(s, 1H) 8.784-7.19(m, 9H) 3.31(s, 3H)

[0344] [단계 2] 4-[6-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

[0345] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.15mmol)과 4-메탄설폰일옥시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(62mg, 0.22mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 수소화나트륨(12mg, 0.29mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 실온으로 식힌 후, 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(8mg 10.4%)을 수득하였다.

[0346] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72-7.21(m, 9H) 4.71-4.68(m, 1H) 3.76-3.73(m, 2H) 3.44-3.39(m, 2H) 3.13(s, 3H) 2.10-1.95(m, 2H) 1.87-1.85(2, 2H) 1.48(s, 9H)

[0347] [실시예 45] 4-[6-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-나프탈렌-2-일옥시메틸]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



[0348]

[0349]

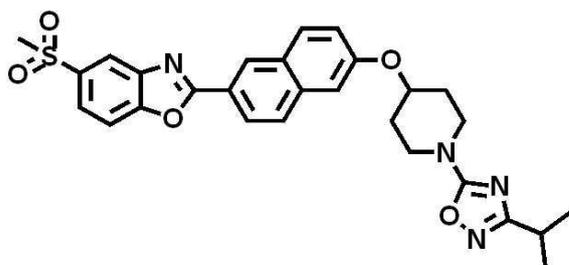
상기 실시예 44 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.15mmol)과 4-메탄설폰일옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(65mg, 0.22mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 수소화나트륨(12mg, 0.29mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 실온으로 식힌 후, 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(18.1mg 22.9%)을 수득하였다.

[0350]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72-7.17(m, 9H) 4.21-4.17(m, 2H) 3.97(d, J=6.4Hz, 2H) 3.13(s, 3H) 2.83-2.74(m, 2H) 2.08-2.02(m, 1H) 1.91-1.87(m, 2H) 1.47(s, 9H) 1.41-1.31(m, 2H)

[0351]

[실시예 46] 2-{6-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다이아졸-5-일)-피페리딘-4-일옥시]-나프탈렌-2-일}-5-메탄설폰일-벤조옥사졸의 제조



[0352]

[0353]

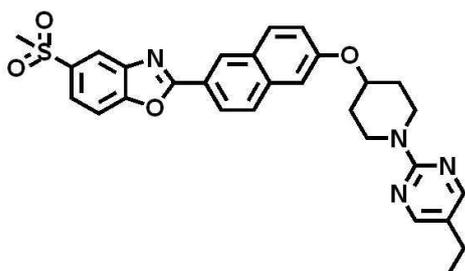
상기 실시예 44 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.15mmol)과 메탄설폰산 1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다이아졸-5-일)-피페리딘-4-일 에스터(64mg, 0.22mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드(5 ml)에 녹인 후, 여기에 수소화나트륨(12mg, 0.29mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 실온으로 식힌 후, 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(15.7mg 20.1%)을 수득하였다.

[0354]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72-7.23(m, 9H) 4.82-4.78(m, 1H) 3.90-3.82(m, 2H) 3.74-3.66(m, 2H) 3.13(s, 3H) 2.95-2.86(m, 2H) 2.16-1.98(m, 4H) 1.30(d, J=6.9Hz, 6H)

[0355]

[실시예 47] 2-{6-[1-(5-에틸-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일옥시]-나프탈렌-2-일}-5-메탄설폰일-벤조옥사졸의 제조

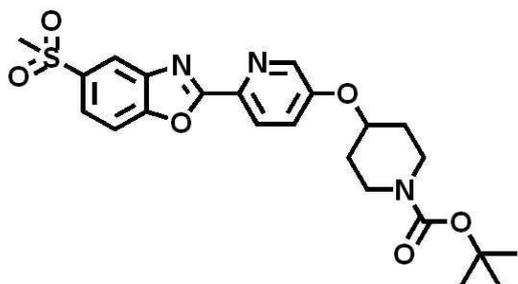


[0356]

[0357] 상기 실시예 44 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.15mmol)과 메탄설폰산 1-(5-에틸-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일 에스터(63mg, 0.22mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 수소화나트륨(12mg, 0.29mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 실온으로 식힌 후, 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(8.4mg 10.8%)을 수득하였다.

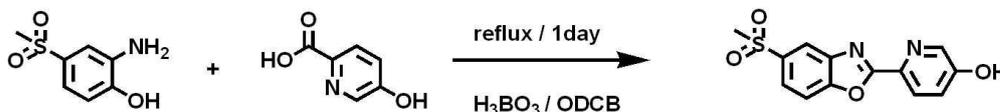
[0358] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72-7.28(m, 11H) 4.79-4.77(m, 1H) 4.25-4.17(m, 2H) 3.77-3.68(m, 2H) 3.13(s, 3H) 2.48(q, J=7.5Hz, 15Hz, 2H) 2.16-2.09(m, 2H) 1.97-1.86(m, 2H) 1.20(t, J=7.5Hz, 3H)(, H) (, H) (, H)

[0359] [실시예 48] 4-[6-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-피리딘-3-일옥시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



[0360]

[0361] [단계 1] 6-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-피리딘-3-올의 제조



[0362]

[0363] 2-아미노-4-메탄설폰일-페놀 (0.67g 3.6mmol), 5-하이드록시-피리딘-2-카복실산(0.5g, 3.6mmol)과 붕산(28.9mg, 0.47mmol)을 넣고 올소다이클로로벤젠을 넣은 후 180 °C에서 18시간 동안 환류 시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 여과한 후 노말 헥산으로 씻은 후 감압 건조하고 추가 정제하지 않았으며 표제화합물(0.35g 33.5%)을 수득하였다.

[0364] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.95(bs, 1H) 8.34-7.38(m, 6H) 3.33(s, 3H)

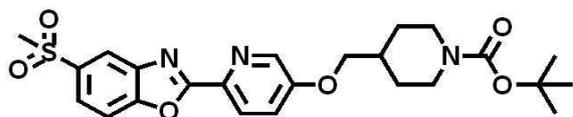
[0365] [단계 2] 4-[6-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-피리딘-3-일옥시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

[0366] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.17mmol)과 4-메탄설폰일옥시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(52.9mg, 0.19mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(76mg, 0.55mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(34mg 41.7%)을 수득하였다.

[0367] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26-7.36(m, 6H) 4.69-4.64(m, 1H) 3.77-3.69(m, 2H) 3.45-3.36(m, 2H) 3.12(s, 3H) 2.04-1.97(m, 2H) 1.88-1.80(m, 2H) 1.48(s, 9H)

[0368] [실시예 49] 4-[6-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-피리딘-3-일옥시메틸]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의

제조



[0369]

[0370]

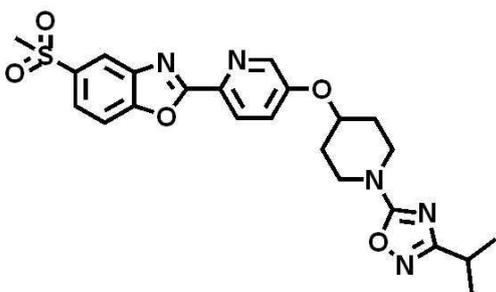
상기 실시예 48 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.17mmol)과 4-메탄설폰일옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(55.4mg, 0.19mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(76mg, 0.55mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(61mg 72.7%)을 수득하였다.

[0371]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49-7.34(m, 6H) 4.21-4.18(m, 2H) 3.96(d, J=6.3Hz, 2H) 3.12(s, 3H) 2.81-2.73(m, 2H) 2.06-2.00(m, 1H) 1.88-1.83(m, 2H) 1.47(s, 9H) 1.35-1.25(m, 2H)

[0372]

[실시예 50] 2-(5-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사디아아졸-5-일)-피페리딘-4-일옥시]-피리딘-2-일)-5-메탄설폰일-벤조옥사졸의 제조



[0373]

[0374]

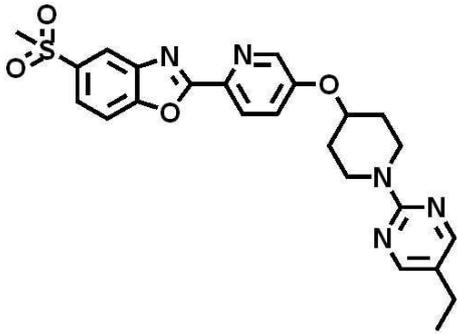
상기 실시예 48 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.17mmol)과 메탄설폰산 1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사디아아졸-5-일)-피페리딘-4-일 에스터(54mg, 0.19mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨 (76mg, 0.55mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(37.3mg 44.8%)을 수득하였다.

[0375]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.52-7.38(m, 6H) 4.78-4.76(m, 1H) 3.89-3.81(m, 2H) 3.73-3.65(m, 2H) 3.12(s, 3H) 2.92-2.85(m, 1H) 2.17-1.97(m, 4H) 1.29(d, J=6.9Hz, 6H)

[0376]

[실시예 51] 2-(5-[1-(5-에틸-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일옥시]-피리딘-2-일)-5-메탄설폰일-벤조옥사졸의 제조



[0377]

[0378]

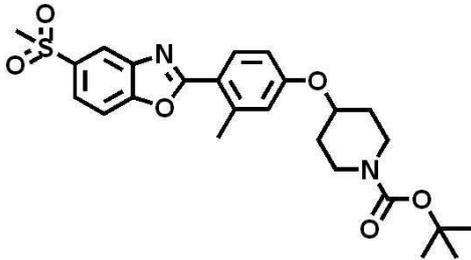
상기 실시예 48 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.17mmol)과 메탄설폰산 1-(5-에틸-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일 에스터(54.7mg, 0.19mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(76mg, 0.55mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(39.4mg 47.8%)을 수득하였다.

[0379]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.52-7.39(m, 6H) 4.77-4.72(m, 1H) 4.24-4.16(m, 2H) 3.75-3.67(m, 2H) 3.12(s, 3H) 2.48(q, J=7.6Hz, 15.2Hz, 2H) 2.13-2.05(m, 2H) 1.94-1.85(m, 2H) 1.20(t, J=7.6Hz, 3H)

[0380]

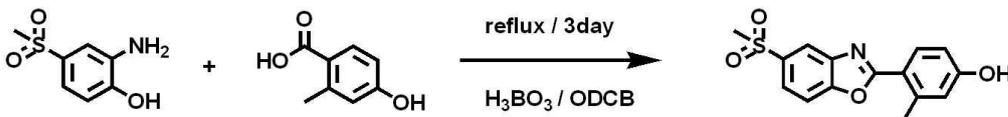
[실시예 52] 4-[4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-3-메틸-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



[0381]

[0382]

[단계 1] 4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-3-메틸-페놀의 제조



[0383]

[0384]

2-아미노-4-메탄설폰일-페놀 (3g 16mmol), 4-하이드록시-2-메틸-벤조산(2.4g, 16mmol)과 붕산(0.13 g, 2.2mmol)을 넣고 o-다이클로로벤젠을 넣은 후 180 oC에서 18시간 동안 환류 시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하고 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(2.1g 43.3%)을 수득하였다.

[0385]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.28(s, 1H) 8.29-6.81(m, 6H) 3.30(s, 3H) 2.70(s, 3H)

[0386]

[단계 2] 4-[4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-3-메틸-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

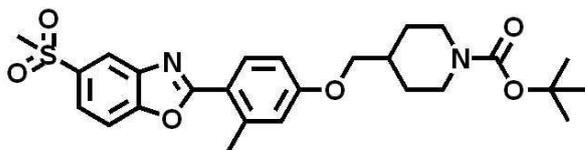
[0387]

상기 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.17mmol)과 4-메탄설폰일옥시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(69mg, 0.25mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(68mg, 0.5mmol)을

첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(57.6mg 35.9%)을 수득하였다.

[0388] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36-6.88(m, 6H) 4.62-4.56(m, 1H) 3.76-3.67(m, 2H) 3.43-3.35(m, 2H) 3.11(s, 3H) 2.80(s, 3H) 2.00-1.93(m, 2H) 1.84-1.75(m, 2H) 1.47(s, 9H)

[0389] [실시예 53] 4-[4-(5-메탄설펜일-벤조옥사졸-2-일)-3-메틸-페녹시메틸]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

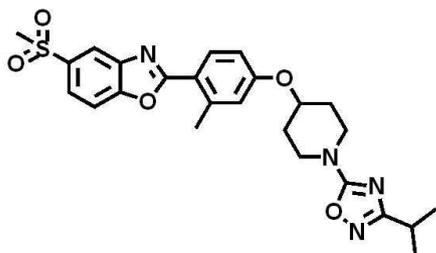


[0390]

[0391] 상기 실시예 52 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.17mmol)과 4-메탄설펜일옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(72.5mg, 0.25mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(68mg, 0.5mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(0.13g 78.7%)을 수득하였다.

[0392] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34-6.84(m, 6H) 4.19-4.15(m, 1H) 3.88(d, J=6.3Hz, 2H) 3.11(s, 3H) 2.80(s, 3H) 2.80-2.78(m, 2H) 2.01-1.95(m, 1H) 1.86-1.82(m, 2H) 1.46(s, 9H) 1.32-1.25(m, 2H)

[0393] [실시예 54] 2-{4-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다이아졸-5-일)-피페리딘-4-일옥시]-2-메틸-페닐}-5-메탄설펜일-벤조옥사졸의 제조



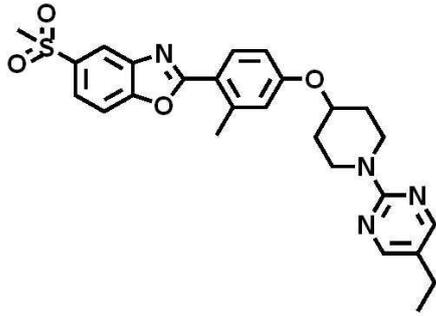
[0394]

[0395] 상기 실시예 52 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.17mmol)과 메탄설펜산 1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다이아졸-5-일)-피페리딘-4-일 에스터(72mg, 0.25mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(68mg, 0.5mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(79.7mg 48.6%)을 수득하였다.

[0396] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36-6.88(m, 6H) 4.73-4.69(m, 1H) 3.87-3.78(m, 2H) 3.72-3.64(m, 2H) 3.11(s, 3H) 2.89(q, J=6.9Hz, 13.8Hz, 2H) 2.81(s, 3H) 2.07-1.95(m, 4H) 1.29(d, J=6.9Hz, 6H)

[0397] [실시예 55] 2-{4-[1-(5-에틸-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일옥시]-2-메틸-페닐}-5-메탄설펜일-벤조옥사졸의 제조

조



[0398]

[0399]

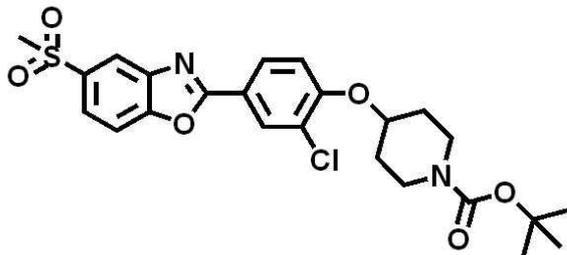
상기 실시예 52 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.17mmol)과 메탄설폰산 1-(5-에틸-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일 에스터(70mg, 0.25mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(68mg, 0.5mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(0.13g 80%)을 수득하였다.

[0400]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36-6.90(m, 8H) 4.71-4.66(m, 1H) 4.21-4.13(m, 2H) 3.74-3.66(m, 2H) 3.11(s, 3H) 2.81(s, 3H) 2.47(q, J=7.6Hz, 15.2Hz, 2H) 2.09-2.01(m, 2H) 1.91-1.83(m, 2H) 1.19(t, J=7.6Hz, 3H)

[0401]

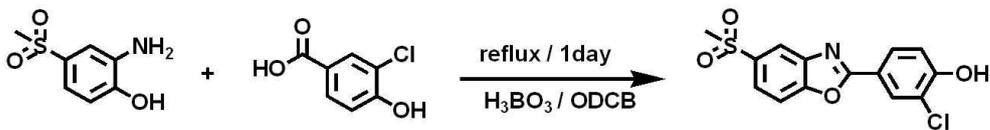
[실시예 56] 4-[2-클로로-4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



[0402]

[0403]

[단계 1] 2-클로로-4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-페놀의 제조



[0404]

[0405]

2-아미노-4-메탄설폰일-페놀 (3g 16mmol), 3-클로로-4-하이드록시-벤조산(2.8g, 13mmol)과 붕산(0.1 g, 1.7mmol)을 넣고 o-다이클로로벤젠을 넣은 후 180 oC에서 18시간 동안 환류 시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 여과한 후 노말 헥산으로 씻은 후 감압 건조하고 추가 정제하지 않았으며 표제화합물(4.9g 94.5%)을 수득하였다.

[0406]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.31(s, 1H) 8.29-7.18(m, 6H) 3.29(s, 3H)

[0407]

[단계 2] 4-[2-클로로-4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

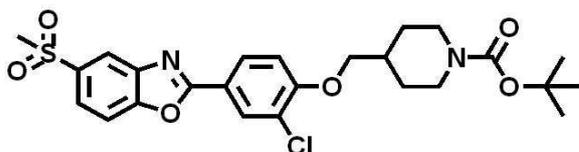
[0408]

상기 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.15mmol)과 4-메탄설폰일옥시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(64.7mg,

0.23mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(65mg, 0.46mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(73.3mg 93.9%)을 수득하였다.

[0409] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38-7.06(m, 6H) 4.72-4.70(m, 1H) 3.69-3.60(m, 2H) 3.56-3.1(m, 2H) 3.11(s, 3H) 1.95-1.89(m, 4H) 1.47(s, 9H)

[0410] [실시예 57] 4-[2-클로로-4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

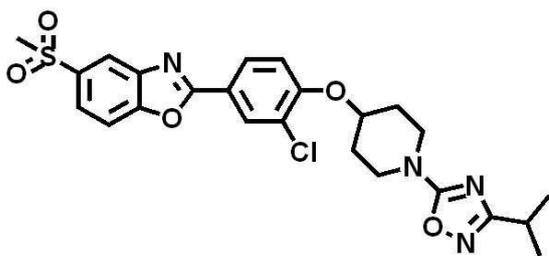


[0411]

[0412] 상기 실시예 56 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.15mmol)과 4-메탄설폰일옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(68mg, 0.23mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(65mg, 0.46mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(38.9mg 48.5%)을 수득하였다.

[0413] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32-7.02(m, 6H) 4.20-4.17(m, 2H) 3.96(d, J=6.2Hz, 2H) 3.11(s, 3H) 2.82-2.74(m, 2H) 2.08-2.04(m, 1H) 1.90-1.86(m, 2H) 1.46(s, 9H) 1.36-1.31(m, 2H)

[0414] [실시예 58] 2-(3-클로로-4-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사졸-5-일)-피페리딘-4-일옥시]-페닐)-5-메탄설폰일-벤조옥사졸의 제조



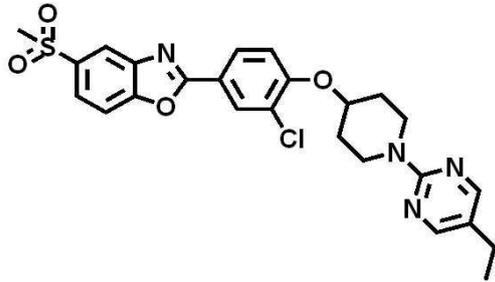
[0415]

[0416] 상기 실시예 56 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.15mmol)과 메탄설폰산 1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일)-피페리딘-4-일 에스터(67mg, 0.23mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(65mg, 0.46mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(34.4mg 41.9%)을 수득하였다.

[0417] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34-7.09(m, 6H) 4.84-4.81(m, 1H) 3.81-3.77(m, 4H) 3.11(s, 3H) 2.92-2.85(m, 1H) 2.08-2.03(m, 4H) 1.29(d, J=6.9Hz, 6H)

[0418]

[실시예 59] 2-(3-클로로-4-[1-(5-에틸-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일옥시]-페닐)-5-메탄설폰일-벤조옥사졸의 제조



[0419]

[0420]

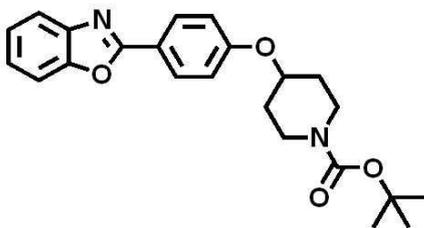
상기 단계 1에서 제조한 화합물(50mg 0.15mmol)과 메탄설폰산 1-(5-에틸-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일 에스터(66.2mg, 0.23mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(65mg, 0.46mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(25mg 31.6%)을 수득하였다.

[0421]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34-7.11(m, 8H) 4.81-4.76(m, 1H) 4.12-4.03(m, 2H) 3.91-3.83(m, 2H) 3.11(s, 3H) 2.47(q, J=7.6Hz, 15.2Hz, 2H) 2.09-1.92(m, 4H) 1.19(t, J=7.6Hz, 3H)

[0422]

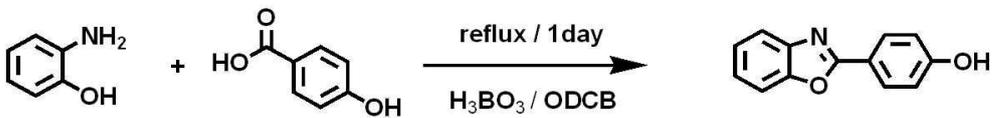
[실시예 60] 4-(4-벤조옥사졸-2-일)-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터의 제조



[0423]

[0424]

[단계 1] 4-벤조옥사졸-2-일-페놀의 제조



[0425]

[0426]

2-아미노-페놀 (2g, 18.3mmol), 4-하이드록시-벤조산(2.5g, 18.3mmol)과 붕산(0.15g, 2.4mmol)을 넣고 o-다이클로로벤젠을 넣은 후 180 oC에서 18시간 동안 환류 시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하고 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(2.9g, 74.8%)을 수득하였다.

[0427]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDC13/DMSO-d<sub>6</sub> drop) δ 9.41(s, 1H) 8.00-6.84(m, 8H)

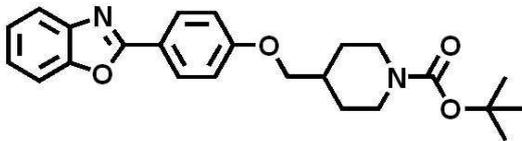
[0428]

[단계 2] 4-(4-벤조옥사졸-2-일)-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터의 제조

[0429] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.24mmol)과 4-메탄설포닐옥시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(75.8mg, 0.27mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(98mg, 0.71mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(31.8mg 34%)을 수득하였다.

[0430] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20-7.01(m, 8H) 4.61-4.57(m, 1H) 3.76-3.67(m, 2H) 3.42-3.34(m, 2H) 2.00-1.93(m, 2H) 1.85-1.76(m, 2H) 1.47(s, 9H)

[0431] [실시예 61] 4-(4-벤조옥사졸-2-일-페녹시메틸)-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터의 제조

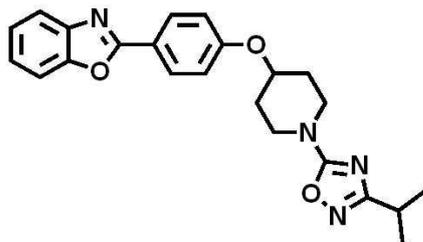


[0432]

[0433] 상기 실시예 60 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.24mmol)과 4-메탄설포닐옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(79.2mg, 0.27mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(98mg, 0.71mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(47.7mg 49.3%)을 수득하였다.

[0434] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21-6.98(m, 8H) 4.19-4.10(m, 2H) 3.89(d, J=6.4Hz, 2H) 2.80-2.72(m, 2H) 2.10-1.90(m, 1H) 1.87-1.82(m, 2H) 1.47(s, 9H) 1.32-1.25(m, 2H)

[0435] [실시예 62] 2-{4-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다이아졸-5-일)-피페리딘-4-일옥시]-페닐}-벤조옥사졸의 제조

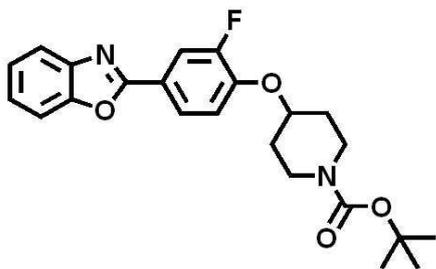


[0436]

[0437] 상기 실시예 60 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.24mmol)과 메탄설포닐산 1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다이아졸-5-일)-피페리딘-4-일 에스터(78.1mg, 0.27mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(98mg, 0.71mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(46.4mg 48.4%)을 수득하였다.

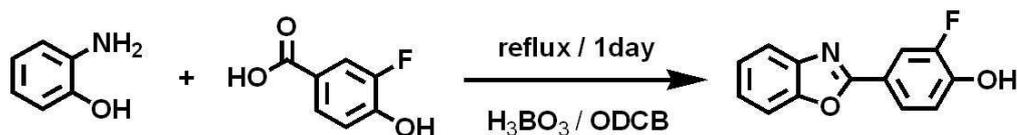
[0438] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22-7.03(m, 8H) 4.72-4.68(m, 1H) 3.87-3.79(m, 2H) 3.71-3.63(m, 2H) 2.94-2.85(m, 1H) 2.11-1.94(m, 4H) 1.29(d, J=7.0Hz, 6H)

[0439] [실시예 63] 4-(4-벤조옥사졸-2-일-2-플루오로-페녹시)-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



[0440]

[0441] [단계 1] 4-벤조옥사졸-2-일-2-플루오로-페놀의 제조



[0442]

[0443] 2-아미노-페놀 (0.5g, 4.6mmol), 3-플루오로-4-하이드록시-벤조산(0.7g, 4.6mmol)과 붕산(37g, 0.6mmol)을 넣고 o-다이클로로벤젠을 넣은 후 180 oC에서 18시간 동안 환류 시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하고 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(0.71g, 69.3%)을 수득하였다.

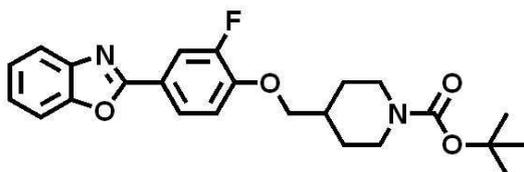
[0444] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub> drop) δ 9.99(s, 1H) 7.84-7.01, 7H)

[0445] [단계 2] 4-(4-벤조옥사졸-2-일-2-플루오로-페녹시)-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

[0446] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.22mmol)과 4-메탄설폰일옥시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(73.1mg, 0.26mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(90mg, 0.65mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(56.5mg 62.8%)을 수득하였다.

[0447] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00-7.08(m, 7H) 4.64-4.57(m, 1H) 3.78-3.69(m, 2H) 3.42-3.34(m, 2H) 2.00-1.93(m, 2H) 1.88-1.80(m, 2H) 1.47(s, 9H)

[0448] [실시예 64] 4-(4-벤조옥사졸-2-일-2-플루오로-페녹시메틸)-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



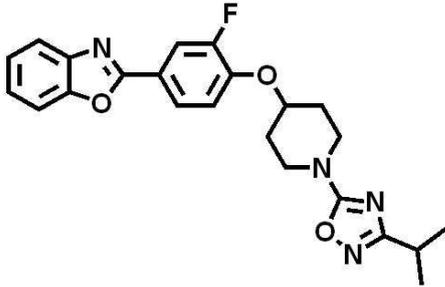
[0449]

[0450] 상기 실시예 63 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.22mmol)과 4-메탄설폰일옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(76.3mg, 0.26mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(90mg, 0.65mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하

여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(79.8mg 85.8%)을 수득하였다.

[0451]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00-7.03(m, 7H) 4.20-4.16(m, 2H) 3.95(d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H) 2.81-2.72(m, 2H) 2.10-1.95(m, 1H) 1.93-1.85(m, 2H) 1.47(s, 9H) 1.33-1.27(m, 2H)

[0452] [실시예 65] 2-(3-플루오로-4-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일)-피페리딘-4-일옥시]-페닐)-벤조옥사졸의 제조

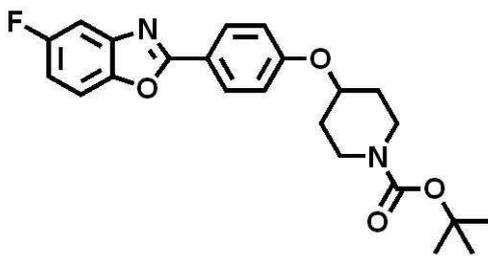


[0453]

[0454] 상기 실시예 63 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.22mmol)과 메탄설폰산 1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일)-피페리딘-4-일 에스터(75.2mg, 0.26mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(90mg, 0.65mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(61.2mg 66.5%)을 수득하였다.

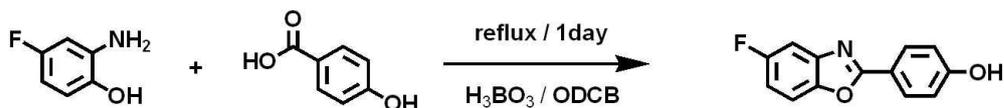
[0455]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02-7.10(m, 7H) 4.73-4.69(m, 1H) 3.90-3.81(m, 2H) 3.72-3.64(m, 2H) 2.94-2.85(m, 1H) 2.11-1.97(m, 4H) 1.29(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 6H)

[0456] [실시예 66] 4-[4-(5-플루오로-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



[0457]

[0458] [단계 1] 4-(5-플루오로-벤조옥사졸-2-일)페놀의 제조



[0459]

[0460] 2-아미노-4-플루오로-페놀 (1g 7.9mmol), 4-하이드록시-벤조산(12g, 7.9mmol)과 붕산(63.2 g, 1mmol)을 넣고 o-다이클로로벤젠을 넣은 후 180 oC에서 18시간 동안 환류 시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 여과한 후 노말 헥산으로 씻은 후 감압 건조하고 추가 정제하지 않았으며 표제화합물(1.0g 57.1%)을 수득하였다.

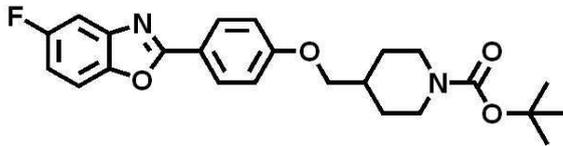
[0461]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$  drop)  $\delta$  9.59(s, 1H) 8.21-6.86(m, 7H)

[0462] [단계 2] 4-[4-(5-플루오로-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

[0463] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.22mmol)과 4-메탄설폰일옥시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(67mg, 0.24mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(90mg, 0.65mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80°C에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(43.4mg 48.3%)을 수득하였다.

[0464]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27-7.01(m, 7H) 4.62-4.57(m, 1H) 3.75-3.67(m, 2H) 3.42-3.34(m, 2H) 2.00-1.93(m, 2H) 1.85-1.77(m, 2H) 1.47(s, 9H)

[0465] [실시예 67] 4-[4-(5-플루오로-벤조옥사졸-2-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

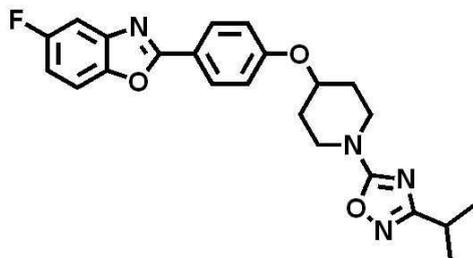


[0466]

[0467] 상기 실시예 66 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.22mmol)과 4-메탄설폰일옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(70mg, 0.24mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(90mg, 0.65mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80°C에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(81mg 87.1%)을 수득하였다.

[0468]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17-6.99(m, 7H) 4.19-4.16(m, 2H) 3.89(d, J=6.3Hz, 2H) 2.80-2.72(m, 2H) 2.04-1.95(m, 1H) 1.86-1.82(m, 2H) 1.47(s, 9H) 1.32-1.25(m, 2H)

[0469] [실시예 68] 5-플루오로-2-(4-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일)-피페리딘-4-일옥시]-페닐)-벤조옥사졸의 제조



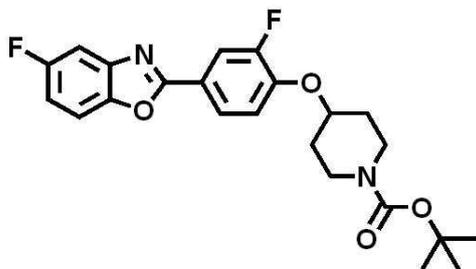
[0470]

[0471] 상기 실시예 66 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.22mmol)과 메탄설폰산 1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일)-피페리딘-4-일 에스터(69.4mg, 0.24mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(90mg, 0.65mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80°C에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제

하여 표제화합물(51mg 55.4%)을 수득하였다.

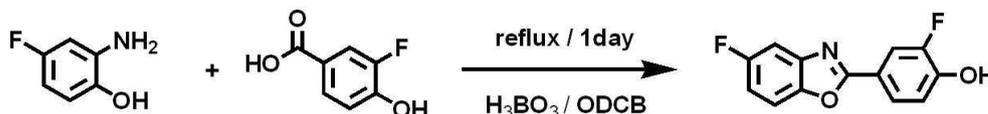
[0472]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19-7.02(m, 7H) 4.72-4.68(m, 1H) 3.87-3.79(m, 2H) 3.71-3.63(m, 2H) 2.94-2.85(m, 1H) 2.09-1.94(m, 4H) 1.29(d, J=6.7Hz, 6H)

[0473] [실시예 69] 4-[2-플루오로-4-(5-플루오로-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



[0474]

[0475] [단계 1] 2-플루오로-4-(5-플루오로-벤조옥사졸-2-일)-페놀의 제조



[0476]

[0477] 2-아미노-4-플루오로-페놀 (1g 7.9mmol), 3-플루오로-4-하이드록시-벤조산(1.1g, 7.9mmol)과 붕산(63.2 g, 1mmol)을 넣고 o-다이클로로벤젠을 넣은 후 180 oC에서 18시간 동안 환류 시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 여과한 후 노말 헥산으로 씻은 후 감압 건조하고 추가 정제하지 않았으며 표제화합물(1.8g 92.5%)을 수득하였다.

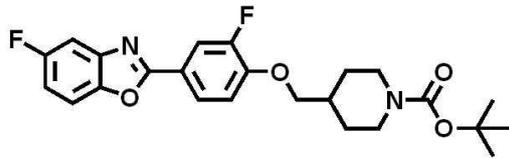
[0478]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$  drop)  $\delta$  9.66(s, 1H) 7.86-6.95(m, 6H)

[0479] [단계 2] 4-[2-플루오로-4-(5-플루오로-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

[0480] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.2mmol)과 4-메탄설포닐옥시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(61.5mg, 0.22mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(84mg, 0.61mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80°C에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(37.9mg 43.6%)을 수득하였다.

[0481]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97-7.03(m, 6H) 4.63-4.59(m, 1H) 3.77-3.67(m, 2H) 3.43-3.34(m, 2H) 2.00-1.93(m, 2H) 1.88-1.80(m, 2H) 1.47(s, 9H)

[0482] [실시예 70] 4-[2-플루오로-4-(5-플루오로-벤조옥사졸-2-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



[0483]

[0484]

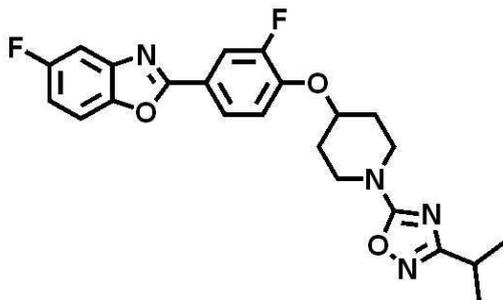
상기 실시예 69 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.2mmol)과 4-메탄설폰일옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(64.5mg, 0.22mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(84mg, 0.61mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(52mg 57.9%)을 수득하였다.

[0485]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97-7.03(m, 6H) 4.19-4.16(m, 2H) 3.95(d, J=6.4Hz, 2H) 2.81-2.72(m, 2H) 2.09-2.00(m, 1H) 1.89-1.85(m, 2H) 1.47(s, 9H) 1.33-1.27(m, 2H)

[0486]

[실시예 71] 5-플루오로-2-{3-플루오로-4-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-4-일옥시]-페닐}벤조옥사졸의 제조



[0487]

[0488]

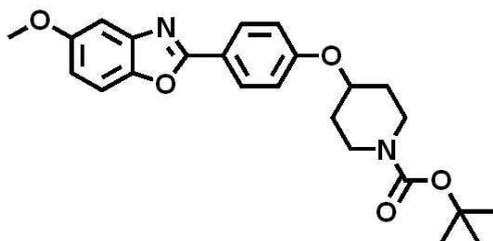
상기 실시예 69 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.2mmol)과 메탄설폰산 1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-4-일 에스터(63.7mg, 0.22mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(84mg, 0.61mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(30.3mg 34.1%)을 수득하였다.

[0489]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99-7.07(m, 6H) 4.73-4.69(m, 1H) 3.89-3.81(m, 2H) 3.72-3.64(m, 2H) 2.94-2.85(m, 1H) 2.11-1.97(m, 4H) 1.29(d, J=6.9Hz, 6H)

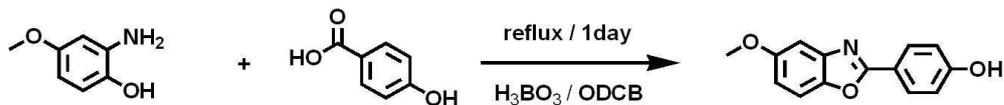
[0490]

[실시예 72] 4-[4-(5-메톡시-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



[0491]

[0492] [단계 1] 4-(5-메톡시-벤조옥사졸-2-일)-페놀의 제조



[0493]

[0494] 2-아미노-4-메톡시-페놀 (1g 7.2mmol), 4-하이드록시-벤조산(1g, 7.2mmol)과 붕산(58mg, 0.93mmol)을 넣고 o-다이클로로벤젠을 넣은 후 180 oC에서 18시간 동안 환류 시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 여과한 후 노말 헥산으로 씻은 후 감압 건조하고 추가 정제하지 않았으며 표제화합물(0.85g 49%)을 수득하였다.

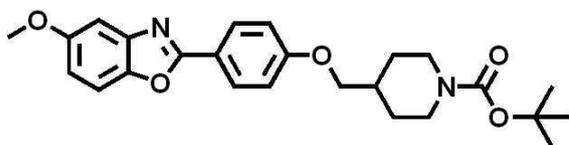
[0495]  $^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3/DMSO-d_6$  drop)  $\delta$  9.45(s, 1H) 7.92-6.72(m, 7H) 3.71(s, 3H)

[0496] [단계 2] 4-[4-(5-메톡시-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

[0497] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.21mmol)과 4-메탄설포닐옥시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(63.7mg, 0.23mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(86mg, 0.62mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80°C에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(20.2mg 23%)을 수득하였다.

[0498]  $^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.16-6.89(m, 7H) 4.60-4.56(m, 1H) 3.86(s, 3H) 3.72-3.67(m, 2H) 3.42-3.33(m, 2H) 1.99-1.92(m, 2H) 1.84-1.76(m, 2H) 1.47(s, 9H)

[0499] [실시예 73] 4-[4-(5-메톡시-벤조옥사졸-2-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카복실산 터셔리-부틸에스터의 제조

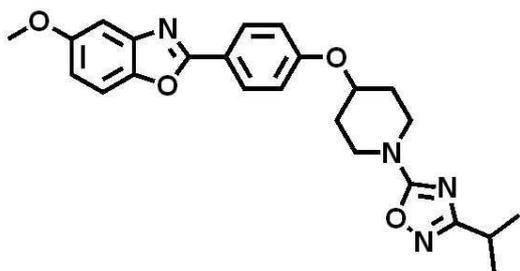


[0500]

[0501] 상기 실시예 72 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.21mmol)과 4-메탄설포닐옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(67mg, 0.23mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(86mg, 0.62mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80°C에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(74.5mg 82.1%)을 수득하였다.

[0502]  $^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.16-6.88(m, 7H) 4.18-4.15(m, 2H) 3.89-3.80(m, 2H) 3.86(s, 3H) 2.80-2.72(m, 2H) 2.07-1.98(m, 1H) 1.86-1.82(m, 2H) 1.47(s, 9H) 1.36-1.25(m, 9H)

[0503] [실시예 74] 2-{4-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다이아졸-5-일)-피페리딘-4-일옥시]-페닐}-5-메톡시-벤조옥사졸의 제조

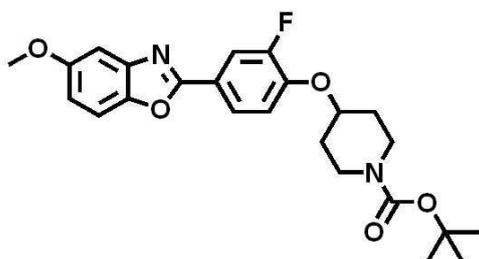


[0504]

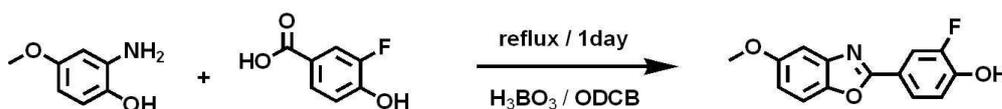
[0505] 상기 실시예 72 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.21mmol)과 메탄설폰산 1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다이아졸-5-일)-피페리딘-4-일 에스터(66mg, 0.23mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨 (86mg, 0.62mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(31.8mg 35.4%)을 수득하였다.

[0506] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18-6.89(m, 7H) 4.71-4.67(m, 1H) 3.86(s, 3H) 3.84-3.71(m, 2H) 3.69-3.63(m, 2H) 2.94-2.85(m, 1H) 2.11-1.91(m, 4H) 1.29(d, J=6.7Hz, 6H)

[0507] [실시예 75] 4-[2-플루오로-4-(5-메톡시-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



[0508] [단계 1] 2-플루오로-4-(5-메톡시-벤조옥사졸-2-일)-페놀의 제조



[0510] 2-아미노-4-메톡시-페놀 (1g 7.2mmol), 3-플루오로-4-하이드록시-벤조산(1.1g, 7.2mmol)과 붕산(58mg, 0.93mmol)을 넣고 o-다이클로로벤젠을 넣은 후 180 oC에서 18시간 동안 환류 시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 여과한 후 노말 헥산으로 씻은 후 감압 건조하고 추가 정제하지 않았으며 표제화합물(1.1g 60.6%)을 수득하였다.

[0512] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub> drop) δ 9.74(s, 1H) 7.79-6.81(m, 6H) 3.77(s, 3H)

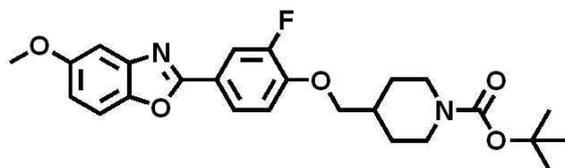
[0513] [단계 2] 4-[2-플루오로-4-(5-메톡시-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

[0514] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.19mmol)과 4-메탄설폰일옥시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터 (59.3mg, 0.21mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(80mg, 0.58mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(22.3mg

26.1%)을 수득하였다.

[0515]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96-6.91(m, 6H) 4.67-4.58(m, 1H) 3.86(s, 3H) 3.77-3.69(m, 2H) 3.42-3.33(m, 2H) 1.99-1.92(m, 2H) 1.88-1.79(m, 2H) 1.47(s, 9H)

[0516] [실시예 76] 4-[2-플루오로-4-(5-메톡시-벤조옥사졸-2-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

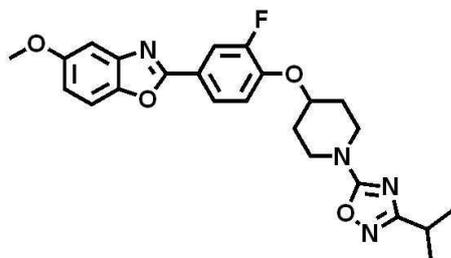


[0517]

[0518] 상기 실시예 75 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.19mmol)과 4-메탄설포닐옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(62.2mg, 0.21mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산포타슘(80mg, 0.58mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80°C에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(64.4mg 73.1%)을 수득하였다.

[0519]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95-6.91(m, 6H) 4.25-4.10(m, 2H) 3.94(d, J=6.4Hz, 2H) 3.86(s, 3H) 2.80-2.72(m, 2H) 2.10-2.00(m, 1H) 1.88-1.84(m, 2H) 1.46(s, 3H) 1.32-1.25(m, 2H)

[0520] [실시예 77] 2-{3-플루오로-4-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일)-피페리딘-4-일옥시]-페닐}-5-메톡시-벤조옥사졸의 제조

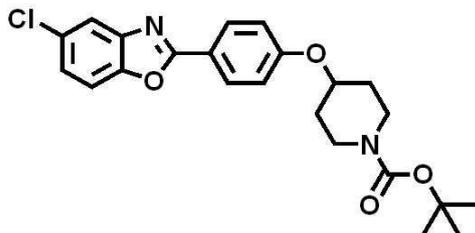


[0521]

[0522] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.19mmol)과 메탄설포산 1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일)-피페리딘-4-일 에스터(61.3mg, 0.21mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(80mg, 0.58mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80°C에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(69.8mg 79.9%)을 수득하였다.

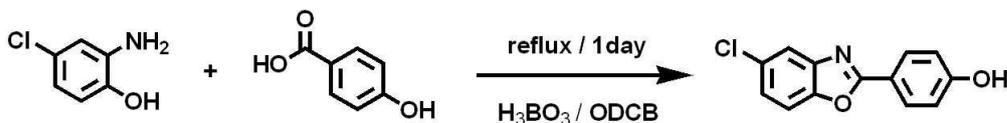
[0523]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97-6.92(m, 6H) 4.71-4.68(m, 1H) 3.89-3.71(m, 2H) 3.87(s, 3H) 3.71-3.63(m, 2H) 2.92-2.87(m, 1H) 2.07-1.99(m, 4H)

[0524] [실시예 78] 4-[4-(5-클로로-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



[0525]

[0526] [단계 1] 4-(5-클로로-벤조옥사졸-2-일)-페놀의 제조



[0527]

[0528] 2-아미노-4-클로로-페놀(1g 7mmol), 4-하이드록시-벤조산(0.96g, 7mmol)과 붕산(56.3mg, 0.91mmol)을 넣고 o-다이클로로벤젠을 넣은 후 180 oC에서 18시간 동안 환류 시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하고 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(0.52g 30.2%)을 수득하였다.

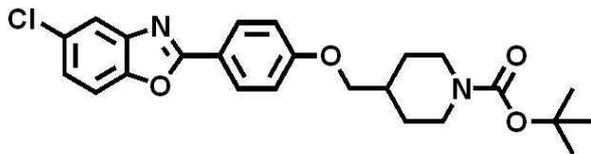
[0529] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.41(s, 1H) 8.04-6.95(m, 7H)

[0530] [단계 2] 4-[4-(5-클로로-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

[0531] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.2mmol)과 4-메탄설포닐옥시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(62.4mg, 0.22mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(84.3mg, 0.61mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(27.7mg 31.9%)을 수득하였다.

[0532] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17-7.01(m, 7H) 4.62-4.57(m, 1H) 3.75-3.67(m, 2H) 3.42-3.32(m, 2H) 2.00-1.93(m, 2H) 1.82-1.77(m, 2H) 1.47(s, 9H)

[0533] [실시예 79] 4-[4-(5-클로로-벤조옥사졸-2-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

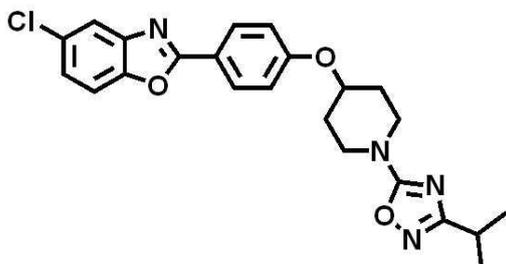


[0534]

[0535] 상기 실시예 78 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.2mmol)과 4-메탄설포닐옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(65.5mg, 0.22mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(84.3mg, 0.61mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(68.9mg 76.8%)을 수득하였다.

[0536]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17-6.99(m, 7H) 4.19-4.16(m, 2H) 3.89(d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H) 2.80-2.72(m, 2H) 2.10-1.95(m, 1H) 1.47(s, 9H) 1.32-1.25(m, 2H)

[0537] [실시예 80] 5-클로로-2-(4-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일)-피페리딘-4-일옥시]-페닐)-벤조옥사졸의 제조

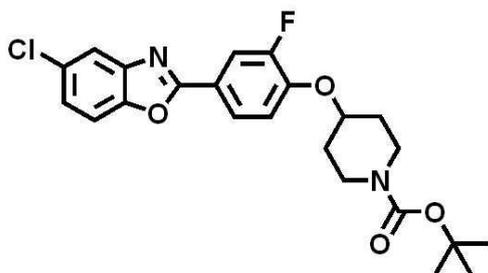


[0538]

[0539] 상기 실시예 78 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.2mmol)과 메탄설폰산 1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일)-피페리딘-4-일 에스터(64.6mg, 0.22mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(84.3mg, 0.61mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80°C에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(45.1mg 50.7%)을 수득하였다.

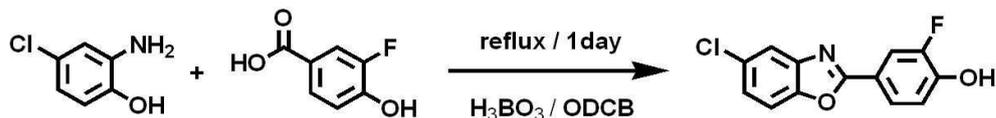
[0540]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19-7.02(m, 7H) 4.72-4.67(m, 1H) 3.87-3.78(m, 2H) 3.71-3.63(m, 2H) 2.94-2.85(m, 1H) 2.12-1.92(m, 4H) 1.29(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 6H)

[0541] [실시예 81] 4-[4-(5-클로로-벤조옥사졸-2-일)-2-플루오로-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



[0542]

[0543] [단계 1] 4-(5-클로로-벤조옥사졸-2-일)-2-플루오로-페놀의 제조



[0544]

[0545] 2-아미노-4-클로로-페놀(1g 7mmol) 3-플루오로-4-하이드록시-벤조산(1.1g, 7mmol)과 붕산(56.3mg, 0.91mmol)을 넣고 o-다이클로로벤젠을 넣은 후 180 oC에서 18시간 동안 환류 시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 여과한 후 노말 헥산으로 씻은 후 감압 건조하고 추가 정제하지 않았으며 표제화합물(1.4g 73.7%)을 수득하였다.

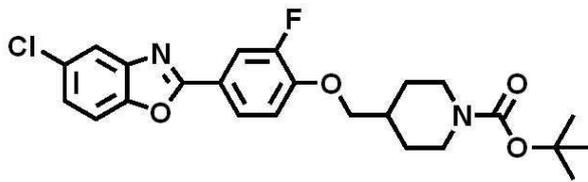
[0546]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$  drop)  $\delta$  9.85(s, 1H) 7.72-6.88(m, 6H)

[0547] [단계 2] 4-[4-(5-클로로-벤조옥사졸-2-일)-2-플루오로-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

[0548] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.19mmol)과 4-메탄설폰일옥시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(58.6mg, 0.21mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(78.7mg, 0.57mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(40.3mg 47.5%)을 수득하였다.

[0549] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.96-7.07(m, 6H) 4.63-4.59(m, 1H) 3.77-3.69(m, 2H) 3.42-3.34(m, 2H) 1.99-1.93(m, 2H) 1.86-1.82(m, 2H) 1.47(s, 3H)

[0550] [실시에 82] 4-[4-(5-클로로-벤조옥사졸-2-일)-2-플루오로-페녹시메틸]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

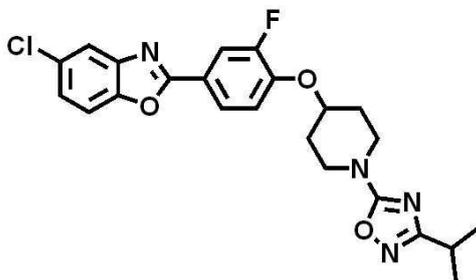


[0551]

[0552] 상기 실시에 81 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.19mmol)과 4-메탄설폰일옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(61.6mg, 0.21mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(78.7mg, 0.57mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(63.4mg 72.5%)을 수득하였다.

[0553] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97-7.02(m, 6H) 4.19-4.15(m, 2H) 3.94(d, J=3.4Hz, 2H) 2.81-2.71(m, 2H) 2.09-2.00(m, 1H) 1.88-1.84(m, 2H) 1.46(s, 9H) 1.35-1.30(m, 2H)

[0554] [실시에 83] 5-클로로-2-{3-플루오로-4-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일)-피페리딘-4-일옥시]-페닐}-벤조옥사졸의 제조

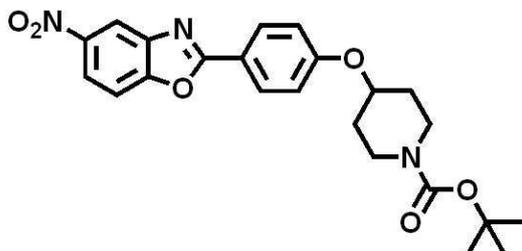


[0555]

[0556] 상기 실시에 81 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.19mmol)과 메탄설폰산 1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일)-피페리딘-4-일 에스터(60.8mg, 0.21mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(78.7mg, 0.57mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(38.7mg 44.7%)을 수득하였다.

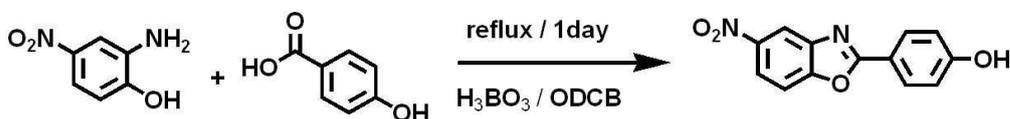
[0557] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98-7.09(m, 6H) 4.78-4.69(m, 1H) 3.89-3.80(m, 2H) 3.72-3.64(m, 2H) 2.94-2.85(m, 1H) 2.08-1.99(m, 4H) 1.29(d, J=6.9Hz, 6H)

[0558] [실시예 84] 4-[4-(5-나이트로-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



[0559]

[0560] [단계 1] 4-(5-나이트로-벤조옥사졸-2-일)-페놀의 제조



[0561]

[0562] 2-아미노-4-나이트로-페놀 (31g, 6.5mmol), 4-하이드록시-벤조산(0.9g, 6.5mmol)과 붕산(52mg, 0.84mmol)을 넣고 o-다이클로로벤젠을 넣은 후 180 oC에서 18시간 동안 환류 시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하고 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(0.67g 40.3%)을 수득하였다.

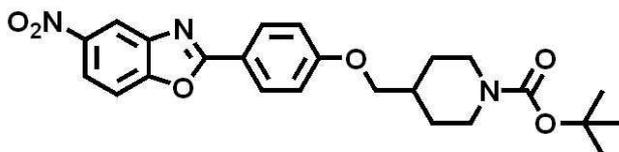
[0563] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.50(s, 1H) 8.66-6.93(m, 7H)

[0564] [단계 2] 4-[4-(5-나이트로-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

[0565] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.2mmol)과 4-메탄설폰일옥시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(60.8mg, 0.22mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(80.8mg, 0.59mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(32mg, 37.3%)을 수득하였다.

[0566] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60-7.04(m, 7H) 4.64-4.58(m, 1H) 3.76-3.68(m, 2H) 3.43-3.35(m, 2H) 2.01-1.93(m, 2H) 1.84-1.78(m, 2H) 1.48(s, 9H)

[0567] [실시예 85] 4-[4-(5-나이트로-벤조옥사졸-2-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



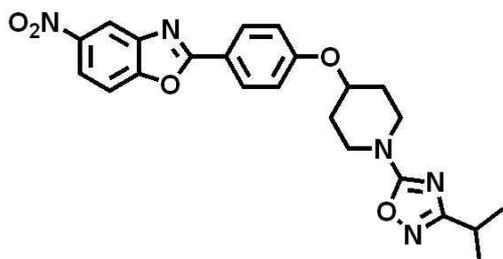
[0568]

[0569] 상기 실시예 84 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.2mmol)과 4-메탄설폰일옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸

에스터(64.5mg, 0.22mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(80.8mg, 0.59mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(17mg, 19.2%)을 수득하였다.

[0570] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60-7.02(m, 7H) 4.20-4.16(m, 2H) 3.91(d, J=6.3Hz, 2H) 2.81-2.73(m, 2H) 2.03-1.99(m, 1H) 1.87-1.83(m, 2H) 1.47(s, 9H) 1.33-1.28(m, 2H)

[0571] [실시예 86] 2-(4-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-4-일옥시]-페닐)-5-나이트로-벤조옥사졸의 제조

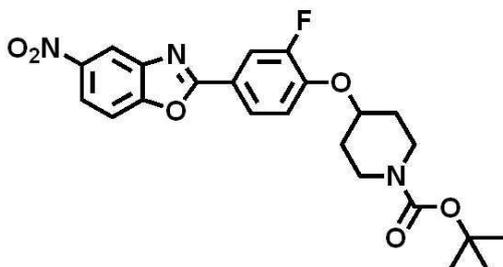


[0572]

[0573] 상기 실시예 84 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.2mmol)과 메탄설폰산 1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-4-일 에스터(63.7mg, 0.22mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드(5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(80.8mg, 0.59mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(27.7mg, 31.7%)을 수득하였다.

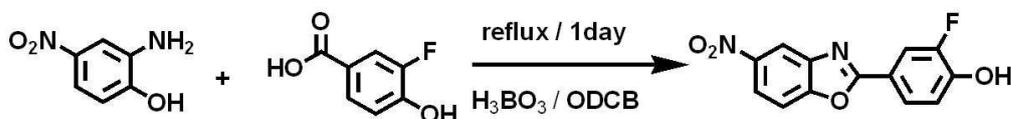
[0574] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61-7.06(m, 7H) 4.74-4.70(m, 1H) 3.88-3.79(m, 2H) 3.72-3.64(m, 2H) 2.92-2.88(m, 1H) 2.09-1.95(m, 4H) 1.29(d, J=7.0Hz, 6H)

[0575] [실시예 87] 4-[2-플루오로-4-(5-나이트로-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조



[0576]

[0577] [단계 1] 2-플루오로-4-(5-나이트로-벤조옥사졸-2-일)-페놀의 제조



[0578]

[0579] 2-아미노-4-나이트로-페놀 (1g, 6.5mmol), 3-플루오로-4-하이드록시-벤조산(1.0g, 6.5mmol)과 붕산(52mg,

0.84mmol)을 넣고 o-다이클로로벤젠을 넣은 후 180 oC에서 18시간 동안 환류 시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하고 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(1.1g 61.8%)을 수득하였다.

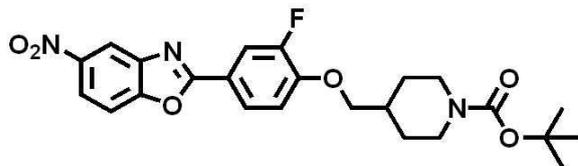
[0580] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.50(s, 1H) 8.59-7.15(m, 6H)

[0581] [단계 2] 4-[2-플루오로-4-(5-나이트로-벤조옥사졸-2-일)-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

[0582] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.18mmol)과 4-메탄설폰일옥시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(55.9mg, 0.22mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(75.5mg, 0.55mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(30.4mg, 36.5%)을 수득하였다.

[0583] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62-7.10(m, 6H) 4.67-4.62(m, 1H) 3.77-3.69(m, 2H) 3.44-3.36(m, 2H) 2.02-1.95(m, 2H) 1.90-1.81(m, 2H) 1.48(s, 9H)

[0584] [실시예 88] 4-[2-플루오로-4-(5-나이트로-벤조옥사졸-2-일)-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터의 제조

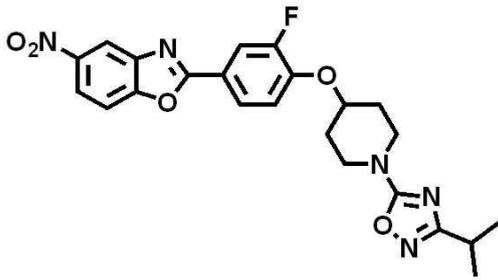


[0585]

[0586] 상기 실시예 87 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.18mmol)과 4-메탄설폰일옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(58.7mg, 0.22mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(75.5mg, 0.55mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(64.7mg, 75.4%)을 수득하였다.

[0587] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61-7.06(m, 6H) 4.20-4.17(m, 2H) 3.97(d, J=6.2Hz, 2H) 2.82-2.73(m, 2H) 2.07-2.04(m, 2H) 1.89-1.85(m, 2H) 1.47(s, 9H) 1.38-1.29(m, 2H)

[0588] [실시예 89] 2-{3-플루오로-4-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다이아졸-5-일)-피페리딘-4-일옥시]-페닐}-5-나이트로-벤조옥사졸의 제조



[0589]

[0590]

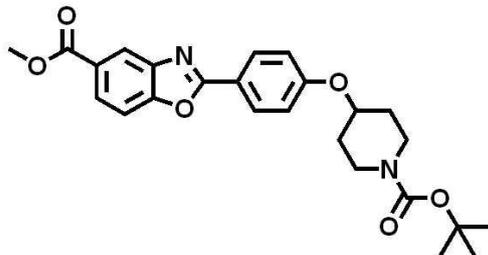
상기 실시예 87 단계 1에서 제조한 화합물(50mg, 0.18mmol)과 메탄설폰산 1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-4-일 에스터(57.9mg, 0.22mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드(5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(75.5mg, 0.55mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(26.6mg, 31.3%)을 수득하였다.

[0591]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62-7.13(m, 6H) 4.80-4.70(m, 1H) 3.90-3.81(m, 2H) 3.73-3.65(m, 2H) 2.92-2.85(m, 1H) 2.08-2.03(m, 4H) 1.29(d, J=6.9Hz, 6H)

[0592]

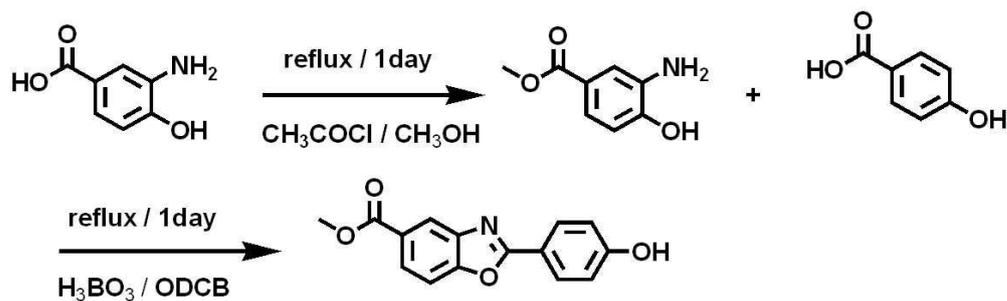
[실시예 90] 2-[4-(1-t-부톡시카보닐-피페리딘-4-일옥시)-페닐]-벤조옥사졸-5-카복실산 메틸에스터의 제조



[0593]

[0594]

[단계 1] 3-아미노-4-하이드록시-벤조산 메틸에스터의 제조



[0595]

[0596]

3-아미노-4-하이드록시-벤조산(3g 19.6mmol)을 메탄올 (50ml) 가하고 0 oC로 냉각한 후 아세틸클로라이드 (4.6g, 58.8mmol)을 천천히 가한다. 반응혼합물을 4시간 동안 환류 시킨다음 실온으로 식히고 용매를 감압증발한후 물에 녹인 후 1N 수산화 나트륨 용액으로 중화 한후 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하고 추가 정제하지 않았으며 표제화합물(3.1g 93.1%)을 수득하였다.

[0597]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-6.74(m, 3H) 3.86(s, 3H)

[0598] [단계 2] 2-(4-하이드록시-페닐)-벤조옥사졸-5-카복실산 메틸에스터의 제조

[0599] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(1.5g, 9mmol)과 4-하이드록시-벤조산(1.2g, 9mmol)과 붕산(72.1mg, 1.2mmol)을 넣고 o-다이클로로벤젠을 넣은 후 180 oC에서 18시간 동안 환류 시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 여과한 후 노말 헥산으로 씻은 후 감압 건조하고 추가 정제하지 않았으며 표제화합물(1g 41.3%)을 수득하였다.

[0600] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.40(bs, 1H) 8.23-6.96(m, 7H) 3.85(s, 3H)

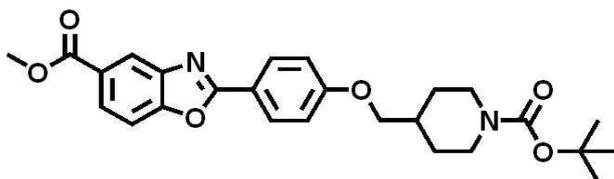
[0601]

[0602] [단계 3] 2-[4-(1-t-부톡시카보닐-피페리딘-4-일옥시)-페닐]-벤조옥사졸-5-카복실산 메틸에스터의 제조

[0603] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(0.12g, 0.45mmol)과 4-메탄설폰일옥시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(0.14g, 0.5mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(0.19g, 1.4mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(62mg, 30.4%)을 수득하였다.

[0604] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.42-7.02(m, 7H) 4.62-4.58(m, 1H) 3.96(s, 3H) 3.76-3.67(m, 2H) 3.43-3.34(m, 2H) 2.00-1.93(m, 2H) 1.83-1.82(m, 2H) 1.47(s, 9H)

[0605] [실시예 91] 2-[4-(1-t-부톡시카보닐-피페리딘-4-일메톡시)-페닐]-벤조옥사졸-5-카복실산 메틸에스터의 제조

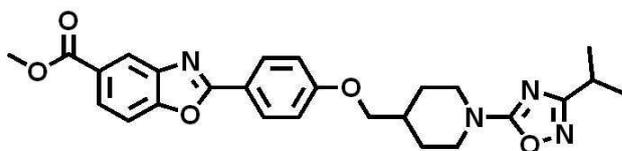


[0606]

[0607] 상기 실시예 90 단계 1에서 제조한 화합물(0.12g, 0.45mmol)과 4-메탄설폰일옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스터(0.15g, 0.5mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(0.19g, 1.4mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(0.18g, 83.2%)을 수득하였다.

[0608] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.42-7.00(m, 7H) 4.20-4.16(m, 2H) 3.96(s, 3H) 3.89(d, J=6.4Hz, 2H) 2.81-2.74(m, 2H) 2.04-1.96(m, 1H) 1.87-1.82(m, 2H) 1.47(s, 9H) 1.33-1.25(m, 2H)

[0609] [실시예 92] 2-{4-[1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다이아졸-5-일)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐}-벤조옥사졸-5-카복실산 메틸에스터의 제조



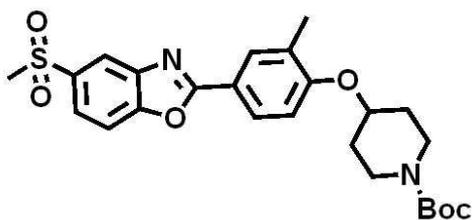
[0610]

[0611] 상기 실시예 90 단계 1에서 제조한 화합물(0.12g, 0.45mmol)과 메탄설폰산 1-(3-아이소프로필-[1,2,4]옥사다이아졸-5-일)-피페리딘-4-일 에스터(0.14g, 0.5mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼

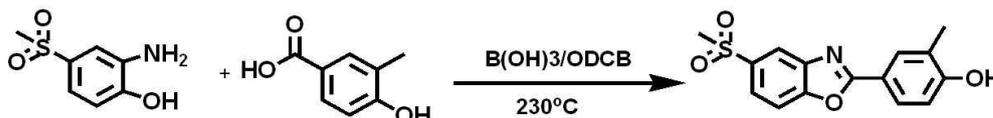
를(0.19g, 1.4mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간동안 80℃에서 반응시키고 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(0.17g, 79.3%)을 수득하였다.

[0612] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.42-7.01(m, 7H) 4.25-4.20(m, 2H) 3.96(s, 3H) 3.93(d, J=6.3Hz, 2H) 3.16-3.07(m, 2H) 2.94-2.85(m, 1H) 2.10-2.08(m, 1H) 1.99-1.95(m, 2H) 1.55-1.45(m, 2H) 1.29(d, J=6.9Hz, 6H)

[0613] [실시예 93] 4-[4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-2-메틸-페닐옥시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터의 제조



[0614] [단계 1] 4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-2-메틸-페놀의 제조



[0616] 2-아미노-4-메탄설폰일-페놀 (1.0 g, 5.34 mmol), 4-하이드록시-3-메틸-벤조산(0.81 g, 5.34 mmol)과 붕산 (0.42 g, 6.94 mmol)을 넣고 o-다이클로로벤젠을 첨가한 후 180 oC에서 18시간동안 환류시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하고 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(1.40 g, 70 %)을 수득하였다.

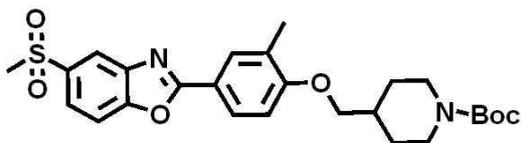
[0618] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, acetone) : 8.25-6.90 (m, 6H) 3.22 (s, 3H) 2.34 (s, 3H)

[0619] [단계 2] 4[4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-2-메틸-페닐옥시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터의 제조

[0620] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(0.2 g, 0.65 mmol)과 4-메탄설폰일옥시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터를 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml)에 녹인 후, 여기에 수산화나트륨 (62 mg, 2.58 mmol)첨가하였다. 결과로 제조된 반응혼합물을 12시간동안 70 oC에서 반응시키고 실온으로 식힌 후, 1N 염산으로 산처리하였다. 산 처리된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(110 mg, 35 %)을 수득하였다.

[0621] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, acetone) : 8.27-7.26 (m, 6H) 4.89-4.82 (m, 1H) 3.77-3.69 (m, 2H) 3.69-3.42 (m, 2H) 2.88 (s, 3H) 2.36 (s, 3H) 2.10-1.69 (m, 4H) 1.47 (s, 9H)

[0622] [실시예 94] 4-[4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-2-메틸-페닐옥시메틸]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터의 제조



[0623]

[0624]

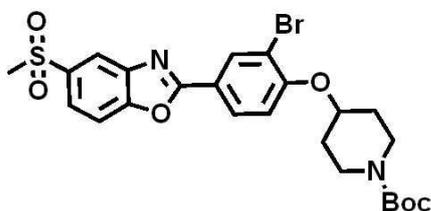
4-(5-메탄설펀일-벤조옥사졸-2-일)-2-메틸-페놀과 4-메탄설펀옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 테트라-부틸 에스터를 이용하여 상기 실시예 1의 단계 2의 방법에 따라 표제화합물 (39 mg, 30%)을 수득하였다.

[0625]

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, acetone) : 8.26-7.06 (m, 6H) 4.12-4.10 (m, 2H) 4.06 (d, 2H, J=5.85 Hz) 3.21 (s, 3H) 3.10 (s, 3H) 1.95-1.72 (m, 4H) 1.46 (s, 9H)

[0626]

[실시예 95] 4-[2-브로모-4-(5-메탄설펀일-벤조옥사졸-2-일)-2-메틸-페닐옥시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터의 제조



[0627]

[0628]

[단계 1] 2-브로모-4-(5-메탄설펀일-벤조옥사졸-2-일)-페놀의 제조

[0629]

3-브로모-4-하이드록시-벤조산 (1g, 5.34 mmol)를 이용하여 상기 실시예 1의 단계 1의 방법에 따라 표제화합물(0.8 g, 42%)을 수득하였다.

[0630]

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.31-7.94 (m, 6H) 3.22 (s, 3H)

[0631]

[단계 2] 4-[2-브로모-4-(5-메탄설펀일-벤조옥사졸-2-일)-2-메틸-페닐옥시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터의 제조

[0632]

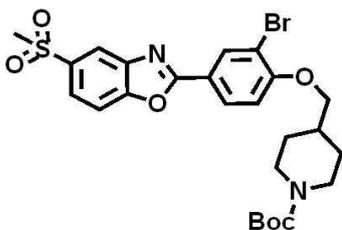
2-브로모-4-(5-메탄설펀일-벤조옥사졸-2-일)-2-페놀과 4-메탄설펀옥시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터를 이용하여 상기 실시예 1의 단계 2의 방법에 따라 표제화합물 (20 mg, 30%)을 수득하였다.

[0633]

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, acetone) : 8.32-7.26 (m, 6H) 4.89-4.80 (m, 1H) 3.77-3.69 (m, 2H) 3.69-3.42 (m, 2H) 2.36 (s, 3H) 2.10-1.69 (m, 4H) 1.47 (s, 9H)

[0634]

[실시예 96] 4[2-브로모-4-(5-메탄설펀일-벤조옥사졸-2-일)-2-페닐옥시메틸]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터의 제조



[0635]

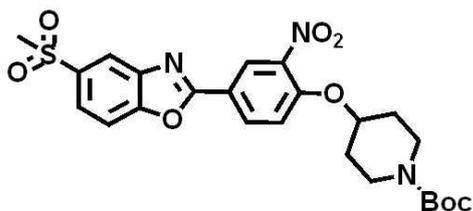
[0636]

2-브로모-4-(5-메탄설펀일-벤조옥사졸-2-일)-2-페놀과 4-메탄설펀옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터

터블 이용하여 상기 실시예 1의 단계 2의 방법에 따라 표제화합물 (18 mg , 15%)을 수득하였다.

[0637]  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, acetone) : 8.26-7.06 (m, 6H) 4.12-4.10 (m, 2H) 4.06 (d, 2H, J=5.85 Hz) 2.80 (s, 3H) 1.95-1.72 (m, 4H) 1.46 (s, 9H)

[0638] [실시예 97] 4[4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-2-나이트로-페닐옥시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터의 제조



[0639]

[단계 1] 4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-2- 나이트로-페놀의 제조

[0641] 3-나이트로-4-하이드록시-벤조산 (1.2g, 5.34 mmol)를 이용하여 상기 실시예 1의 단계 1의 방법에 따라 표제화합물 (0.5 g, 23%)을 수득하였다.

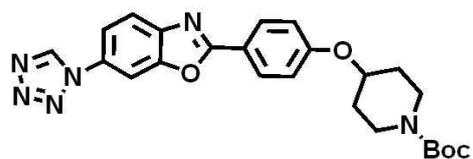
[0642]  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Acetone) : 8.57 -7.16 (m, 5H) 3.08 (s, 3H)

[0643] [단계 2] 4[4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-2-나이트로-페닐옥시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터의 제조

[0644] 4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일)-2- 나이트로-페놀과 4-메탄설폰옥시-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터를 이용하여 상기 실시예 1의 단계 2의 방법에 따라 표제화합물 (12 mg , 15%)을 수득하였다.

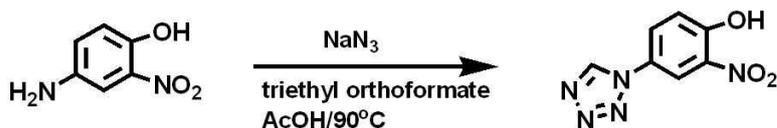
[0645] NMR (300 MHz, MeOH) : 8.53-7.06 (m, 6H) 3.98-3.90 (m, 2H) 2.75-2.51(m, 2H) 1.67-1.60 (m, 2H) 1.36 (s, 9) 1.20-1.11 (m, 2H)

[0646] [실시예 98] 4[4-(6-테트라졸-1-일-벤조옥사졸-2-일)-페놀]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터의 제조



[0647]

[단계 1] 2-나이트로-4-테트라졸-1-일-페놀의 제조

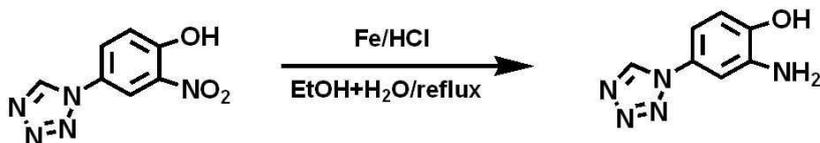


[0649]

[0650] 4-아미노-2-나이트로-페놀 (3.0 g, 19.46 mmol), 아자이드 나트륨( 1.39 g, 21.41 mmol)과 트리에틸 오르토 포름산 트리에틸(9.7 ml, 58.38mmol)을 넣고 아세트산을 첨가한 후 90 oC에서 4시간동안 환류시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 물을 첨가한 후 , 여과하고 걸정을 에탄올로 세척하고 건조하여 표제화합물(3.0 g, 75

%)을 수득하였다.

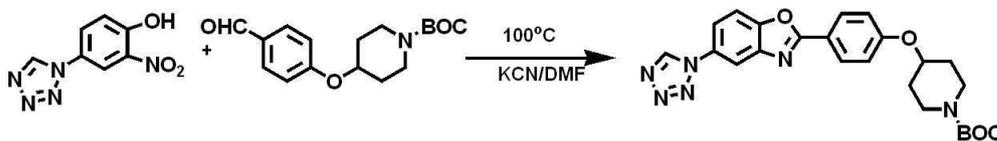
[0651] [단계 2] 2-아미노-4-(6-테트라졸-1-일)-페놀의 제조



[0652]

[0653] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(0.5 g, 2.41 mmol)과 철 (0.53 g, 9.64 mmol), 염산 0.1 ml에 에탄올과 물 혼합액(3 :1)을 첨가한다.. 결과로 제조된 반응혼합물을 12시간동안 환류시키고 반응물을 뜨거운 상태로 빨리 여과한다. 결정을 물로 세척하고 건조하여 표제화합물(0.3 g, 75 %)을 수득하였다.

[0654] [단계 3] 4-[4-(6-테트라졸-1-일-벤조옥사졸-2-일)-페놀]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터의 제조

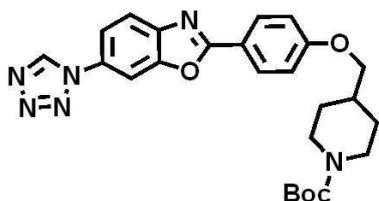


[0655]

[0656] 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (106 mg, 0.93 mmol), 4-(4-폼일-페녹시)-피페리딘-가-1-카복실산 t-부틸 에스터(WO2010/11675 , 280 mg, 0.93 mmol)와 시안화칼륨 (100mg, 1,65 mmol) 을 넣고 N,N-디메틸포름아마이드 (5 ml) 첨가한 후 70 oC에서 18시간동안 반응시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하고 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(70 mg, 18 %)을 수득하였다.

[0657] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOD) : 9.81 (s,1H) 8.23-7.01 (m, 7H) 4.73 (s, 1H) 3.71-3.68 (m, 2H) 3.39-3.30 (m, 2H) 1.76-1.73 (m, 4H) 1.49 (s, 9H)

[0658] [실시예 99] 4-[4-(6-테트라졸-1-일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터의 제조

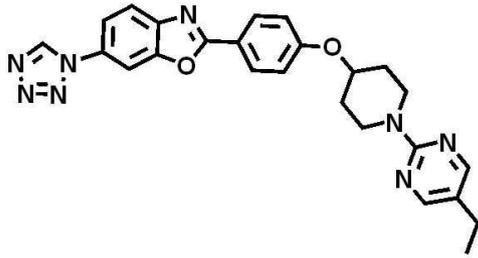


[0659]

[0660] 4-메탄설포옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(0.28g, 0.87 mmol)를 이용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 98에서와 동일한 방법으로 실시하여 표제화합물 (0.06 g, 15%)을 수득하였다.

[0661] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, acetone) : 9.81 (s,1H) 8.23-7.01 (m, 7H) 4.73 (s, 1H) 3.90 (s, 2H) 3.71-3.68 (m, 2H) 3.39-3.30 (m, 2H) 1.76-1.73 (m, 4H) 1.49 (s, 9H)

[0662] [실시예 100] 2-(4-[1-5-에틸-피리딘-2-일]-피페리딘-4-일옥시)-페닐}-6- 테트라졸-1-일-벤조옥사졸의 제조

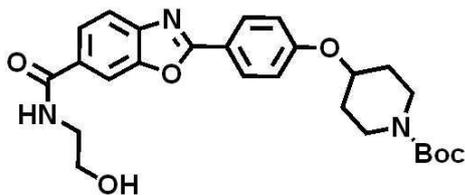


[0663]

[0664] 1-(5-에틸-피리딘-2-일)-피페리딘-4-올(0.13g, 0.41 mmol)을 이용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 6에서와 동일한 방법으로 실시하여 표제화합물 (0.03 g, 20%)을 수득하였다.

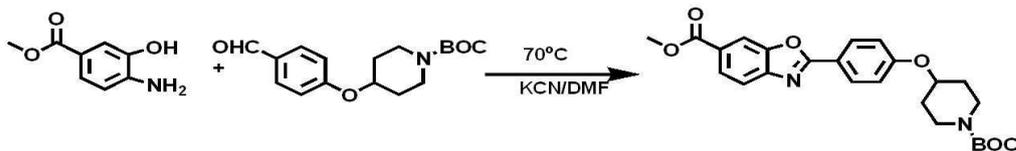
[0665] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, acetone) : 8.35-7.51 (m, 9H) 4.34-4.29 (m, 2H) 3.68-3.62 (m, 2H) 2.81-2.77 (m, 4H) 2.50 (q, 2H, J=7.53 Hz) 1.82-1.79 (m, 2H) 1.20 (t, 3H, J=7.53 Hz)

[0666] [실시예 101] 4-(4-[6-(2-하이드록시-에틸카바모일)-벤조옥사졸-2-일]-페녹시)-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터의 제조



[0667]

[0668] [단계 1] 2-[4-(1-t-부톡시카보닐-피페리딘-4-일옥시)-페닐]-벤조옥사졸-6-카복실산 메틸에스터의 제조

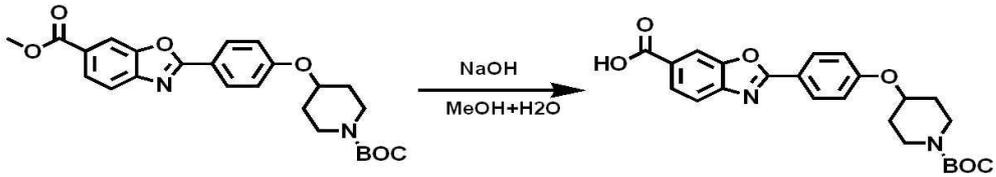


[0669]

[0670] 4-아미노-3-하이드록시-벤조산 메틸에스터 (207 mg, 1.63 mmol), 4-(4-폼일-페녹시)-피페리딘-가-1-카복실산 t-부틸 에스터(WO2010/11675 , 500 mg, 1.63 mmol)와 시안화칼륨 (210mg, 3.26 mmol) 을 넣고 N,N-디메틸포름아마이드 (10 ml) 첨가한 후 70 oC에서 18시간동안 반응시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하고 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(400 mg, 54.7 %)을 수득하였다.

[0671] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Acetone) : 8.35-7.16 (m, 7H) 4.70-4.65 (m, 2H) 3.78-3.73 (m, 2H) 3.89 (s, 3H) 2.16-1.74 (m, 4H) 1.49 (s, 9H )

[0672] [단계 2] 2-[4-(1-*t*-부톡시카보닐-피페리딘-4-일옥시)-페닐]-벤조옥사졸-6-카복실산의 제조

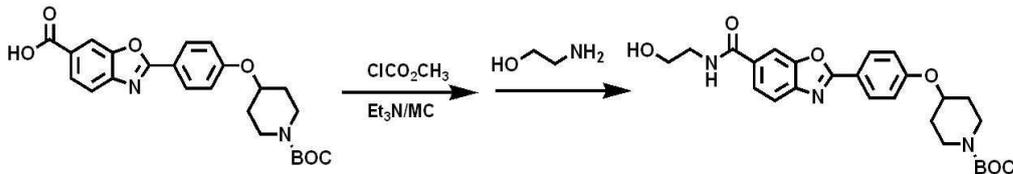


[0673]

[0674] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(0.35 g, 0.77 mmol)과 수산화나트륨 (0.06 g, 1.54 mmol) 에탄올과 물 혼합액(1:1)을 첨가하고 실온에서 5시간 반응시킨다. 1N 염산으로 산성도를 1-2로 조절한 후 디클로메탄으로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하고 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=1/1)로 정제하여 표제화합물(170 mg, 50.4 %)을 수득하였다.

[0675] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOD) : 8.35-7.16 (m, 7H) 4.70-4.65 (m, 2H) 3.78-3.73 (m, 2H) 2.16-1.74 (m, 4H) 1.49 (s, 9H)

[0676] [단계 3] 4-{4-[6-(2-하이드록시-에틸카바모일)-벤조옥사졸-2-일]-페녹시}-피페리딘-1-카복실산 *t*-부틸 에스터의 제조

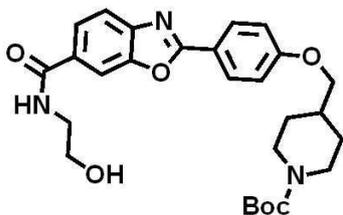


[0677]

[0678] 상기 단계 2에서 제조한 화합물(0.15 g, 0.34 mmol)과 초산염화메틸 (0.05 ml, 0.68 mmol), 트리에틸아민 (0.09 ml, 0.68 mmol)에 디클로메탄 5 ml을 첨가하고 실온에서 30분 반응시킨다. 반응액에 아미노에탄올 (0.04 ml, 0.68 mmol)을 넣고 실온에서 6시간동안 교반한다. 반응액에 디클로메탄과 물을 넣고 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하고 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(42 mg, 25.7 %)을 수득하였다.

[0679] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOD) : 8.35-7.13 (m, 7H) 4.17-4.13 (m, 2H) 3.76 (t, 2H, J=5.6 Hz) 3.56 (t, 2H, J=5.6 Hz) 2.78-2.73 (m, 2H) 2.16-1.74 (m, 4H) 1.49 (s, 9H)

[0680] [실시예 102] 4-{4-[6-(2-하이드록시-에틸카바모일)-벤조옥사졸-2-일]-페녹시메틸}-피페리딘-1-카복실산 *t*-부틸 에스터의 제조

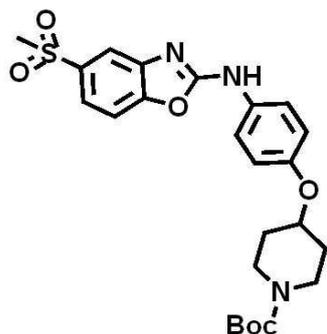


[0681]

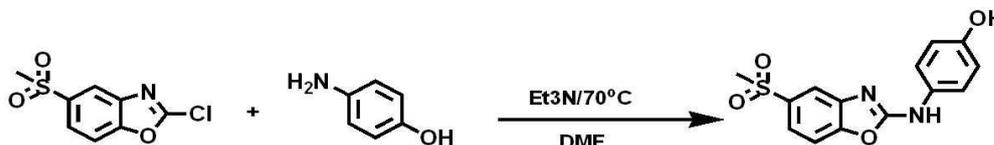
[0682] 4-메탄설포옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 *t*-부틸 에스터(0.1g, 0.22 mmol)를 이용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 9에서의 동일한 방법으로 실시하여 표제화합물 (0.03 g, 32%)을 수득하였다.

[0683] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOD) : 8.35-7.13 (m, 7H) 4.17-4.13 (m, 2H) 3.98 (d, 2H, J=5.48 Hz) 3.75 (t, 2H, J=5.6 Hz) 3.56 (t, 2H, J= 5.6 Hz) 2.87-2.80 (m, 2H) 2.16-1.85 (m, 4H) 1.48 (s, 9H)

[0684] [실시예 103] 4-{4-[6-(2-메탄설편일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터의 제조



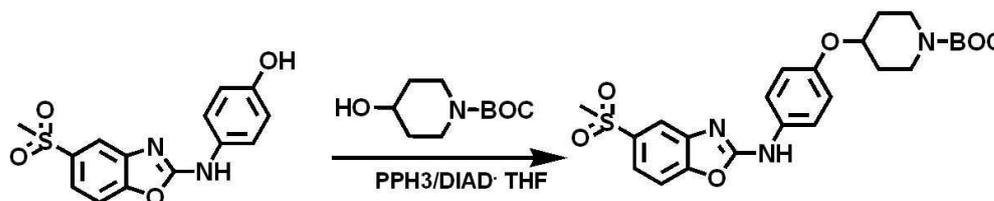
[0685] [단계 1] 4-(5-메탄설편일-벤조옥사졸-2-일아미노)-페놀의 제조



[0687] 4-아미노-페놀 (180 mg, 1.73 mmol), 2-클로로-5-메탄설편일-벤조옥사졸(J.O.C ,61(10),1996, 3289/ 400 mg, 1.73 mmol)와 트리에틸아민 (0.36 ml, 2.61mmol) 을 넣고 N,N-디메틸포름아마이드 (10 ml) 첨가한 후 70 °C에서 10시간동안 반응시킨다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하고 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(194 mg, 36 %)을 수득하였다.

[0689] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOD) : 7.89-6.83 (m, 7H) 3.17 (s, 3H)

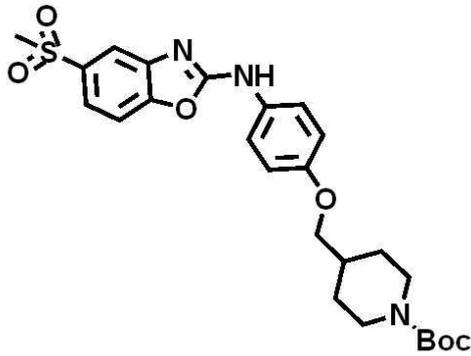
[0690] [단계 2] 4-{4-[6-(2-메탄설편일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터의 제조



[0691] [0692] 상기단계 1에서 제조한 화합물 (150 mg, 0.49 mmol) 과 4-하이드록시피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(100 mg, 0.49 mmol)를 테트라하이드로 퓨란에 녹이고 트리페닐포스핀 (168 mg, 0.64 mmol)과 다이아이소프로필 아조 디카복실레이트 ( 0.12 ml, 0.64 mmol)을 첨가하고 실온에서 12 시간 교반한다. 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 분리하고, 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하여 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/에틸아세테이트=2/1)로 정제하여 표제화합물(30 mg, 15 %)을 수득하였다.

[0693] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOD) : 8.26-6.88 (m,7H) 4.09-4.02 (m, 1H) 3.50-3.45 (m, 2H) 3.03 (s, 3H) 3.00-2.95 (m, 2H) 1.97-1.80 (m, 2H) 1.46 (s, 9H) 1.37-1.18 (m, 2H)

[0694] [실시예 104] 4-(4-[6-(2-메탄설포닐-벤조옥사졸-2-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터의 제조

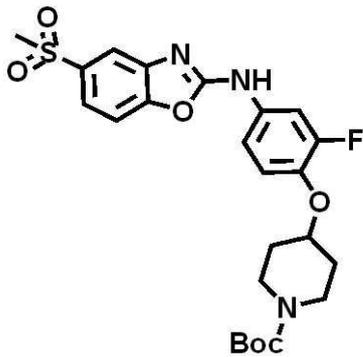


[0695]

[0696] 4-메탄설포옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(105 mg, 0.49 mmol)을 이용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 103에서와 동일한 방법으로 실시하여 표제화합물 (0.03 g, 32%)을 수득하였다.

[0697]  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, MeOD) : 7.86-6.78 (m, 7H) 4.10-4.05 (m, 3H) 3.40-3.32 (m, 2H) 3.13 (s, 3H) 2.98-2.82 (m, 2H) 1.72-1.68 (m, 2H) 1.44 (s, 9H) 1.10-1.09 (m, 2H)

[0698] [실시예 105] 4-[2-플루오르-4-(5-메탄설포닐-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터의 제조



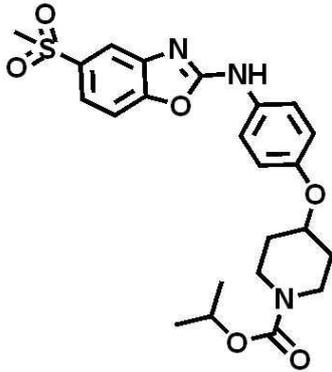
[0699]

[0700] 4-아미노-2-플루오르-페놀을 이용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 103에서와 동일한 방법으로 실시하여 표제화합물 (0.02 g, 25 %)을 수득하였다.

[0701]  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Acetone) : 7.96-7.05 (m, 6H) 3.80-3.77 (m, 2H)

[0702] 3.15 (s, 3H) 2.98-2.82 (m, 2H) 1.72-1.68 (m, 2H) 1.40 (s, 9H) 1.10-1.09 (m, 2H)

[0703] [실시예 106] 4-[4-(5-메탄설펀일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 아이소프로필 에스터의 제조

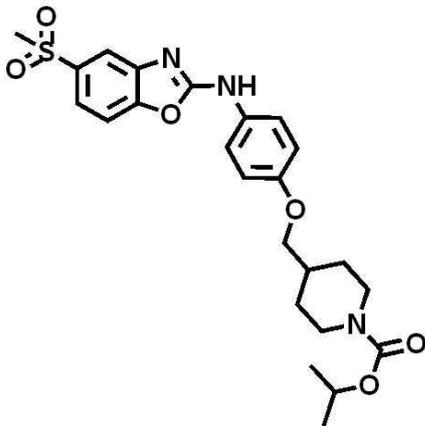


[0704]

[0705] 2-하이드록시-피페리딘-카복실산 아이소프로필 에스터(WO 2010/103333 , 61 mg, 0.32 mmol)을 이용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 103의 단계2 와 동일한 방법으로 실시하여 표제화합물 (60 mg, 40 %)을 수득하였다.

[0706]  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, MeOD) : 8. 2.9-6.78 (m, 7H) 4.10-4.05 (m, 3H) 3.40-3.32 (m, 2H) 3.13 (s, 3H) 2.98-2.82 (m, 2H) 1.72-1.68 (m, 2H) 1.44 (s, 9H) 1.10-1.09 (m, 2H)

[0707] [실시예 107] 4-[4-(5-메탄설펀일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카복실산 아이소프로필 에스터의 제조

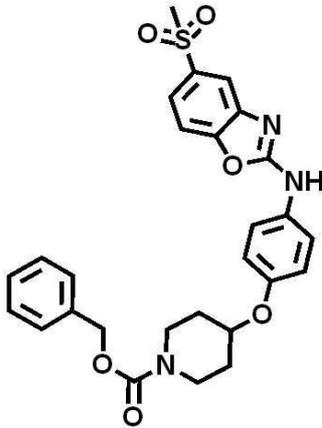


[0708]

[0709] 2-하이드록시메틸-피페리딘-카복실산 아이소프로필 에스터(WO 2010/103333 , 64 mg, 0.32 mmol)을 이용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 103의 단계2 와 동일한 방법으로 실시하여 표제화합물 (70 mg, 49 %)을 수득하였다.

[0710]  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Acetone) : 8.27-6.90 (m, 7H) 4.86-4.83 (m, 1H) 3.90-3.89 (m, 2H) 3.62-3.60 (m, 1H) 3.42-3.38 (m, 2H) 3.17 (s, 3H) 2.86 (d, 2H, J=13.3 Hz) 2.07-2.06 (m, 2H) 1.31 (d, 6H, J=7.85 Hz) 1.22-1.20 (m, 2H)

[0711] [실시예 108] 4-[4-(5-메탄설편일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 벤질 에스터의 제조

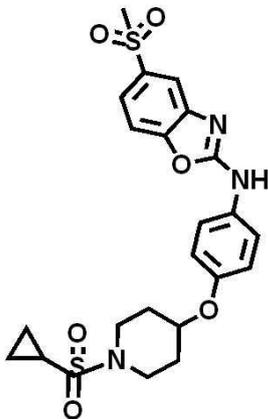


[0712]

[0713] 4-하이드록시-피페리딘-1-카복실산 벤질 에스터(WO 2005/35495 , 75 mg, 0.32 mmol)을 이용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 103의 단계2 와 동일한 방법으로 실시하여 표제화합물 (25 mg, 15 %)을 수득하였다.

[0714] <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Acetone) : 8.30-6.90 (m, 12H) 5.12 (s, 2H) 3.90-3.80 (m, 3H) 3.17 (s, 3H) 3.16-3.10 (m, 2H) 1.86-1.80 (m, 2H) 1.46-1.40 (m, 2H)

[0715] [실시예 109] [4-(1-사이클로프로판설편일-피페리딘-4-일)-페녹시]-(5-메탄설편일-벤조옥사졸-2-일)-아민의 제조

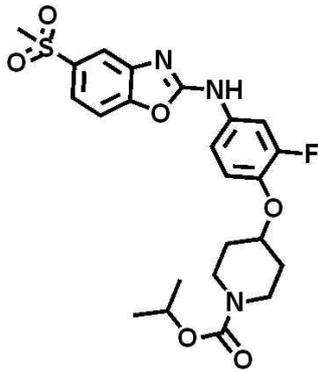


[0716]

[0717] 1-사이클로프로판설편일-피페리딘-4-올 (WO 2005/35495 , 65 mg, 0.32 mmol)을 이용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 103의 단계2 와 동일한 방법으로 실시하여 표제화합물 (23 mg, 18 %)을 수득하였다.

[0718] <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Acetone) : 8.29-6.90 (m, 7H) 4.93-4.92 (m, 1H) 3.68-3.64 (m, 1H) 3.38-3.33 (m, 2H) 3.16 (s, 3H) 2.89-2.80 (m, 2H) 1.31-1.21 (m, 4H) 1.03-1.01 (m, 2H)

[0719] [실시예 110] 4-[2-플루오르-4-(5-메탄설편일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 아이소프로필 에스터의 제조



[0720]

[0721]

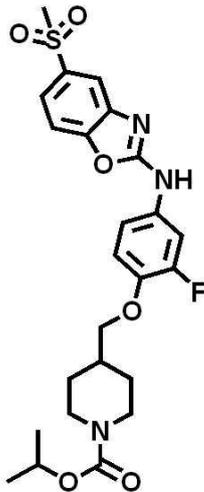
2-플루오르-4-(5-메탄설펜일-벤조옥사졸-2-일아미노)-페놀 (100 mg, 0.31 mmol)과 2-하이드록시-피퍼리딘-카복실산 아이소프로필 에스터(58 mg, 0.31 mmol)을 이용하여 상기 실시예 103의 단계2 와 동일한 방법으로 실시하여 표제화합물 (80 mg, 52.6 %)을 수득하였다.

[0722]

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOD) : 8.12-7.08 (m, 6H) 4.09-4.03 (m, 3H) 3.40-3.32 (m, 2H) 3.13 (s, 3H) 2.98-2.82 (m, 2H) 1.72-1.68 (m, 2H) 1.44 (s, 9H) 1.10-1.09 (m, 2H)

[0723]

[실시예 111] 4-[2-플루오르-4-(5-메탄설펜일-벤조옥사졸-2-일)-페녹시메틸]-피퍼리딘-1-카복실산 아이소프로필 에스터의 제조



[0724]

[0725]

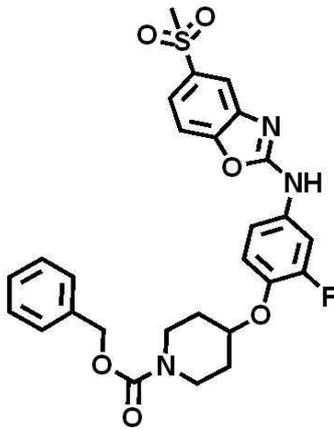
2-하이드록시메틸-피퍼리딘-카복실산 아이소프로필 에스터(WO 2010/103333 , 62 mg, 0.31 mmol)와 2-플루오르-4-(5-메탄설펜일-벤조옥사졸-2-일아미노)-페놀 (100 mg, 0.31 mmol) 을 이용하여 실시예 103의 단계2 와 동일한 방법으로 실시하여 표제화합물 (30 mg, 19 %)을 수득하였다.

[0726]

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Acetone) : 8.10-7.06 (m, 6H) 4.87-4.79 (m, 1H) 3.90-3.89 (m, 2H) 3.62-3.60 (m, 1H) 3.42-3.38 (m, 2H) 3.17 (s, 3H) 2.86 (d, 2H, J=13.3 Hz) 2.07-2.06 (m, 2H) 1.31 (d, 6H, J=7.85 Hz) 1.22-1.20 (m, 2H)

[0727]

[실시예 112] 4-[2-플루오르-4-(5-메탄설펜일-벤조옥사졸-2-일아미노)-페녹시]-피퍼리딘-1-카복실산 벤질 에스터의 제조



[0728]

[0729]

4-하이드록시-피피리딘-1-카복실산 벤질 에스터(WO 2005/35495 , 73 mg, 0.31 mmol)와 2-플루오르-4-(5-메탄설폰일-벤조옥사졸-2-일아미노)-페놀 (100 mg, 0.31 mmol)을 이용하여 실시예 103의 단계2 와 동일한 방법으로 실시하여 표제화합물 (20 mg, 15 %)을 수득하였다.

[0730]

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Acetone) : 7.95-6.95 (m, 11H) 4.95 (s, 2H) 3.73-3.63 (m, 3H) 3.02 (s, 3H) 2.74-2.70 (m, 2H) 1.86-1.80 (m, 2H) 1.46-1.40 (m, 2H)

[0731]

<실험예 1> 약리활성 확인 실험 (GPR119 항진 활성)

[0732]

[GPR119 발현벡터는 우선 Caco-2 세포에서 RNA 추출용액(Invitrogen, USA)을 이용하여 전 RNA를 추출하고 cDNA 합성 키트(Bioneer, Korea)를 이용하여 cDNA를 합성한 후 프라이머(정방향: GTAAGTGAAGTCCTGCCACTTCG, 역방향: TGAAATTCTCTGCCCTTACCG)를 이용하여 PCR를 수행하고 pTARGET(Promega, USA)벡터에 클로닝하였다. GPR119의 효과를 보기 위해 CRE 리포터 벡터(Promega, USA)와 pTARGET GPR119 벡터를 CHO-K1에 리포펙트아민(lipofect아민, Invitrogen, USA)을 이용하여 도입하였다. 두 벡터를 도입한 후 50 µg/ml G418(USB, USA), 200 µg/ml 하이그로마이신 B(Hygromycine B, Invitrogen, USA)로 선별하여 살아남은 세포 중에 AR231453에 활성을 잘 나타내는 C2-C5클론 세포를 획득했다. CHO-K1-GPR119-C2-C5세포(이하 클론세포로 명명)를 이용하여 GPR119 작용제(agonist)를 선별하고 작용제의 EC50를 구하였다. 클론세포는 RPMI(Gibco, USA), 10% FBS(Gibco, USA), 페니실린/스트렙토마이신(Gibco, USA)배양에서 유지하였다.

[0733]

먼저 클론세포를 웰당 30,000개를 96 웰 플레이트에 넣은 다음 24시간 동안 배양하였다. 24시간 배양 후 클론세포에 본 발명의 화합물을 처리하고 6시간 후 배지를 버리고 레프로터 라이시스 버퍼(reproter lysis buffer, Promega, USA)를 처리한 다음 -70 °C에 30분간 보관하였다. 보관 후 실온에서 해동한 다음 루시페라제 어췌이키트(luciferase assay kit)를 이용하여 GPR 119 작용제의 활성을 루미노스칸 기기(Thermo Scientific, USA)를 이용하여 측정하였다. 화합물의 활성 농도를 넣어 프리즘 4(GraphPad Inc. USA)프로그램을 사용하여 EC50값을 구 하여 하기 표 1에 결과를 나타내었다.

표 1

[0734]

화합물	GPR119 항진활성 (EC50, nM)
실시예 1	53
실시예 2	154
실시예 4	169
실시예 25	40
실시예 26	235
실시예 27	15
실시예 28	126
실시예 31	13
실시예 45	380
실시예 46	624

실시예 49	110
실시예 91	68
실시예 92	39
실시예 93	169
실시예 94	314
실시예 101	366
실시예 102	113

- [0735] 상기 표 에서 보는 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은  $\mu\text{M}$  이하의 EC50 값을 가지는 GPR119 항진활성을 나타내는 것으로 나타났고, 특히 화학식 25, 27, 31 및 92의 벤조옥사졸 유도체 화합물은 GPR119에 대해 50nM 이하의 매우 우수한 EC50 값을 가진다.
- [0736] 따라서 본 발명의 실시예에 나타난 화합물들은 우수한 GPR119 항진활성 효과를 나타냄에 따라 비정상적인 혈당 수치를 보이는 당뇨의 치료제로 유용하게 사용될 수 있다.
- [0737] 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 벤조옥사졸 유도체는 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0738] <제제예 1> 산제의 제조
- [0739] 화학식 1의 벤조옥사졸 유도체 2 g
- [0740] 유당 1 g
- [0741] 목적 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.
- [0742] <제제예 2> 정제의 제조
- [0743] 화학식 1의 벤조옥사졸 유도체 100 mg
- [0744] 옥수수전분 100 mg
- [0745] 유당 100 mg
- [0746] 스테아린산 마그네슘 2 mg
- [0747] 목적 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.
- [0748] <제제예 3> 캡슐제의 제조
- [0749] 화학식 1의 벤조옥사졸 유도체 100 mg
- [0750] 옥수수전분 100 mg
- [0751] 유당 100 mg
- [0752] 스테아린산 마그네슘 2 mg
- [0753] 목적 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.
- [0754] <제제예 4> 주사제의 제조
- [0755] 화학식 1의 벤조옥사졸 유도체 100 mg
- [0756] 만니톨 180 mg
- [0757]  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  26 mg
- [0758] 증류수 2974 mg
- [0759] 통상적인 주사제의 제조방법에 따라, 상기 성분들을 제시된 함량으로 함유시켜 주사제를 제조하였다.