



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0005997
 (43) 공개일자 2008년01월15일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>C07D 295/088</i> (2006.01) <i>C07D 213/30</i>
 (2006.01)
 <i>C07D 211/68</i> (2006.01) <i>C07D 333/16</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2007-7027780
 (22) 출원일자 2007년11월28일
 심사청구일자 없음
 번역문제출일자 2007년11월28일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2006/000991
 국제출원일자 2006년04월25일
 (87) 국제공개번호 WO 2006/117609
 국제공개일자 2006년11월09일</p> <p>(30) 우선권주장
 05290950.4 2005년04월29일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
 비오프로제
 프랑스 빠리 에프-75003, 튀 데 프랑 브로조아 30</p> <p>(72) 발명자
 베르트랑 이자벨
 프랑스 에프-35740 빠스 튀 드 베르지알 11
 카페 마르크
 프랑스 에프-35520 트레쓰 레 뷔띠뜨 리비에르
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 정홍식</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 페녹시프로필피페리딘류와 -피롤리딘류 및 이들의 히스타민H3-수용체 리간드로의 용도

(57) 요약

본 특허출원은 화학식 (I)의 신규 화합물, 이들의 제조방법 및 이들의 치료적 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

르콩뜨 잔느-마리

프랑스 에프-75003 파리 튀 데 프랑 부로주아 30

레브앙 니콜라

프랑스 에프-35310 모르델 아브뉴 드 제네랄 드 골
58

리노 자비에

프랑스 에프-35760 생 그레고아르 스퀘어 뒤 비비
에 루이 4

뿌빠르댕-올리비에 올리비아

프랑스 에프-21490 바루아 에트 창노트 프롬나드
뒤 포트 11

로베르 필립

프랑스 에프-35740 빠스 슈맹 드 라 렌 이졸트 9

슈워츠 장-샤를

프랑스 에프-75014 파리 빌라 쇠라 9

라베이유 올리비아

프랑스 에프-35000 렌 튀 올림포스 드 구즈 8

(30) 우선권주장

05291793.7 2005년08월26일

유럽특허청(EPO)(EP)

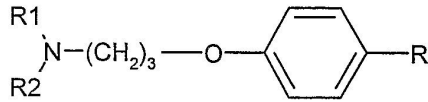
60/678,243 2005년05월06일 미국(US)

특허청구의 범위

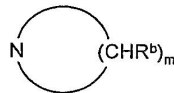
청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 수화된 염, 또는 이들 화합물 또는 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분 이성질체 또는 거울상 이성질체의 다형 결정성 구조물:

화학식 (I)

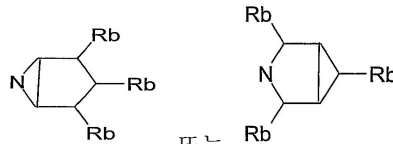


상기 식에서 R1 및 R2는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 모노 또는 바이사이클릭 포화 질소-함유 고리를 형성



하고; 바람직하게 상기 고리는 화학식 $\text{N}(\text{CHR}^b)_m$ 이며:

m은 4 또는 5이고, 각 Rb는 독립적으로 동일 또는 상이하고, Rb는 수소 또는 C₁-C₄ 알킬을 나타내거나, 두개의



Rb는 함께 결합을 형성하여, 예컨대, $\text{N}(\text{CHR}^b)_m$ 와 같은 바이사이클릭 고리를 형성하고,

R은 하기 a) 내지 f) 중에서 선택되는 그룹으로부터 선택된다:

a) 각각 하나 이상의 할로젠 원자, C₁-C₄ 알킬, O-C₁-C₄ 알킬, OH, NR₃R₄로 선택적으로 치환되고/되거나, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 고리 내에 질소 원자를 포함하고, 상기 질소 원자는 N-옥사이드(N⁺-O⁻)의 형태일 수 있는, 헤테로아릴, 포화 또는 부분 포화 헤테로사이클로알킬, 또는 사이클로알킬로부터 선택되거나, 하나 이상의 할로젠 원자, C₁-C₄ 알킬, O-C₁-C₄ 알킬, OH, NR₃R₄, -C₂-C₄ 알케닐 또는 -C₂-C₄ 알키닐로 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸과 같은 모노 또는 바이사이클릭 아릴로부터 선택된 고리(알킬, 알케닐 또는 알키닐은 헤테로사이클, NR₃R₄와 같은 염기성 관능기로 선택적으로 치환됨);

b) 각각 하나 이상의 CN, 아릴, 사이클로알킬 또는 -(C=O)_m-NR₃R₄, -O-(알킬)_n-헤테로사이클로 치환된 C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐 또는 C₂-C₄ 알키닐

(m은 0 또는 1이고, n은 0 또는 1이며,

아릴은 하나 이상의 할로젠, C₁-C₄ 알킬, O-C₁-C₄ 알킬, -OH, -(O)_n-X-NR₃R₄ 로 선택적으로 치환되고(n은 0 또는 1, X는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌을 나타냄),

사이클로알킬은 하나 이상의 할로젠, C₁-C₄ 알킬, O-C₁-C₄ 알킬, -OH 또는 -(알킬)_pNR₃R₄(p는 0 또는 1)로 선택적으로 치환된 4 내지 7원 포화 사이클로알킬기이고,

헤테로사이클은 C₁-C₄ 알킬로 선택적으로 치환된 포화 N-함유 5 내지 10원 고리이다);

c) CONR₇R₈(R₇, R₈은 독립적으로 직쇄 또는 분지된 C₁-C₄ 알킬);

d) -C(OH)R₅R₆(R₅ 및 R₆는 독립적으로 직쇄 또는 분지된 C₁-C₄ 알킬 또는 C₂-C₄ 알케닐 또는 알키닐, 아릴기를 나타내거나 또는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클을 형성함);

- e) 페닐이 하나 이상의 할로젠, G-C₄ 알킬, 0-C₁-C₄ 알킬, -OH, NR₃R₄로 선택적으로 치환된 페녹시기;
- f) 페닐이 하나 이상의 할로젠, G-C₄ 알킬, 0-C₁-C₄ 알킬, -OH, NR₃R₄로 선택적으로 치환된 벤질옥시기;
- g) 아이소프로페닐; 및
- h) 하나 이상의 할로젠, G-C₄ 알킬, 0-C₁-C₄ 알킬, -OH 또는 NR₃R₄로 치환된 벤조일기

(상기에서, R₃, R₄는 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지된 C₁-C₄ 알킬 또는 아릴기를 나타내거나, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 하나 이상의 추가 헤테로원자를 선택적으로 포함하고/포함하거나 하나 이상의 할로젠 원자, C₁-C₄ 알킬, 0-C₁-C₄ 알킬, OH로 선택적으로 치환된 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클 또는 헤테로아릴을 형성함).

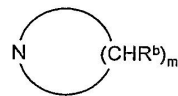
청구항 2

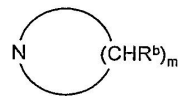
제 1 항에 있어서,

a)에서 R이 페닐 또는 나프틸이고, R_b의 하나 이상이 G-C₄ 알킬인 화합물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,



R₁ 및 R₂가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 화학식  의 모노 포화 질소-함유 고리를 형성하고,

m은 4 또는 5이고, 각 R_b는 독립적으로 동일 또는 상이하고, 수소 또는 G-C₄ 알킬을 나타내고,

R은 하기 a) 내지 g)로부터 선택되는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 수화된 염, 또는 이들 화합물 또는 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분 이성질체 또는 거울상 이성질체의 다형 결정성 구조물:

a) 각각 하나 이상의 할로젠 원자, C₁-C₄ 알킬, 0-C₁-C₄ 알킬, OH, NR₃R₄로 선택적으로 치환되고/되거나, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 고리 내에 질소 원자를 포함하고, 상기 질소 원자는 N-옥사이드(N⁺-O⁻)의 형태일 수 있는, 모노사이클릭 헤테로아릴, 포화 또는 부분 포화 헤테로사이클로알킬, 또는 사이클로알킬로부터 선택되거나,

하나 이상의 할로젠 원자, C₁-C₄ 알킬, 0-C₁-C₄ 알킬, OH, NR₃R₄, -C₂-C₄ 알케닐 또는 -C₂-C₄ 알키닐로 치환된 페닐 또는 나프틸과 같은 모노 또는 바이사이클릭 아릴로부터 선택된 고리

(알킬, 알케닐 또는 알키닐은 헤테로사이클, NR₃R₄와 같은 염기성 관능기로 선택적으로 치환됨);

b) 각각 하나 이상의 CN, 아릴, 사이클로알킬 또는 -(C=O)_m-NR₃R₄, -O-(알킬)_n-헤테로사이클로 치환된 C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐 또는 C₂-C₄ 알키닐

(m은 0 또는 1이고, n은 0 또는 1이며,

아릴은 하나 이상의 할로젠, C₁-C₄ 알킬, 0-C₁-C₄ 알킬, -OH, -(O)_n-X-NR₃R₄ 로 선택적으로 치환되고(n은 0 또는 1, X는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌을 나타냄),

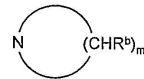
사이클로알킬은 하나 이상의 할로젠, C₁-C₄ 알킬, 0-C₁-C₄ 알킬, -OH 또는 -(알킬)_pNR₃R₄(p는 0 또는 1)로 선택적으로 치환된 4 내지 7원 포화 사이클로알킬기이고,

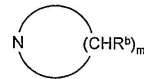
헤테로사이클은 G-C₄ 알킬로 선택적으로 치환된, 피페리딘이다);

- c) CONR7R8(R7, R8은 독립적으로 직쇄 또는 분지된 G-C₄ 알킬);
 - d) -C(OH)R5R6(R5 및 R6는 독립적으로 직쇄 또는 분지된 C₁-C₄ 알킬 또는 C₂-C₄ 알케닐 또는 알키닐, 아릴기를 나타내거나 또는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클을 형성함);
 - e) 페닐이 하나 이상의 할로젠, G-C₄ 알킬, 0-C₁-C₄ 알킬, -OH, NR3R4로 치환된 페녹시기;
 - f) 페닐이 하나 이상의 할로젠, G-C₄ 알킬, 0-C₁-C₄ 알킬, -OH, NR3R4로 선택적으로 치환된 벤질옥시기; 및
 - g) 아이소프로페닐
- (상기에서, R3, R4는 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지된 C₁-C₄ 알킬 또는 아릴기를 나타내거나, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 하나 이상의 할로젠 원자, C₁-C₄ 알킬, 0-C₁-C₄ 알킬, OH로 선택적으로 치환된 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클 또는 헤테로아릴을 형성함).

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,



상기 R1 및 R2가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 화학식 의 모노 포화 질소-함유 고리를 형성하고(m은 4 또는 5이고, 각 Rb는 독립적으로 동일 또는 상이하고 수소 또는 C₁-C₄ 알킬을 나타냄),

R은 하기 a) 내지 f)에서 선택된 그룹으로부터 선택되는 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 수화된 염, 또는 이들 화합물 또는 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분 이성질체 또는 거울상 이성질체의 다형 결정성 구조물:

a) 각각 하나 이상의 할로젠 원자, C₁-C₄ 알킬, 0-C₁-C₄ 알킬, OH, NR3R4로 선택적으로 치환되고/되거나, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 고리 내에 질소 원자를 포함하고 질소 원자는 N-옥사이드(N⁺-O⁻)의 형태일 수 있는, 모노사이클릭 헤테로아릴, 포화 또는 부분 포화 헤테로사이클로알킬, 또는 사이클로알킬로부터 선택되거나,

하나 이상의 C₁-C₄ 알킬, 0-C₁-C₄ 알킬, NR3R4, -C₂-C₄ 알케닐로 치환된 페닐과 같은 모노사이클릭 아릴로부터 선택된 고리

(알킬, 알케닐 또는 알키닐은 헤테로사이클, NR3R4와 같은 염기성 관능기로 선택적으로 치환됨);

b) 각각 하나 이상의 CN, 아릴, 사이클로알킬 또는 -NR3R4로 치환된 G-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐 또는 C₂-C₄ 알키닐 (사이클로알킬은 하나 이상의 NR3R4로 선택적으로 치환된 4 내지 7원 포화 사이클로알킬기이다);

c) CONR7R8(R7, R8은 독립적으로 직쇄 또는 분지된 G-C₄ 알킬);

d) -C(OH)R5R6(R5 및 R6는 독립적으로 직쇄 또는 분지된 C₁-C₄ 알킬 또는 C₂-C₄ 알케닐 또는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클을 형성함);

e) 페닐이 하나 이상의 할로젠, G-C₄ 알킬, 0-C₁-C₄ 알킬, -OH, NR3R4로 선택적으로 치환된 벤질옥시기;

f) 아이소프로페닐

(상기에서, R3, R4는 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지된 C₁-C₄ 알킬 또는 아릴기를 나타내거나, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 하나 이상의 할로젠 원자, C₁-C₄ 알킬, 0-C₁-C₄ 알킬, OH로 선택적으로 치환된 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클 또는 헤테로아릴을 형성함).

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 R이 a) 중 하나인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 R이 선택적으로 N-옥사이드(N⁺-O⁻)의 형태로 질소 원자를 포함하고, 하나 이상의 할로젠 원자 또는 C₁-C₄ 알킬로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리; 또는
하나 이상의 C₁-C₄ 알킬, 0-C₁-C₄ 알킬, NR₃R₄, -C₂-C₄ 알케닐로 치환된 페닐과 같은 아릴(알킬, 알케닐 또는 알키닐은 헤테로사이클 또는 NR₃R₄로 선택적으로 치환됨)로부터 선택된 고리에서 선택되는 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,
트랜스-1-{3-[4-(N,N-다이메틸카바모일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
트랜스-1-{3-[4-(N,N-테트라메틸렌카바모일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
1-[3-(4-벤조일페닐)프로폭시]피페리딘,
1-[3-(4-사이아노메틸페닐)프로폭시]피페리딘,
트랜스-1-{3-[4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
(RS)-1-{3-[4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘,
1-{3-[4-(1-하이드록시-1-프로필부틸)페녹시]프로필}피페리딘,
1-{3-[4-(1-하이드록시사이클로헥틸)페녹시]프로필}피페리딘,
1-{3-[4-(1-하이드록시-1-알릴부트-3-에닐)페녹시]프로필}피페리딘,
트랜스-1-{3-(4-아이소프로페닐페녹시)프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
트랜스-1-{3-(4-스티릴페녹시)프로필}피페리딘,
(3S,5S)-1-{3-[4-(트랜스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
1-{3-[4-(벤질옥시)페녹시]프로필}피페리딘,
트랜스-3,5-다이메틸-1-[3-(4-페녹시페녹시)프로필]피페리딘,
6-[4-(3-피페리디노프로폭시)페닐]-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘,
트랜스-6-[4-[3-(3,5-다이메틸피페리디노)프로폭시]페닐]-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘,
트랜스-1-{3-[4-(4,5-다이하이드로-3H-피롤-2-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
1-{3-[4-(시스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
1-{3-[4-(트랜스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
1-{3-[4-(시스-4-테트라메틸렌아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
1-{3-[4-(트랜스-4-테트라메틸렌아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
트랜스-1-{3-[4-(시스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
트랜스-1-{3-[4-(트랜스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
1-{3-[(바이페닐-4-일)옥시]프로필}피롤리딘,
트랜스-1-{3-[(바이페닐-4-일)옥시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,

(3S,5S)-1-{3-[(바이페닐-4-일)옥시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
 1-{3-[(4'-메틸바이페닐-4-일)옥시]프로필}피페리딘,
 1-{3-[(4'-메톡시바이페닐-4-일)옥시]프로필}피페리딘,
 (RS)-1-{3-[(바이페닐-4-일)옥시]프로필}-3-메틸피페리딘,
트랜스-3,5-다이메틸-1-{3-[(4'-메틸바이페닐-4-일)옥시]프로필}피페리딘,
 1-{3-[(2'-메틸바이페닐-4-일)옥시]프로필}피페리딘,
 1-{3-[4-(3-티에닐)페녹시]프로필}피페리딘,
 1-[[3-(4-(4-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
트랜스-3,5-다이메틸-1-{3-[4-(4-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
 1-{3-[4-(3-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
트랜스-3,5-다이메틸-1-{3-[4-(피롤-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
트랜스-3,5-다이메틸-1-{3-[4-(피라졸-3-일)페녹시]프로필}피페리딘,
 다이-1,1'-{(바이페닐-4,4'-다이일)비스[옥시(프로판-1,3-다이일)]}피페리딘,
 4-(3-[[4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐-4-일]옥시]프로필)모폴린,
 1-(3-[[4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐-4-일]옥시]프로필)피롤리딘,
 다이-1,1'-{(바이페닐-4,4'-다이일)비스[옥시(프로판-1,3-다이일)]}피롤리딘,
 다이-1,1'-{(메틸렌비스[(페닐-1,4-다이일)옥시(프로판-1,3-다이일)]}피페리딘,
 (3S,5S)-1-{3-[4-(*트랜스*-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
 (3S)-1-{3-[4-(*트랜스*-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘,
 (3S)-3-메틸-1-{3-[4-(4-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
 1-(3-[[4'-(피페리디노메틸)바이페닐-4-일]옥시]프로필}피페리딘,
 (3S,5S)-1-{3-[4-(*트랜스*-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
 (3S)-1-{3-[4-(*트랜스*-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘,
 1-{3-[4-(*트랜스*-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
 1-{3-[4-(*시스*-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘, 다이하이드로클로라이드,
 1-{3-[4-(*트랜스*-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘, 다이하이드로클로라이드,
 (3S)-3-메틸-1-{3-[4-(*시스*-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘, 다이하이드로클로라이드,
 (3S)-3-메틸-1-{3-[4-(*트랜스*-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘, 다이하이드로클로라이드,
 1-(3-[[4'-(피페리디노메틸)바이페닐-4-일]옥시]프로필}피페리딘,
 1-{3-[4-(4-피페리디노부트-1-인-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
 (E)-1-(3-[[4'-(3-피페리디노프로프-1-엔-1-일)바이페닐-4-일]옥시]프로필}피페리딘,
 (Z)-1-(3-[[4'-(3-피페리디노프로프-1-엔-1-일)바이페닐-4-일]옥시]프로필}피페리딘,
 1-메틸-4-[4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐]피페라진,
 1-{3-[4-(*시스*-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)메틸페녹시]프로필}피페리딘,
 1-{3-[4-(*트랜스*-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)메틸페녹시]프로필}피페리딘,
 4-(3-[[4'-(3-피페리디노프로필)바이페닐-4-일]옥시]프로필}피페리딘,

(3S,5S)-1-{3-[4-(트랜스-4-아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
 (3S)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드,
 (3S)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드,
 4-[4-(3-피페리디노프로폭시)페닐]피리딘 1-옥사이드,
 2-메틸-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리딘 1-옥사이드,
 2-하이드록시-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리딘,
 1-메틸-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리디니움,
 2-(3-피페리디노프로폭시)-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리딘,
 2-메틸-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리딘,
 1-{3-[4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}피페리딘,
 (3S)-1-{3-[트랜스-4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘,
 (3S)-1-{3-[4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘,
 1-{3-[트랜스-4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}피롤리딘,
 (3S)-1-{3-[4-(4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘,
 1-{3-[트랜스-4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}피페리딘,
 1-{3-[트랜스-4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}-2-메틸피롤리딘,
 1-메틸-4-[4-(3-피페리디노프로폭시)벤질옥시]피페리딘,
 1-메틸-4-[4-(3-피페리디노프로폭시)벤질옥시메틸]피페리딘,
 1-메틸-4-{2-[4-(3-피페리디노프로폭시)벤질옥시]에틸}피페리딘,
 1-에틸-3-[4-(3-피페리디노프로폭시)벤질옥시]피페리딘

으로부터 선택된 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 수화된 염, 또는 이들 화합물 또는 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분 이성질체 또는 거울상 이성질체의 다형 결정성 구조물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

트랜스-1-{3-[4-([N,N-다이메틸카바모일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
 트랜스-1-{3-[4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
 1-{3-[4-(1-하이드록시-1-프로필부틸)페녹시]프로필}피페리딘,
 (3S, 5S)-1-{3-[4-(트랜스-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
 6-[4-(3-피페리디노프로폭시)페닐]-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘,
 트랜스-6-{4-[3-(3,5-다이메틸피페리디노)프로폭시]페닐}-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘,
 트랜스-1-{3-[4-(4,5-다이하이드로-3H-피롤-2-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
 1-{3-[4-(시스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
 1-{3-[4-(트랜스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-피페리딘,
 1-{3-[4-(시스-4-테트라메틸렌아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
 1-{3-[4-(트랜스-4-테트라메틸렌아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-피페리딘,
 트랜스-1-{3-[4-(시스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,

트랜스-1-{3-[4-(트랜스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
 1-{3-[(2'-메틸바이페닐-4-일)옥시]프로필}피페리딘,
 1-{3-[4-(4-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
 트랜스-3,5-다이메틸-1-{3-[4-(4-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
 1-{3-[4-(3-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
 트랜스-3,5-다이메틸-1-{3-[4-(피라졸-3-일)페녹시]프로필}피페리딘,
 다이-1,1'-{(바이페닐-4,4'-다이일)비스[옥시(프로판-1,3-다이일)]}피페리딘,
 4-(3-{[4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐-4-일]옥시}프로필)모폴린,
 1-(3-{[4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐-4-일]옥시}프로필)피롤리딘,
 다이-1,1'-{(바이페닐-4,4'-다이일)비스[옥시(프로판-1,3-다이일)]}피롤리딘,
 (3S)-3-메틸-1-{3-[4-(4-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
 1-{3-[4-(시스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
 1-{3-[4-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
 (3S)-3-메틸-1-{3-[4-(시스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
 (3S)-3-메틸-1-{3-[4-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
 1-(3-{[4'-(피페리디노메틸)바이페닐-4-일]옥시}프로필}피페리딘,
 1-{3-[4-(4-피페리디노부트-1-인-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
 (3S)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드,
 (3S)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드,
 (3S)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드,
 (3S)-1-{3-[트랜스-4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘,
 (3S)-1-{3-[4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘

으로부터 선택된 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 수화된 염, 또는 이들 화합물 또는 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분 이성질체 또는 거울상 이성질체의 다형 결정성 구조물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,
 트랜스-1-{3-[4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
 1-{3-[4-(1-하이드록시-1-프로필부틸)페녹시]프로필}피페리딘,
 6-[4-(3-피페리디노프로폭시)페닐]-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘,
 트랜스-6-{4-[3-(3,5-다이메틸피페리디노)프로폭시]페닐}-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘,
 1-{3-[4-(시스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
 1-{3-[4-(트랜스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-피페리딘,
 1-{3-[4-(시스-4-테트라메틸렌아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
 1-{3-[4-(트랜스-4-테트라메틸렌아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}- 피페리딘,
 트랜스-1-{3-[4-(시스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
 트랜스-1-{3-[4-(트랜스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,

1-{{3-[4-(4-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
 트랜스-3,5-다이메틸-1-{{3-[4-(4-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
 1-{{3-[4-(3-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
 트랜스-3,5-다이메틸-1-{{3-[4-(피라졸-3-일)페녹시]프로필}피페리딘,
 다이-1,1'-{{(바이페닐-4,4'-다이일)비스[옥시(프로판-1,3-다이일)]}피페리딘,
 4-(3-{{4'-[3-피페리디노프로폭시]바이페닐-4-일}옥시}프로필)모폴린,
 1-(3-{{4'-[3-피페리디노프로폭시]바이페닐-4-일}옥시}프로필)피롤리딘,
 다이-1,1'-{{(바이페닐-4,4'-다이일)비스[옥시(프로판-1,3-다이일)]}피롤리딘,
 (3S)-3-메틸-1-{{3-[4-(4-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
 1-{{3-[4-(시스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
 1-{{3-[4-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
 (3S)-3-메틸-1-{{3-[4-(시스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
 (3S)-3-메틸-1-{{3-[4-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
 1-(3-{{4'-[3-피페리디노메틸]바이페닐-4-일}옥시}프로필}피페리딘,
 1-{{3-[4-(4-피페리디노부트-1-인-1-일)페녹시]프로필}피페리딘
 (3S)-4-{{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드,
 (3S)-4-{{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드,
 (3S)-4-{{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드,
 (3S)-1-{{3-[트랜스-4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘,
 (3S)-1-{{3-[4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘

으로부터 선택된 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 수화된 염, 또는 이들 화합물 또는 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분 이성질체 또는 거울상 이성질체의 다형 결정성 구조물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 어느 한 항에 있어서,

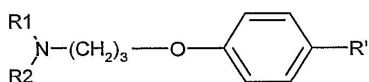
(3S)-3-메틸-1-{{3-[4-(4-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘, 다이옥살레이트,
 (3S)-4-{{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드, 옥살레이트,
 (3S)-4-{{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드, 하이드로클로라이드,
 (3S)-4-{{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드, 다이하이드로클로라이드
 로부터 선택된 화합물.

청구항 11

하기 화학식 (II)의 대응되는 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는,

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조방법:

화학식 (II)



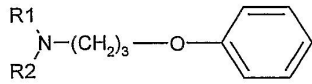
(상기 식에서 R1 및 R2는 일반식 (I)에서 정의된 바와 같고, R'은 R의 전구체를 나타낸다).

청구항 12

하기 화학식 (III)의 대응되는 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는,

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조방법:

화학식 (III)



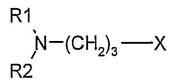
(상기 식에서, R1 및 R2는 일반식 (I)에서 정의된 바와 같다).

청구항 13

하기 화학식 (IV) 및 화학식 (V)의 대응되는 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는,

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조방법:

화학식 IV



화학식 V



(상기 식에서, R1 및 R2는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고, Y 및 X는 각각 친핵성 기 및 이탈기 또는 이의 전구체를 나타내며, R''은 화학식 (I)에서 정의된 R 또는 화학식 (II)에서 정의된 R'을 나타낸다)

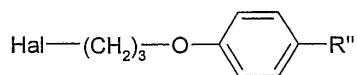
청구항 14

하기 화학식 (V) 및 화학식 (VI)의 대응되는 화합물을 커플링시키는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조방법:

화학식 (V)



화학식 (VI)



(상기 식에서 R1 및 R2는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같고, Hal은 할로젠 원자를 나타내며, R''은 일반식 (I)에서 정의된 R 또는 일반식 (II)에서 정의된 R'을 나타낸다)

청구항 15

약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체와 함께 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 16

H3 수용체의 리간드로서 작용하기 위한 약제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하기 위하여 제조하기 위한 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 17

중추신경계 질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 용도.

청구항 18

제 17 항에 있어서,
알츠하이머병, 주의, 각성 및 기억 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 용도.

청구항 19

제 17 항에 있어서,
정신병 병증에서의 인지 부족의 치료 및/또는 예방을 위한 용도.

청구항 20

제 17 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,
노인에서의 장애, 우울 또는 무기력 상태의 치료 및/또는 예방을 위한 용도.

청구항 21

파킨슨병, 폐쇄 수면 무호흡증, 루이 소체를 갖는 치매, 혈관성 치매의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 22

간질의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 23

제 17 항에 있어서,
현기증, 멀미, 비만의 치료 및/또는 예방을 위한 용도.

청구항 24

당뇨병 및 대사 증후군의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 (I)의 화합물의 용도.

청구항 25

수면 장애, 스트레스, 항정신성 장애, 경련, 우울, 발작성 수면, 시상하부 뇌하수체 분비, 뇌 순환 및/또는 면역 시스템 장애의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 (I)의 화합물의 용도.

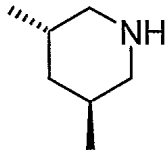
청구항 26

건강한 인간에서 야간 업무 또는 시간 변동에의 적응을 용이하게 하는 약제의 제조를 위한 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 (I)의 화합물의 용도.

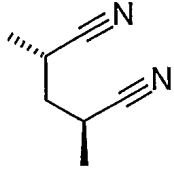
청구항 27

화학식 (XI)의 화합물을 환원시키는 단계를 포함하는 화학식 (X)의 화합물의 제조 방법:

화학식 (X)



화학식 (XI)



청구항 28

제 27 항에 있어서, 상기 단계가 촉매 조건 하에서 화학식 (XI)의 화합물을 수소화하는 것을 포함하는 방법.

명세서

기술분야

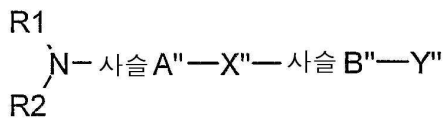
<1> 본 특허출원은 H₃-수용체의 신규 리간드, 이들의 제조방법 및 이들의 치료적 용도에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 히스타민 H₃-수용체의 길항제는 특히 대뇌 히스타민의 합성 및 방출을 증가시킨다고 알려져 있다. 이러한 기전을 통하여, 이들은 연장된 각성, 인지 과정의 향상, 음식물 섭취의 감소 및 전정 반사의 정상화를 유도한다.(Schwartz et al., *Physiol. Rev.*, 1991, 71 : 1-51)
- <3> 히스타민 H₃-수용체 작용제는 히스타민, 모노아민 및 뉴로펩타이드를 비롯한 몇몇 신경전달물질의 방출을 억제하여, 뇌에서 진정 및 수면-증진 효과를 나타낸다고 알려져 있다. 말초 조직에서, H₃-수용체 작용제는 즉 항염, 항통각, 위장관, 항분비 평활근 이완 활성을 나타낸다.
- <4> 이전에 알려진 H₃-수용체 길항제 또는 작용제 화합물은 대개 4(5) 위치에 일치환된 이미다졸 고리를 갖는다는 점에서 히스타민과 유사하다 (Ganellin et al., *Ars Pharmaceutica*, 1995, 36:3, 455-468; Stark et al., *Drug of the Future*, 1996, 21(5), 507-520).
- <5> 많은 특허 및 특허출원, 특히 유럽특허공개 197 840, 유럽특허공개 494 010, 국제특허공개 93/14070, 국제특허공개 96/29315, 국제특허공개 92/15 567, 국제특허공개 93/20061, 국제특허공개 93/20062, 국제특허공개 95/11894, 미국특허 5,486,526, 국제특허공개 93/12107, 국제특허공개 93/12108, 국제특허공개 95/14007, 국제특허공개 95/06037, 국제특허공개 97/29092, 유럽특허공개 680 960, 국제특허공개 96/38141, 국제특허공개 96/38142, 국제특허공개 96/40126가 이러한 구조를 갖는 길항제 및/또는 작용제 화합물에 관한 것들이다.
- <6> 또한, 이 점에서 문헌[Plazzi et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 1995, 30, 881, Clitherow et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett*, 6(7), 833-838(1996), Wolin et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett*, 8, 2157(1998)]이 인용될 수 있다.
- <7> 그러나, 이러한 이미다졸 유도체는 불량한 혈액-뇌 관문 투과성, 사이토크롬 P-450 단백질과의 상호작용 및/또는 일부 간독성 및 안독성과 같은 단점을 나타낼 수 있다.
- <8> 베타히스틴(J-M. Arrang et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 1985, 111 : 72-84), 펜사이클리딘(J-M. Arrang et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 1988, 157: 31-35), 디마프리트(J-C Schwartz et al., *Agents Actions*, 1990, 30: 13-23), 클로자핀(M. Kathmann et al., *Psychopharmacology* 1994, 116: 464-468), 및 세스퀴테르펜(M. Takigawa

et al., 일본특허공개 평06-345642 (1994. 12. 20. 공개))과 같이 비-이미다졸의 공지된 신경활성 화합물도 H₃-수용체 길항작용을 나타낸다고 제안되었으나, 이들 화합물은 모두 매우 낮은 활성을 가질 뿐이다.

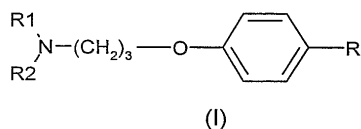
- <9> 이들 화합물은 히스타민 H₃-수용체의 발견 및 특성 확인 이전에 치료제, 특히 신경이완제(클로자핀) 또는 정신 이상 유발제(펜사이클리딘)와 같은 신경활성제로서 이미 알려져 있었다.
- <10> H₃-수용체에 실험했을 때, 이들 화합물은 상기 인용된 특허출원에 기재된 이미다졸-함유 화합물보다 훨씬 낮은 효능을 나타낸다고 밝혀졌다.
- <11> 이전의 시도들과 상반되게, 본 발명자들은 상기 언급된 단점들을 감소시킨, 이미다졸 고리를 함유하지 않는 강력한 H₃-수용체 리간드를 개발하는데 성공하였다. 이러한 화합물, 이의 제조 및 치료적 용도가 국제특허공개 제00/06254호에 기재되어 있다.
- <12> 보다 구체적으로, 국제특허공개 제00/06254호는, 특히 화학식 (IIa)의 화합물을 개시한다:



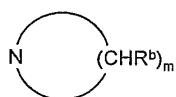
- <13>
- <14> 보다 정확하게, 화학식 (IIa)는 상기 언급된 특허에서 더욱 광범위하게 예시되어 있는 일반적인 약리작용단(pharmacophore)을 가리킨다.
- <15> 약학 용도를 위하여, 대사적으로 안정한 화합물을 갖는 것이 바람직하다. 방향족 화합물을 대사시키는 일반적인 방식은 파라(para) 위치에서의 산화이다. 따라서, 이 위치에 치환기를 갖는 화합물에 초점을 맞추는 것이 현명하다.
- <16> 그러나, 본 발명자들은 파라-치환된 페닐기를 나타내는 국제특허공개 제00/06254호의 화합물이 사이토크롬 2D6 또는 3A4를 억제한다는 것을 발견했다. 이는 특히, 이러한 사이토크롬 모두가 생체이물의 대사 및 내인성 산물의 생체전환에 관련되어 있기 때문에, 약제로서 유해하다.
- <17> 놀랍게도, 본 발명자들은 이러한 구조의 일부 특수한 변경이, 사이토크롬 2D6 및 3A4의 극적으로 감소된 억제와 함께 인간 H₃ 수용체에 대한 매우 양호한 친화력을 나타내는(Ki<10nM) 화합물을 제공함을 발견하였다. 이는 대체로 마이크로몰 범위의 IC50에 의하여 표현된다.

발명의 상세한 설명

- <18> 본 발명은 이러한 요건을 충족시키는 이들 신규 화합물에 관한 것이다.
- <19> 추가로, 본 발명의 바람직한 화합물은 낮은 HERG 활성을 나타낸다. 양호한 생체이용률을 나타내는 화합물들이 특히 바람직하다.
- <20> 제1 목적에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 신규 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 수화된 염, 또는 이들 화합물 또는 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분 이성질체 또는 거울상 이성질체의 다형 결정성 구조물에 관한 것이다:

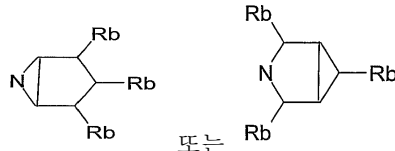


- <21>
- <22> 상기 식에서 R1 및 R2는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 모노 또는 바이사이클릭 포화 질소-함유 고리를 형성



하고; 바람직하게 상기 고리는 이며:

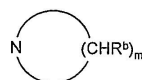
- <23> m은 4 또는 5이고, 각 Rb는 독립적으로 동일 또는 상이하고, Rb는 수소 또는 C₁-C₄ 알킬을 나타내거나, 두개의



Rb는 함께 결합을 형성하여, 예컨대, 또는 와 같은 바이사이클릭 고리를 형성하고,

- <24> R은 하기 a) 내지 h)에서 선택되는 그룹으로부터 선택된다.
- <25> a) 각각 하나 이상의 할로젠 원자, C₁-C₄ 알킬, O-C₁-C₄ 알킬, OH, NR₃R₄ 로 선택적으로 치환되고/되거나, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 고리 내에 질소 원자를 포함하고 질소 원자는 N-옥사이드(N⁺-O⁻)의 형태일 수 있는, 헤테로아릴, 포화 또는 부분 포화 헤테로사이클로알킬, 또는 사이클로알킬로부터 선택되거나,
- <26> 하나 이상의 할로젠 원자, C₁-C₄ 알킬, O-C₁-C₄ 알킬, OH, NR₃R₄, -C₂-C₄ 알케닐 또는 -C₂-C₄ 알키닐로 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸과 같은 모노 또는 바이사이클릭 아릴로부터 선택된 고리
- <27> (알킬, 알케닐 또는 알키닐은 헤테로사이클, NR₃R₄와 같은 염기성 관능기로 선택적으로 치환됨);
- <28> b) 각각 하나 이상의 CN, 아릴, 사이클로알킬 또는 -(C=O)_m-NR₃R₄, -O-(알킬)_n-헤테로사이클로 치환된 C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐 또는 C₂-C₄ 알키닐
- <29> (m은 0 또는 1이고, n은 0 또는 1이며,
- <30> 아릴은 하나 이상의 할로젠, C₁-C₄ 알킬, O-C₁-C₄ 알킬, -OH, -(O)_n-X-NR₃R₄ 로 선택적으로 치환되고(n은 0 또는 1, X는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌을 나타냄),
- <31> 사이클로알킬은 하나 이상의 할로젠, C₁-C₄ 알킬, O-C₁-C₄ 알킬, -OH 또는 -(알킬)_pNR₃R₄(p는 0 또는 1)로 선택적으로 치환된 4 내지 7원 포화 사이클로알킬기이고,
- <32> 헤테로사이클은 C₁-C₄ 알킬로 선택적으로 치환된 포화 N-함유 5 내지 10원 고리이다);
- <33> c) CONR₇R₈(R₇, R₈은 독립적으로 직쇄 또는 분지된 C₁-C₄ 알킬);
- <34> d) -C(OH)R₅R₆(R₅ 및 R₆는 독립적으로 직쇄 또는 분지된 C₁-C₄ 알킬 또는 C₂-C₄ 알케닐 또는 알키닐, 아릴기를 나타내거나 또는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클을 형성함);
- <35> e) 페닐이 하나 이상의 할로젠, C₁-C₄ 알킬, O-C₁-C₄ 알킬, -OH, NR₃R₄로 선택적으로 치환된 페녹시기;
- <36> f) 페닐이 하나 이상의 할로젠, C₁-C₄ 알킬, O-C₁-C₄ 알킬, -OH, NR₃R₄로 선택적으로 치환된 벤질옥시기;
- <37> g) 아이소프로페닐; 및
- <38> h) 하나 이상의 할로젠, C₁-C₄ 알킬, O-C₁-C₄ 알킬, -OH 또는 NR₃R₄로 치환된 벤조일기
- <39> (상기에서, R₃, R₄는 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지된 C₁-C₄ 알킬 또는 아릴기를 나타내거나, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 하나 이상의 추가 헤테로원자를 선택적으로 포함하고/포함하거나 하나 이상의 할로젠 원자, C₁-C₄ 알킬, O-C₁-C₄ 알킬, OH로 선택적으로 치환된 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클 또는 헤테로아릴을 형성함)
- <40> a)에서, R이 페닐 또는 나프틸이면, Rb 중 적어도 하나는 C₁-C₄ 알킬이다.

<41> 바람직하게는, 일반식 (I)에서,



<42> R₁ 및 R₂가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 화학식 의 모노 포화 질소-함유 고리를 형성하고(m

은 4 또는 5이고, 각 Rb는 독립적으로 동일 또는 상이하고 수소 또는 C_4 알킬을 나타냄),

<43> R은 하기 a) 내지 g)로부터 선택된다:

<44> a) 각각 하나 이상의 할로젠 원자, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $0\text{-C}_1\text{-C}_4$ 알킬, OH, NR_3R_4 로 선택적으로 치환되고/되거나, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 고리 내에 질소 원자를 포함하고 질소 원자는 N-옥사이드($\text{N}^+\text{-O}^-$)의 형태일 수 있는, 모노사이클릭 헤테로아릴, 포화 또는 부분 포화 헤테로사이클로알킬, 또는 사이클로알킬로부터 선택되거나,

<45> 하나 이상의 할로젠 원자, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $0\text{-C}_1\text{-C}_4$ 알킬, OH, NR_3R_4 , $\text{-C}_2\text{-C}_4$ 알케닐 또는 $\text{-C}_2\text{-C}_4$ 알키닐로 치환된 페닐 또는 나프틸과 같은 모노 또는 바이사이클릭 아릴로부터 선택된 고리

<46> (알킬, 알케닐 또는 알키닐은 헤테로사이클, NR_3R_4 와 같은 염기성 관능기로 선택적으로 치환됨);

<47> b) 각각 하나 이상의 CN, 아릴, 사이클로알킬 또는 $\text{-(C=O)}_m\text{-NR}_3\text{R}_4$, $\text{-O-(알킬)}_n\text{-헤테로사이클}$ 로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알케닐 또는 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알키닐

<48> (m은 0 또는 1이고, n은 0 또는 1이며,

<49> 아릴은 하나 이상의 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $0\text{-C}_1\text{-C}_4$ 알킬, -OH , $\text{-(O)}_n\text{-X-NR}_3\text{R}_4$ 로 선택적으로 치환되고(n은 0 또는 1, X는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌을 나타냄),

<50> 사이클로알킬은 하나 이상의 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $0\text{-C}_1\text{-C}_4$ 알킬, -OH 또는 $\text{-(알킬)}_p\text{NR}_3\text{R}_4$ (p는 0 또는 1)로 선택적으로 치환된 4 내지 7원 포화 사이클로알킬기이고,

<51> 헤테로사이클은 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬로 선택적으로 치환된, 피페리딘과 같은 포화 N-함유 5 내지 10원 고리이다);

<52> c) CONR_7R_8 (R_7 , R_8 은 독립적으로 직쇄 또는 분지된 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬);

<53> d) $\text{-C(OH)R}_5\text{R}_6$ (R_5 및 R_6 는 독립적으로 직쇄 또는 분지된 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬 또는 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알케닐 또는 알키닐, 아릴기를 나타내거나 또는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클을 형성함);

<54> e) 페닐이 하나 이상의 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $0\text{-C}_1\text{-C}_4$ 알킬, -OH , NR_3R_4 로 치환된 페녹시기;

<55> f) 페닐이 하나 이상의 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $0\text{-C}_1\text{-C}_4$ 알킬, -OH , NR_3R_4 로 선택적으로 치환된 벤질옥시기; 및

<56> g) 아이소프로페닐

<57> (상기에서, R_3 , R_4 는 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지된 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬 또는 아릴기를 나타내거나, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 하나 이상의 할로젠 원자, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $0\text{-C}_1\text{-C}_4$ 알킬, OH로 선택적으로 치환된 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클 또는 헤테로아릴을 형성함),

<58> 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 수화된 염, 또는 이들 화합물 또는 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분 이성질체 또는 거울상 이성질체의 다형 결정성 구조물.

<59> 보다 바람직하게는, 일반식 (I)에서,



<60> R_1 및 R_2 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 화학식 $\text{(CHR}^b\text{)}_m$ 의 모노 포화 질소-함유 고리를 형성하고(m은 4 또는 5이고, 각 Rb는 독립적으로 동일 또는 상이하고 수소 또는 C_4 알킬을 나타냄),

<61> R은 하기 a) 내지 f)로부터 선택된다:

<62> a) 각각 하나 이상의 할로젠 원자, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $0\text{-C}_1\text{-C}_4$ 알킬, OH, NR_3R_4 로 선택적으로 치환되고/되거나, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 고리 내에 질소 원자를 포함하고 질소 원자는 N-옥사이드($\text{N}^+\text{-O}^-$)의 형태일 수

있는, 모노사이클릭 헤테로아릴, 포화 또는 부분 포화 헤테로사이클로알킬, 또는 사이클로알킬로부터 선택되거나,

- <63> 하나 이상의 C₁-C₄ 알킬, O-C₁-C₄ 알킬, NR₃R₄, -C₂-C₄ 알케닐로 치환된 페닐과 같은 모노사이클릭 아릴로부터 선택된 고리
- <64> (알킬, 알케닐 또는 알키닐은 헤테로사이클, NR₃R₄와 같은 염기성 관능기로 선택적으로 치환됨);
- <65> b) 각각 하나 이상의 CN, 아릴, 사이클로알킬 또는 -NR₃R₄로 치환된 C-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐 또는 C₂-C₄ 알키닐
- <66> (사이클로알킬은 하나 이상의 NR₃R₄로 선택적으로 치환된 4 내지 7원 포화 사이클로알킬기이다);
- <67> c) CONR₇R₈(R₇, R₈은 독립적으로 직쇄 또는 분지된 C-C₄ 알킬);
- <68> d) -C(OH)R₅R₆(R₅ 및 R₆는 독립적으로 직쇄 또는 분지된 C₁-C₄ 알킬 또는 C₂-C₄ 알케닐 또는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클을 형성함);
- <69> e) 페닐이 하나 이상의 할로젠, C-C₄ 알킬, O-C₁-C₄ 알킬, -OH, NR₃R₄로 선택적으로 치환된 벤질옥시기;
- <70> f) 아이소프로페닐
- <71> (상기에서, R₃, R₄는 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지된 C₁-C₄ 알킬 또는 아릴기를 나타내거나, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 하나 이상의 할로젠 원자, C₁-C₄ 알킬, O-C₁-C₄ 알킬, OH로 선택적으로 치환된 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클 또는 헤테로아릴을 형성함).
- <72> 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 수화된 염, 또는 이들 화합물 또는 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분 이성질체 또는 거울상 이성질체의 다형 결정성 구조물.
- <73> 더욱 바람직하게는, m=5; 바람직하게는 m=4이고, 각각의 R_b=H이다.
- <74> R이 a)중 하나인 화합물, 특히, R이 아릴 또는 헤테로아릴 고리로부터 선택된 a)인 화합물이 바람직하다.
- <75> 특히 바람직한 화합물은 a)에서 R이,
- <76> 헤테로아릴, 특히 하나 이상의 할로젠 원자 또는 C₁-C₄ 알킬로 선택적으로 치환된, 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴 고리; 바람직하게는, 질소 원자가 N-옥사이드(N⁺-O⁻)의 형태인 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴 고리, 또는
- <77> 하나 이상의 C₁-C₄ 알킬, O-C₁-C₄ 알킬, NR₃R₄, -C₂-C₄ 알케닐로 치환된 페닐과 같은 아릴
- <78> (상기에서, 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 헤테로사이클 또는 NR₃R₄로 선택적으로 치환됨)로부터 선택된 고리에서 선택된다.
- <79> 화학식 (I)의 바람직한 화합물은 다음에서 선택될 수 있다:
- <80> 트랜스-1-{3-[4-(N,N-다이메틸카바모일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
- <81> 트랜스-1-{3-[4-(N,N-테트라메틸렌카바모일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
- <82> 1-[3-(4-벤조일페닐)프로폭시]피페리딘,
- <83> 1-[3-(4-사이아노메틸페닐)프로폭시]피페리딘,
- <84> 트랜스-1-{3-[4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
- <85> (RS)-1-{3-[4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘,
- <86> 1-{3-[4-(1-하이드록시-1-프로필부틸)페녹시]프로필}피페리딘,
- <87> 1-{3-[4-(1-하이드록시사이클로펜틸)페녹시]프로필}피페리딘,
- <88> 1-{3-[4-(1-하이드록시-1-알릴부트-3-에닐)페녹시]프로필}피페리딘,

- <89> 트랜스-1-{3-(4-아이소프로페닐페녹시)프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
- <90> 트랜스-1-{3-(4-스티릴페녹시)프로필}피페리딘,
- <91> (3S,5S)-1-{3-[4-(트랜스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
- <92> 1-{3-[4-(벤질옥시)페녹시]프로필}피페리딘,
- <93> 트랜스-3,5-다이메틸-1-[3-(4-페녹시페녹시)프로필]피페리딘,
- <94> 6-[4-(3-피페리디노프로폭시)페닐]-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘,
- <95> 트랜스-6-{4-[3-(3,5-다이메틸피페리디노)프로폭시]페닐}-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘,
- <96> 트랜스-1-{3-[4-(4,5-다이하이드로-3H-피롤-2-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
- <97> 1-{3-[4-(시스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <98> 1-{3-[4-(트랜스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <99> 1-{3-[4-(시스-4-테트라메틸렌아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <100> 1-{3-[4-(트랜스-4-테트라메틸렌아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]-프로필}피페리딘,
- <101> 트랜스-1-{3-[4-(시스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
- <102> 트랜스-1-{3-[4-(트랜스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
- <103> 1-{3-[(바이페닐-4-일)옥시]프로필}피롤리딘,
- <104> 트랜스-1-{3-[(바이페닐-4-일)옥시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
- <105> (3S,5S)-1-{3-[(바이페닐-4-일)옥시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
- <106> 1-{3-[(4'-메틸바이페닐-4-일)옥시]프로필}피페리딘,
- <107> 1-{3-[(4'-메톡시바이페닐-4-일)옥시]프로필}피페리딘,
- <108> (RS)-1-{3-[(바이페닐-4-일)옥시]프로필}-3-메틸피페리딘,
- <109> 트랜스-3,5-다이메틸-1-{3-[(4'-메틸바이페닐-4-일)옥시]프로필}피페리딘,
- <110> 1-{3-[(2'-메틸바이페닐-4-일)옥시]프로필}피페리딘,
- <111> 1-{3-[4-(3-티에닐)페녹시]프로필}피페리딘,
- <112> 1-{[3-(4-(4-피리딜)페녹시)프로필]피페리딘},
- <113> 트랜스-3,5-다이메틸-1-{3-[4-(4-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
- <114> 1-{3-[4-(3-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
- <115> 트랜스-3,5-다이메틸-1-{3-[4-(피롤-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <116> 트랜스-3,5-다이메틸-1-{3-[4-(피라졸-3-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <117> 다이-1,1'-{(바이페닐-4,4'-다이일)비스[옥시(프로판-1,3-다이일)]}피페리딘,
- <118> 4-(3-{[4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐-4-일]옥시}프로필)모폴린,
- <119> 1-(3-{[4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐-4-일]옥시}프로필)피롤리딘,
- <120> 다이-1,1'-{(바이페닐-4,4'-다이일)비스[옥시(프로판-1,3-다이일)]}피롤리딘,
- <121> 다이-1,1'-{(메틸렌비스[(페닐-1,4-다이일)옥시(프로판-1,3-다이일)]}피페리딘,
- <122> (3S,5S)-1-{3-[4-(트랜스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
- <123> (3S)-1-{3-[4-(트랜스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘,
- <124> (3S)-3-메틸-1-{3-[4-(4-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,

- <125> 1-(3-{[4'-(피페리디노메틸)바이페닐-4-일]옥시}프로필)피페리딘,
- <126> (3S,5S)-1-{3-[4-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5- 다이메틸피페리딘,
- <127> (3S)-1-{3-[4-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘,
- <128> 1-{3-[4-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <129> 1-{3-[4-(시스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘, 다이하이드로클로라이드,
- <130> 1-{3-[4-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘, 다이하이드로클로라이드,
- <131> (3S)-3-메틸-1-{3-[4-(시스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘, 다이하이드로클로라이드,
- <132> (3S)-3-메틸-1-{3-[4-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘, 다이하이드로클로라이드,
- <133> 1-(3-{[4'-(피페리디노메틸)바이페닐-4-일]옥시}프로필)피페리딘,
- <134> 1-{3-[4-(4-피페리디노부트-1-인-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <135> (E)-1-(3-{[4'-(3-피페리디노프로프-1-엔-1-일)바이페닐-4-일]옥시}프로필)피페리딘,
- <136> (Z)-1-(3-{[4'-(3-피페리디노프로프-1-엔-1-일)바이페닐-4-일]옥시}프로필)피페리딘,
- <137> 1-메틸-4-[4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐]피페라진
- <138> 1-{3-[4-(시스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)메틸페녹시]프로필}피페리딘,
- <139> 1-{3-[4-(트랜스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)메틸페녹시]프로필}피페리딘,
- <140> 4-(3-{[4'-(3-피페리디노프로필)바이페닐-4-일]옥시}프로필)피페리딘,
- <141> (3S,5S)-1-{3-[4-(트랜스-4-아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5- 다이메틸피페리딘,
- <142> (3S)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드,
- <143> (3S)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드,
- <144> 4-[4-(3-피페리디노프로폭시)페닐]피리딘 1-옥사이드,
- <145> 2-메틸-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리딘 1- 옥사이드,
- <146> 2-하이드록시-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리딘,
- <147> 1-메틸-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리디니움,
- <148> 2-(3-피페리디노프로폭시)-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리딘,
- <149> 2-메틸-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리딘,
- <150> 1-{3-[4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}피페리딘,
- <151> (3S)-1-{3-[트랜스-4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘,
- <152> (3S)-1-{3-[4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘,
- <153> 1-{3-[트랜스-4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}피롤리딘,
- <154> (3S)-1-{3-[4-(4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘,
- <155> 1-{3-[트랜스-4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}피페리딘,
- <156> 1-{3-[트랜스-4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}-2-메틸피롤리딘,
- <157> 1-메틸-4-[4-(3-피페리디노프로폭시)벤질옥시]피페리딘,
- <158> 1-메틸-4-[4-(3-피페리디노프로폭시)벤질옥시메틸]피페리딘,
- <159> 1-메틸-4-{2-[4-(3-피페리디노프로폭시)벤질옥시]에틸}피페리딘,
- <160> 1-에틸-3-[4-(3-피페리디노프로폭시)벤질옥시]피페리딘,

- <161> 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 수화된 염, 또는 이들 화합물 또는 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분 이성질체 또는 거울상 이성질체의 다형 결정성 구조물.
- <162> 보다 바람직하게는 하기의 화합물로부터 선택된다:
- <163> 트랜스-1-{3-[4-([N,N-다이메틸카바모일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
- <164> 트랜스-1-{3-[4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
- <165> 1-{3-[4-(1-하이드록시-1-프로필부틸)페녹시]프로필}피페리딘,
- <166> (3S, 5S)-1-{3-[4-(트랜스-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
- <167> 6-[4-(3-피페리디노프로폭시)페닐]-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘,
- <168> 트랜스-6-{4-[3-(3,5-다이메틸피페리디노)프로폭시]페닐}-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘,
- <169> 트랜스-1-{3-[4-(4,5-다이하이드로-3H-피롤-2-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
- <170> 1-{3-[4-(시스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <171> 1-{3-[4-(트랜스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-피페리딘,
- <172> 1-{3-[4-(시스-4-테트라메틸렌아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <173> 1-{3-[4-(트랜스-4-테트라메틸렌아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}- 피페리딘,
- <174> 트랜스-1-{3-[4-(시스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
- <175> 트랜스-1-{3-[4-(트랜스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
- <176> 1-{3-[(2'-메틸바이페닐-4-일)옥시]프로필}피페리딘,
- <177> 1-[[3-[4-(4-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
- <178> 트랜스-3,5-다이메틸-1-{3-[4-(4-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
- <179> 1-{3-[4-(3-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
- <180> 트랜스-3,5-다이메틸-1-{3-[4-(피라졸-3-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <181> 다이-1,1'-{(바이페닐-4,4'-다이일)비스[옥시(프로판-1,3-다이일)]}피페리딘,
- <182> 4-(3-{[4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐-4-일]옥시}프로필)모폴린,
- <183> 1-(3-{[4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐-4-일]옥시}프로필)피롤리딘,
- <184> 다이-1,1'-{(바이페닐-4,4'-다이일)비스[옥시(프로판-1,3-다이일)]}피롤리딘,
- <185> (3S)-3-메틸-1-{3-[4-(4-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
- <186> 1-{3-[4-(시스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <187> 1-{3-[4-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <188> (3S)-3-메틸-1-{3-[4-(시스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <189> (3S)-3-메틸-1-{3-[4-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <190> 1-(3-{[4'-(피페리디노메틸)바이페닐-4-일]옥시}프로필)피페리딘,
- <191> 1-{3-[4-(4-피페리디노부트-1-인-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <192> (3S)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드,
- <193> (3S)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드,
- <194> (3S)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드,
- <195> (3S)-1-{3-[트랜스-4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘,

- <196> (3S)-1-{3-[4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘,
- <197> 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 수화된 염, 또는 이들 화합물 또는 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분 이성질체 또는 거울상 이성질체의 다형 결정성 구조물.
- <198> 더욱 바람직하게는:
- <199> 트랜스-1-{3-[4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
- <200> 1-{3-[4-(1-하이드록시-1-프로필부틸)페녹시]프로필}피페리딘,
- <201> 6-[4-(3-피페리디노프로폭시)페닐]-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘,
- <202> 트랜스-6-{4-[3-(3,5-다이메틸피페리디노)프로폭시]페닐}-2,3,4,5- 테트라하이드로피리딘,
- <203> 1-{3-[4-(시스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <204> 1-{3-[4-(트랜스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-피페리딘,
- <205> 1-{3-[4-(시스-4-테트라메틸렌아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <206> 1-{3-[4-(트랜스-4-테트라메틸렌아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}- 피페리딘,
- <207> 트랜스-1-{3-[4-(시스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
- <208> 트랜스-1-{3-[4-(트랜스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘,
- <209> 1-[[3-[4-(4-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
- <210> 트랜스-3,5-다이메틸-1-{3-[4-(4-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
- <211> 1-{3-[4-(3-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
- <212> 트랜스-3,5-다이메틸-1-{3-[4-(피라졸-3-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <213> 다이-1,1'-{(바이페닐-4,4'-다이일)비스[옥시(프로판-1,3-다이일)]}피페리딘,
- <214> 4-(3-[[4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐-4-일]옥시]프로필)모폴린,
- <215> 1-(3-[[4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐-4-일]옥시]프로필)피롤리딘,
- <216> 다이-1,1'-{(바이페닐-4,4'-다이일)비스[옥시(프로판-1,3-다이일)]}피롤리딘,
- <217> (3S)-3-메틸-1-{3-[4-(4-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘,
- <218> 1-{3-[4-(시스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <219> 1-{3-[4-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <220> (3S)-3-메틸-1-{3-[4-(시스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <221> (3S)-3-메틸-1-{3-[4-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <222> 1-(3-[[4'-(피페리디노메틸)바이페닐-4-일]옥시]프로필)피페리딘,
- <223> 1-{3-[4-(4-피페리디노부트-1-인-1-일)페녹시]프로필}피페리딘,
- <224> (3S)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드,
- <225> (3S)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드,
- <226> (3S)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드,
- <227> (3S)-1-{3-[트랜스-4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘,
- <228> (3S)-1-{3-[4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘,
- <229> 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 수화된 염, 또는 이들 화합물 또는 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분 이성질체 또는 거울상 이성질체의 다형 결정성 구조.

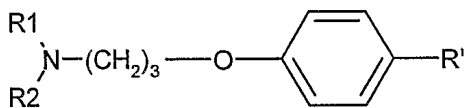
- <230> 특히, 바람직한 화합물은:
- <231> (3S)-3-메틸-1-(3-[4-(4-피리딜)페녹시]프로필)피페리딘, 다이옥살레이트,
- <232> (3S)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드, 옥살레이트,
- <233> (3S)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드, 하이드로클로라이드,
- <234> (3S)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드, 다이하이드로클로라이드이다.
- <235> 상기 또는 이하에서 사용될 때:
- <236> "알킬"은 사슬 내에 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄이거나 분지될 수 있는 지방족 탄화수소기를 의미한다. 바람직한 알킬기는 사슬 내에 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다. "분지된"은 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 하나 이상의 저급 알킬기가 선형 알킬 사슬에 결합된 것을 의미한다. 예시적인 알킬기는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, t-부틸, n-펜틸, 3-펜틸, 옥틸, 노닐, 데실을 포함한다.
- <237> "알켄"은 사슬 내에 2 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 직쇄이거나 분지될 수 있는, 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 지방족 탄화수소기를 의미한다. 바람직한 알케닐기는 사슬 내에 2 내지 12개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 사슬 내에 약 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 예시적인 알케닐기는 에틸, 프로펜, n-부텐, i-부텐, 3-메틸부텐-3-에닐, n-펜텐, 헵텐, 옥텐, 노넨, 데세닐을 포함한다.
- <238> "알킨"은 사슬 내에 2 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 직쇄이거나 분지될 수 있는, 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 지방족 탄화수소기를 의미한다. 바람직한 알키닐기는 사슬 내에 2 내지 12개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 사슬 내에 약 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 예시적인 알키닐기는 에틸, 프로핀, n-부틴, 2-부틴, 3-메틸부틴, n-펜틴, 헵틴, 옥틴 및 데시닐을 포함한다.
- <239> "할로겐 원자"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자, 바람직하게는 불소 및 염소 원자를 지칭한다.
- <240> "사이클로알킬"은 3 내지 10개의 탄소 원자, 바람직하게는 5 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 비-방향족 모노사이클릭 또는 다환 탄화수소 고리 시스템을 의미한다. 고리 시스템의 고리들의 바람직한 고리 크기는 5 내지 6개의 고리 원자를 포함한다. 예시적인 모노사이클릭 사이클로알킬은 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등을 포함한다. 예시적인 다환 사이클로알킬은 1-데칼린(decalin), 노르보닐(norbornyl), 아다만트-(1- 또는 2-)-일을 포함한다.
- <241> "아릴"은 6 내지 14개의 탄소 원자, 바람직하게는 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 방향족 모노사이클릭 또는 다환 탄화수소 고리 시스템을 의미한다. 예시적인 아릴기는 페닐 또는 나프틸을 포함한다.
- <242> 본원에서, 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 고리의 적어도 하나의 원소가 헤테로원자인, 포화, 부분 불포화 또는 불포화된 비-방향족 안정한 3 내지 14원, 바람직하게는 5 내지 10원 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 다환 고리를 가리킨다. 대표적으로, 헤테로원자는 산소, 질소, 황, 셀레늄 및 인 원자를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 바람직한 헤테로원자는 산소, 질소 및 황이다.
- <243> 또한, 적절한 헤테로사이클은 문헌[*The Handbook of Chemistry and Physics*, 76판, CRC Press, Inc., 1995-1996, pages 2-25 내지 2-26]에 개시되어 있고, 그 내용은 본원에 참조 문헌으로서 포함된다.
- <244> 바람직한 비-방향족 헤테로사이클릭은 페닐기와의 축합으로부터 기인한 융합 시스템뿐 아니라, 피롤리딘일, 피라졸리딘일, 이미다졸리딘일, 옥시란일, 테트라하이드로퓨란일, 다이옥솔란일, 테트라하이드로피란일, 다이옥산일, 피페리딘, 피페라진일, 모폴린일, 피란일, 이미다졸린일, 피롤린일, 피라졸린일, 티아졸리딘일, 테트라하이드로티오피란일, 다이티안일, 티오모폴린일, 다이하이드로피란일, 테트라하이드로피리딘, 다이하이드로피리딘, 테트라하이드로피리미딘일, 다이하이드로티오피란일, 아제판을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- <245> 본원에서, 용어 "헤테로아릴" 또는 방향족 헤테로사이클은 5 내지 14원, 바람직하게는 5 내지 10원 방향족 헤테로 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 다환 고리를 지칭한다. 예로서 페닐기와의 축합으로부터 기인한 융합 시스템뿐 아니라, 피롤릴, 피리딜, 피라졸릴, 티엔일, 피리미딘일, 피라진일, 테트라졸릴, 인돌릴, 퀴놀린일, 퓨린일, 이미다졸릴, 티엔일, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 퓨란일, 벤조퓨란일, 1,2,4-티아디아아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아졸릴, 아이소퀴놀릴, 벤조-티엔일, 아이소벤조퓨릴, 피라졸릴, 카바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 아이속사졸릴, 피리딜-N-옥사이드를 포함한다.
- <246> 본원에서, 용어 "카보사이클" 또는 "카보사이클릭"은 포화, 부분 불포화 또는 불포화 비-방향족 안정한 3 내지

14원, 바람직하게는 5 내지 10원 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 다환고리를 지칭한다. 또한, 적절한 카보사이클은 문헌[*The Handbook of Chemistry and Physics*, 76판, CRC Press, Inc., 1995-1996, pages 2-25 내지 2-26]에 개시되어 있고, 그 내용은 본원에 참조 문헌으로서 포함된다.

- <247> 바람직한 카보사이클은 사이클로알킬, 사이클로알케닐 또는 사이클로알킬닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- <248> 또한, "알킬", "사이클로알킬", "알케닐", "알킬닐", "아릴", "헤테로아릴", "헤테로사이클" 등은 두 개의 수소 원자의 제거에 의하여 형성된, 대응되는 "알킬렌", "사이클로알킬렌", "알케닐렌", "알킬닐렌", "아릴렌", "헤테로아릴렌", "헤테로사이클렌" 등을 지칭한다.
- <249> 본원에서, 용어 "환자"는 본원에 기재된 하나 이상의 질병 및 질환으로 고통받거나 고통받을 가능성이 있는, 포유동물과 같은 온혈동물, 바람직하게는 인간 또는 인간 아이를 지칭한다.
- <250> 본원에서, 용어 "치료적 유효량"은 본원에 기재된 질병 및 질환의 증상을 경감, 제거, 치료 또는 조절하기에 유효한 본원 발명 화합물의 양을 지칭한다. 용어 "조절"은 본원에 기재된 질병 및 질환의 진행이 감속, 중단, 억제 또는 중지될 수 있는 모든 과정을 지칭하고자 하지만, 반드시 모든 질병 및 질환 증상의 완전한 제거를 나타내는 것은 아니고, 예방적 치료를 포함하고자 한다.
- <251> 본원에서, 용어 "약학적으로 허용가능"은, 올바른 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 잇점/위험 비에 비례하여 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 다른 문제 있는 합병증없이 인간 및 동물 조직과의 접촉에 적합한, 화합물, 물질, 조성물 또는 제형을 지칭한다.
- <252> 본원에서, "약학적으로 허용가능한 염"은 모 화합물이 이의 산 또는 염기염을 만들어서 변형된, 개시 화합물의 유도체를 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 염은 예컨대, 비독성 무기 또는 유기산으로부터 형성된, 통상적인 비독성염 또는 4급 암모늄염을 포함한다. 예를 들면, 이러한 통상적인 비독성염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 설��파민산, 인산, 질산 등과 같은 무기산으로부터 유래된 염들; 및 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 글루쿠론산, 글루콘산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 툴루엔설폰산, 옥살산, 푸마르산, 말레산 등과 같은 유기산으로부터 제조된 염들을 포함한다. 추가의 부가염은 트로메타민, 메글루민, 에폴라민 등과 같은 암모늄 염, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 아연 또는 마그네슘과 같은 금속염을 포함한다. 염산염 및 옥살산염이 바람직하다.
- <253> 본원 발명의 약학적으로 허용가능한 염은 통상의 화학적 방법에 의하여 염기성 또는 산성 잔기를 포함하는 모 화합물로부터 합성할 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리산 또는 염기 형태를 화학양론량의 적절한 염기 또는 산과 물, 유기 용매 또는 이들의 혼합물 중에서 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 아이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 적절한 염의 목록은 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17판, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418 또는 P. H. Stahl, C.G.Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use*, Wiley-VCH, 2002]에 기재되어 있으며, 이의 내용은 본원에 참조 문헌으로서 포함된다.
- <254> 기하이성질체 및 입체이성질체를 갖는 화학식 (I)의 화합물들도 본 발명의 일부이다.
- <255> 추가의 목적에 따르면, 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.
- <256> 본 발명의 화합물은 해당 업계의 통상의 기술자에게 잘 알려져 있는 다수의 방법으로 제조할 수 있다. 화합물은 예컨대, 하기의 방법 또는 숙련된 기술자에 의하여 이해되는 이의 변화를 적용 또는 응용하여 합성할 수 있다. 당업자에게 적절한 변형 및 치환은 쉽게 명백하고 잘 알려져 있거나 과학 문헌으로부터 용이하게 획득가능할 것이다.
- <257> 특히, 이러한 방법은 문헌[R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989]에서 찾을 수 있다.
- <258> 본 발명의 화합물이 하나 이상의 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 포함할 수 있고, 광학적으로 활성인 형태 또는 라세미체 형태로 분리될 수 있다는 것을 알 수 있을 것이다. 따라서, 특별한 입체화학 또는 이성질체 형태가 구체적으로 지시되지 않는다면, 하나의 구조의 모든 키랄 형태, 부분 이성질체 형태, 라세미 형태 및 모든 기하이성질체 형태를 의도한다. 이러한 광학 활성 형태의 제조 및 분리 방법은 해당 업계에 잘 알려져 있다. 예를 들면, 입체이성질체의 혼합물은 라세미체 형태의 분할, 일반, 역상 및 키랄 크로마토그래피, 분별 염 형성, 재결정화 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 표준 기법, 또는 키랄 출발물질로부터 또는 표적 키랄 중

심의 계획된 합성에 의한 키랄 합성에 의하여 분리될 수 있다.

- <259> 본 발명의 화합물은 다양한 합성 경로에 의하여 제조할 수 있다. 시약과 출발물질은 상업적으로 이용가능하거나 해당 업계의 통상의 기술자가 잘 알려진 기법으로 용이하게 제조할 수 있다. 모든 치환체는 달리 기재되지 않는한, 앞서 정의한 바와 같다.
- <260> 하기의 반응에서, 최종 산물에서 반응성 관능기가 필요한 경우, 원치않게 이들이 반응에 참여하는 것을 피하기 위하여, 반응성 관능기, 예컨대 하이드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카복시기의 보호가 필요할 수 있다. 통상적인 보호기가 표준 실무(예컨대, 문헌[T.W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, 1991; J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973] 참조)에 따라서 사용될 수 있다.
- <261> 일부 반응들은 염기 존재 하에 수행할 수 있다. 이 반응에 사용되는 염기의 성질에는 특별한 제한이 없고, 분자의 다른 부분에 불리한 영향이 없다면, 이러한 유형의 반응에 통상적으로 사용되는 염기의 염기가 동등하게 본원에서 사용될 수 있다. 적절한 염기의 예는 수산화나트륨, 탄산칼륨, 트리에틸아민, 수소화 나트륨 및 수소화 칼륨과 같은 수소화 알칼리 금속, 메틸리튬 및 부틸리튬과 같은 알킬리튬 화합물, 및 소듐 메톡사이드 및 소듐 에톡사이드와 같은 알칼리 금속 알콕사이드를 포함한다.
- <262> 대개, 반응은 적절한 용매에서 수행된다. 반응 또는 관련 시약에 불리한 영향이 없는한, 다양한 용매가 사용될 수 있다. 적절한 용매의 예는 방향족, 지방족 또는 지환족 탄화수소일 수 있는, 헥산, 사이클로헥산벤젠, 톨루엔 및 크실렌과 같은 탄화수소; *N,N*-디메틸포름아미드와 같은 아미드; 에탄올 및 메탄올과 같은 알콜 및 디에틸 에테르, 메틸 *t*-부틸 에테르 및 테트라하이드로퓨란과 같은 에테르를 포함한다.
- <263> 반응은 폭넓은 온도 범위에서 일어날 수 있다. 일반적으로, 0°C 내지 150°C의 온도에서(보다 바람직하게는 대략 실온 내지 100°C에서) 반응을 수행하는 것이 편리하다는 것을 발견했다. 반응에 요구되는 시간도 많은 변수, 특히 반응 온도 및 시약의 성질에 따라서 폭넓게 변화될 수 있다. 그러나, 반응이 앞서 약속된 바람직한 조건하에서 수행된다면, 약 3시간 내지 20시간이면 대개 충분할 것이다.
- <264> 이렇게 제조된 화합물을 통상적인 수단에 의하여 반응 혼합물로부터 회수할 수 있다. 예컨대, 반응 혼합물로부터 용매를 증류하여 제거하거나, 필요하다면, 반응 혼합물로부터 용매를 증류하여 제거한 후에 잔사를 물에 붓고 비-수산화성 유기 용매로 추출하고 추출물로부터 용매를 증류하여 제거함으로써 화합물을 회수할 수 있다.
- <265> 추가적으로, 회망한다면, 재결정화, 재침전 또는 다양한 크로마토그래피 기법, 특히 칼럼 크로마토그래피 또는 분별 박층 크로마토그래피와 같은 다양한 주지 기법으로 생성물을 추가로 정제할 수 있다.
- <266> 본 발명의 화학식 (I)의 화합물의 제조방법은 본 발명의 또 하나의 목적이다.
- <267> 본 발명에 따르면, 관능기의 "전구체기"이라는 표현은 하나 이상의 적절한 시약으로 하나 이상의 반응에 의하여 원하는 기능에 이를 수 있는 임의의 기를 지칭한다. 이러한 반응은 통상의 부가, 치환 또는 관능기화 반응뿐 아니라, 탈보호 반응을 포함한다.
- <268> 제1 측면에 따르면, 본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

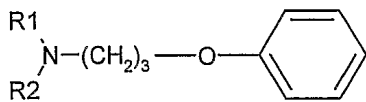


(II)

- <269>
- <270> 상기 식에서, R1 및 R2는 일반식 (I)에서 정의된 바와 같고, R'은 R의 전구체기를 나타낸다. 일반적으로 R'에서 원하는 R 기능으로의 치환 또는 관능기화 반응이 수행된다.
- <271> 더욱 정확하게는, R이 알코올 기능을 갖는 기를 나타낼 때, 화학식 (I)의 화합물은 적절한 유기마그네슘 할라이드로 R'가 카보닐 기능을 갖는 기를 나타내는 화학식 (II)의 화합물로부터 수득할 수 있거나, 반대로, 대응되는 유기마그네슘 할라이드를 형성한 후 카보닐 기능을 나타내는 적절한 시약에 의하여 그리나드 반응을 거쳐서, R'이 할로젠 원자를 나타내는 화학식 (II)의 화합물로부터 수득할 수 있다.
- <272> 더욱 정확하게는, R이 CONR3R4 기능을 갖는 기를 나타낼 때, 화학식 (I)의 화합물은 HNR3R4 기능을 갖는 적절한

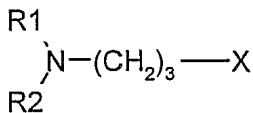
시약에 의하여 R'이 산 할라이드 기능을 갖는 기를 나타내는 대응 화합물 (II)로부터 취득할 수 있다. R'이 산 할라이드 기능을 갖는 기를 나타내는 상기 화학식 (II)의 화합물은 차례로 R'이 산 기를 나타내는 화학식 (II)의 화합물로부터 취득할 수 있고, 이는 이어서 R'이 에스테르기를 나타내는 화학식 (II)의 화합물로부터 취득할 수 있다.

- <273> 더욱 정확하게는, R이 알케닐 기능을 갖는 기를 나타낼 때, 화학식 (I)의 화합물은 탈수 반응에 의하여 R'이 알콜 기능을 갖는 기를 나타내는 대응 화학식 (II)의 화합물로부터 취득할 수 있다.
- <274> 더욱 정확하게는, R이 NR₃R₄ 기능을 갖는 기를 나타낼 때, 화학식 (I)의 화합물은 환원 조건하에서 아민화 반응에 의하여 R'이 카보닐 기능을 갖는 기를 나타내는 대응 화학식 (II)의 화합물로부터 취득할 수 있다.
- <275> 또는, R이 NR₃R₄ 기능을 갖는 기를 나타낼 때, 화학식 (I)의 화합물은 적절한 HNR₃R₄ 시약으로 R'이 할로젠 원자를 갖는 기를 나타내는 대응 화학식 (II)의 화합물로부터 취득할 수 있다.
- <276> 더욱 정확하게는, 상기 관능기화 반응은 또한 화학식 (OH)₂-B-R의 적절한 시약에 의한 R'이 할로젠 원자를 나타내는 화학식 (II)의 화합물로부터의, 스즈키 반응에 존재하는 단계를 포함할 수 있다.
- <277> 바람직하게는, 이러한 반응은 염기 조건하에서 Pd(PPh₃)₄의 존재하에 수행된다.
- <278> 제2 측면에 따르면, 본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 대응하는 화학식 (III)의 화합물로부터 취득할 수 있다.



(III)

- <279>
- <280> 상기 식에서, R1 및 R2는 일반식 (I)에서 정의된 바와 같다. 일반적으로, 원하는 R기의 그래프팅 또는 구축 단계를 포함하는 반응이 수행된다.
- <281> 더욱 정확하게는, R이 헤테로사이클을 나타낼 때, 상기 헤테로사이클은 적절한 조건하에서 일반적으로 알려진 반응에 따라서 하나 이상의 연속 단계로 만들어질 수 있다.
- <282> 추가의 측면에 따르면, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IV) 및 화학식 (V)의 화합물의 커플링에 의하여 취득할 수 있다.

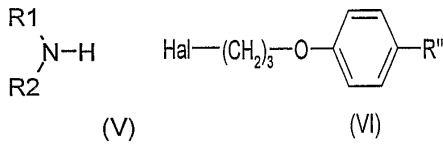


(IV)



(V)

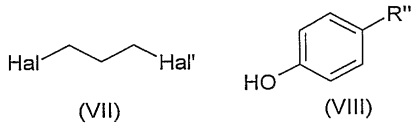
- <283>
- <284>
- <285> 상기 식에서, R1 및 R2는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고, Y 및 X는 각각 친핵성 기 및 이탈기 또는 이의 전구체를 나타내며, R''은 화학식 (I)에서 정의된 R 또는 화학식 (II)에서 정의된 R'을 나타낸다. 일반적으로, X 및 Y가 -OH 기능을 나타낼 때, 상기 반응은 미츠노부 반응이다. 일반적으로, X가 할로젠 원자를 나타내고 Y가 -OH 기능을 나타낼 때, 상기 반응은 염기 조건 하에 수행된다.
- <286> 추가의 측면에 따르면, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (V) 및 (VI)의 화합물의 커플링에 의하여 취득할 수 있다.



<287>

<288> 상기 식에서 R1 및 R2는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같고, Hal은 할로겐 원자를 나타내며, R''은 일반식 (I)에서 정의된 R 또는 일반식 (II)에서 정의된 R'을 나타낸다. 일반적으로, 상기 반응은 염기 조건하에 수행된다.

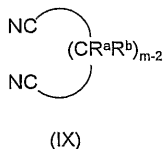
<289> 화학식 (VI)의 화합물은 화학식 (VII) 및 화학식 (VIII)의 화합물의 커플링에 의하여 수득할 수 있다.



<290>

<291> 상기 식에서, Hal 및 R''은 화학식 (VI)에서 정의된 바와 같고, Hal'은 할로겐 원자를 나타낸다.

<292> 화학식 (V)의 화합물은 화학식 (IX)의 화합물의 환원 및 환형화에 의하여 수득할 수 있다.



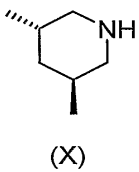
<293>

<294> 상기 식에서, Ra, Rb 및 m은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다. 일반적으로, 이러한 반응은 촉매 조건하에서 알루미늄 상의 로듐과 같은 촉매의 존재하에 수행된다.

<295> 또한, 본 발명의 방법은 화학식 (I)의 화합물을 분리하는 추가 단계를 포함할 수 있다. 이는 상기한 회수 방법에서처럼, 해당 업계의 기술자가 임의의 공지된 통상적 수단에 의하여 수행할 수 있다.

<296> 출발 산물은 상업적으로 이용가능하거나 임의의 공지 방법 또는 실시예에 기재된 방법을 적용 또는 응용함으로써 수득할 수 있다.

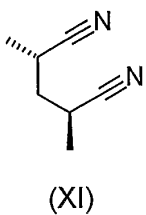
<297> 특히, 본 발명의 방법은 광학적으로 순수한 출발 산물 또는 중간체, 보다 구체적으로 하기 유도체 (X)를 이용할 수 있다.



<298>

<299> 화학식 (X)는 본 발명의 방법에 특히 유용하다. 본 발명자들은 이제 광학적으로 순수한 (3S,5S)-디메틸피페리딘의 신규 제조방법을 개발하였다.

<300> 추가의 측면에 따르면, 본 발명은 화학식 (XI)의 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 (X)의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

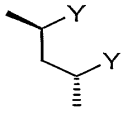


<301>

<302> 더욱 정확하게는, 상기 단계는 바람직하게는 알루미늄 상의 로듐 촉매와 같은 촉매 조건하에서 메탄올과 같은 알코올의 존재하에 다이하이드로젠, 또는 보로하이드라이드 또는 알루미늄 하이드라이드 같은 수소화물 등의 환원

제로 선택적으로 니켈염과 같은 금속의 존재하에 화학식 (XI)을 환원하는 단계를 포함한다.

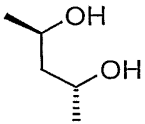
<303> 화학식 (XI)는 이어서 화학식 (XII)의 화합물로부터 수득된다.



<304> (XII)

<305> 상기 식에서, Y는 메실레이트 또는 할로젠 원자와 같은 이탈기를 나타낸다. 일반적으로, 상기 반응은 시안화칼륨과 같은 시안화물의 존재하에 수행된다.

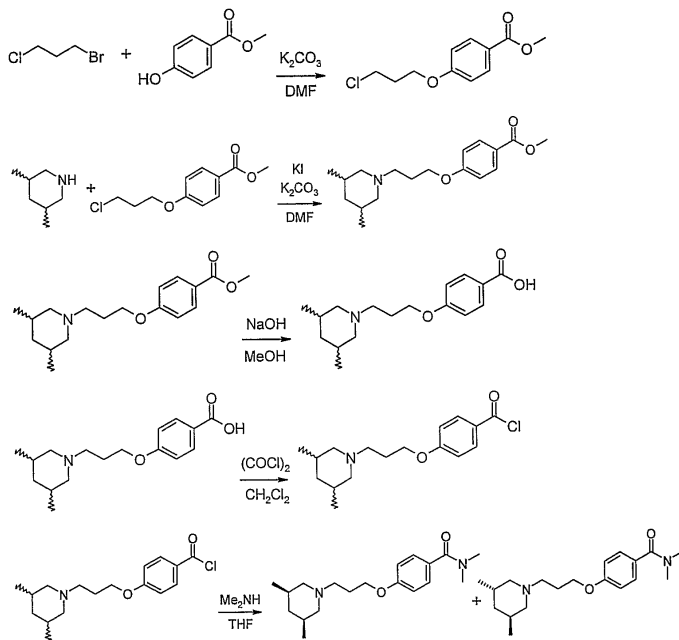
<306> 화학식 (XII)는 화학식 (XIII)의 화합물로부터 수득한다.



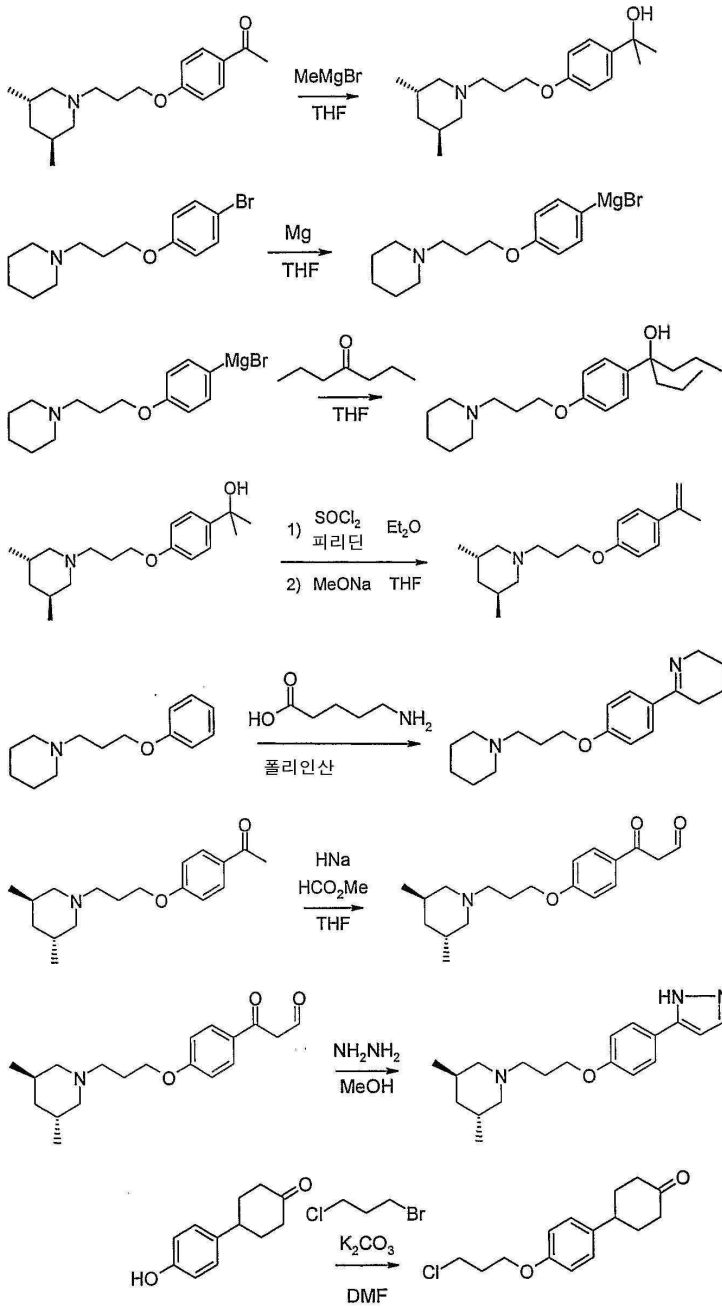
<307> (XIII).

<308> 일반적으로, 상기 반응은 염기의 존재하에서 메탄설포닐클로라이드와 같은 화학식 Hal-Y의 적절한 시약으로, 또는 이미다졸과 같은 염기의 존재 또는 부재 하에 설포닐 클로라이드와 같은 할로겐화제로 수행된다.

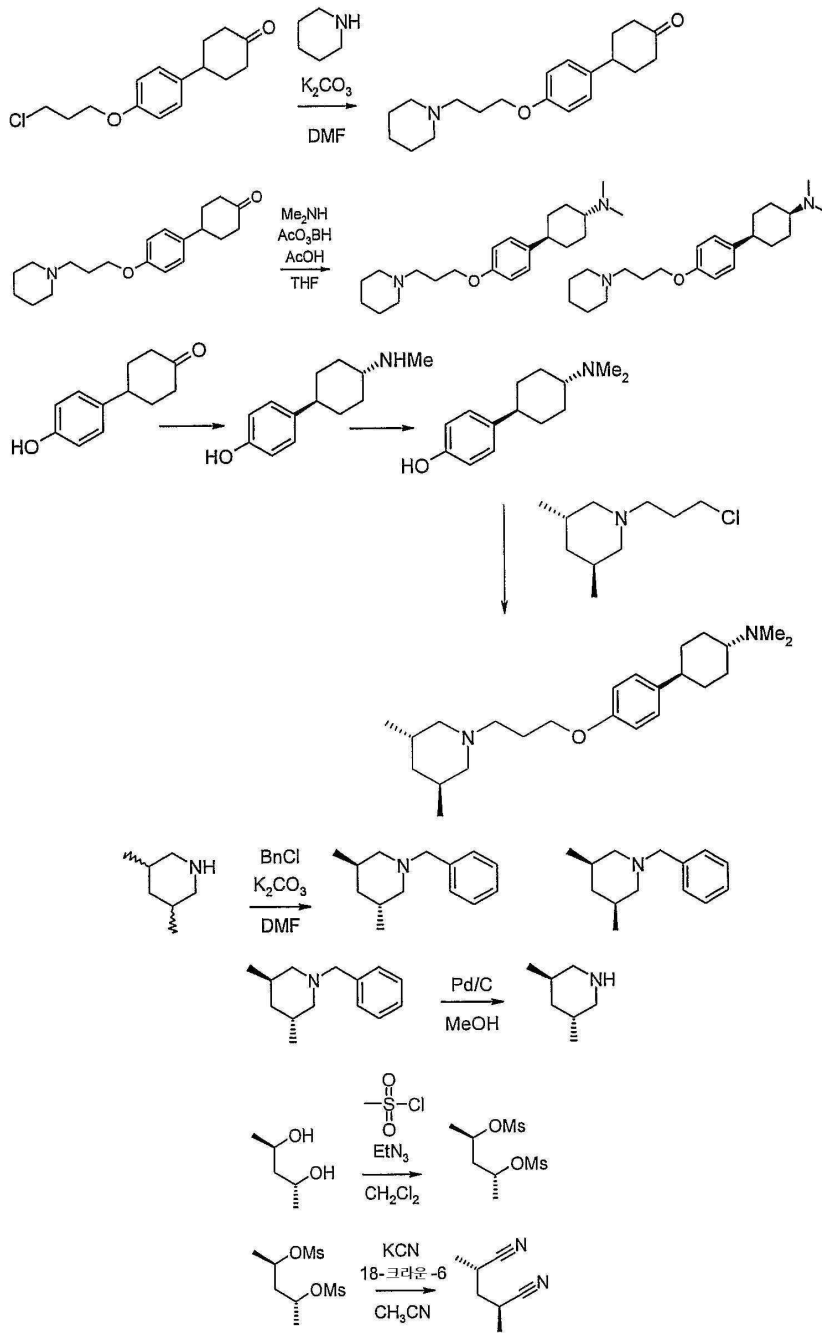
<309> 본 발명의 방법의 대표적인 도식은 하기와 같이 요약된다.



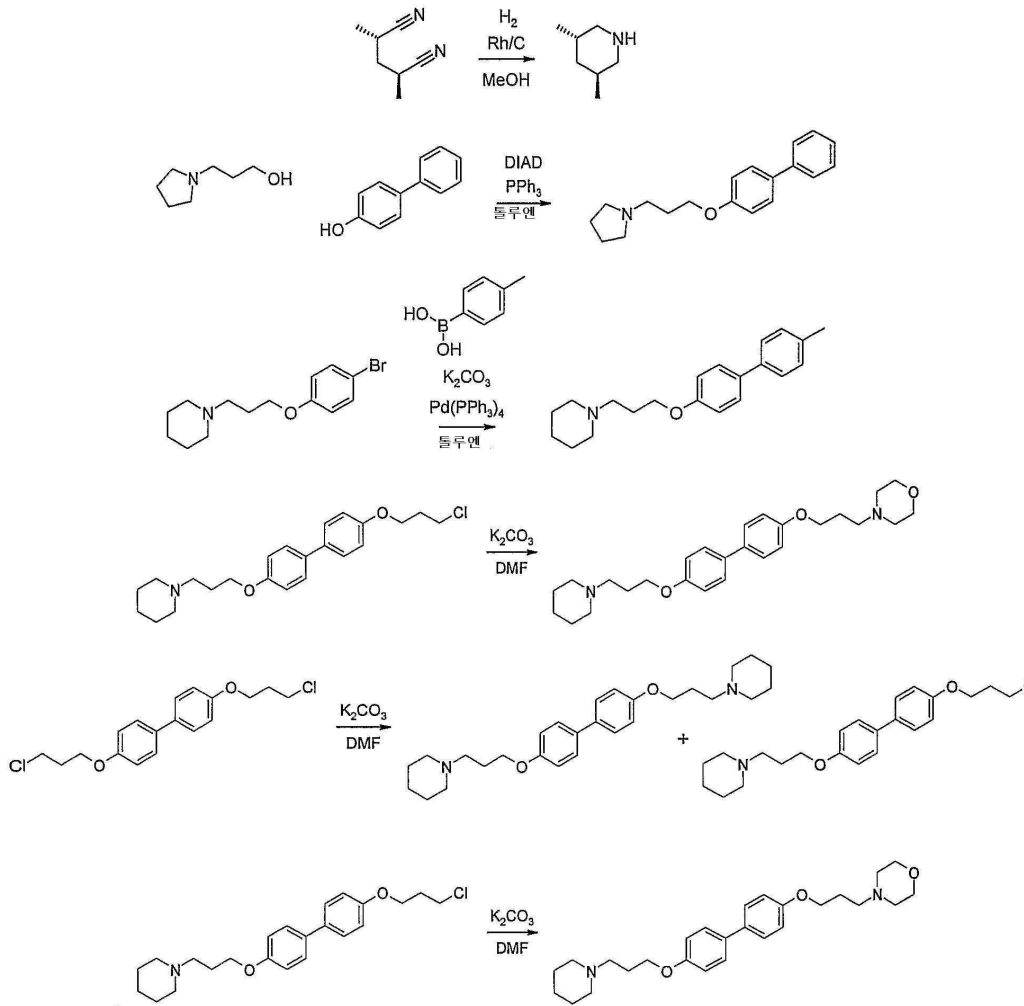
<310>



<311>



<312>



<313>

<314> 합성은 또한 다성분 반응으로서 하나의 포트에서 수행할 수 있다.

<315> 추가의 목적에 따르면, 본 발명은 또한 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체와 함께 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

<316> 길항제는 특히 노인에서의 알츠하이머병 및 다른 인지 장애, 우울 또는 단순 무기력 상태와 같은 병증의 치료에서, 향정신성 효과를 갖고, 각성, 주의, 기억을 증진시키고, 기분을 향상시키는 약제의 활성 성분으로서 유리하게 사용된다. 바람직하게는, 상기 화합물이 알츠하이머병, 정신병증에서, 특히 노인에서 주의, 각성, 기억 장애, 인지 부족, 우울 또는 무기력 상태와 같은 중추신경계 장애의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

<317> 이들의 기억능 향상 효과는 건강한 인간에서 경계, 주의 및 기억 능력을 자극하는데 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물은 인간에서 야간 업무 또는 시간 변동에의 적응을 용이하게 하는데 유용할 수 있다.

<318> 또한, 이들 약제는 비만, 현기증 및 멀미의 치료에 유용할 수 있다.

<319> 또한, 이들의 효율성을 증가시키고 부작용을 감소시키기 위하여 신경 이완제와 같은 다른 정신병 약제와 함께 본원 발명의 화합물을 결합하는 것이 유용할 수 있다.

<320> 일정 형태의 간질에 적용될 수 있을 것으로도 예상된다.

<321> 이들 치료 용도는 또한 주로 분비 또는 위장관 운동의 자극제로서 말초 기관과 관련된다.

<322> 본 발명의 화합물은 특히 노인의 중추신경계 질환의 치료에 유용하다.

<323> 추가로, 상기 길항제 또는 역작용제는 또한 간질의 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있다.

<324> 본원에서 사용할 때, "간질"은 뇌에서 신경 세포의 클러스터 또는 뉴런이 때때로 비정상적인 신호 전달을 나타내는 뇌 질환을 가리킨다. 간질은 또한 발작성 질환으로도 알려져 있다. 발작은 뇌에서 전기 활성의 갑작스런

서지(surge)이다. 간질은 대개 개인이 알콜 금단증상 또는 극도의 저혈당과 같은 몇몇 알려진 의학 상태에 의하여 야기되지 않은, 적어도 2회의 발작을 가진 후 진단된다.

- <325> 바람직하게는, 간질은 소아 및 성인에서의 방심 발작, 약제-저항성 측두엽 발작 및 광민감성 발작으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <326> 추가로, 본원은 또한 파킨슨병, 폐쇄 수면 무호흡증(OSA), 루이소체를 갖는 치매 및/또는 혈관성 치매의 치료 및/또는 예방, 특히 이들의 증상의 치료를 위한 본 발명 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <327> 본원에서 사용할 때, "폐쇄 수면 무호흡증"("OSA"로도 지칭됨)는 주로 수면 동안 일어나며 그 결과 깨어있는 시간 동안 졸음의 형태로 계속될 수 있는 호흡 장애를 가리킨다. 이러한 점점 널리 인식된 질병은 무호흡(호흡의 주기적 중단), 저호흡(호흡의 반복적 감소) 또는 환기의 연속적 또는 지속적 감소를 나타내는 수면 동안의 상기도의 주기적 붕괴, 및 과도한 주간 졸음, 신경인지 결함 및 우울증을 특징으로 한다. 이는 신체의 거의 모든 시스템에 영향을 미쳐서 즉 심혈관계 질환의 발병을 증가시킨다(Qureshi 및 Ballard, *J. Allergy 및 Clin. Immunol.*, 2003, 112, 643). OSA에 대한 약학적 치료는 알려져 있지 않다.
- <328> "파킨슨병"("PD")은 주로 흑질 선조체계에서의 도파민성 뉴런의 퇴화와 관련이 있어서 이 질병의 특징인 운동기능 손상 및 신경정신병증 질환을 유도한다. 파킨슨병의 뇌에서 일부 다른 아민성 뉴런 부류가 영향을 받을 수 있지만, 사후 신경화학 및 면역조직화학 연구에 따르면 히스타민성 뉴런은 퇴화 과정을 완전히 모면하는 것으로 나타났다(Garbag et al., *Lancet* 1983,1,74; Nakamura et al., *Neurology*, 1996, 4, 1693). 또한, 신경독소 6-하이드록시-도파민의 일측성 투여에 의하여 흑질 선조체 도파민성 뉴런이 미리 파괴된 "파킨슨병" 랫트 모델에서, 항파킨슨 활성을 반영하는, 항파킨슨제인 레보도파의 회전 동작에 대한 영향은 기본적인 H₃R 길항제/역작용제인 티오페라마이드의 병용 투여에 의하여 변화되지 않았다(Huotary et al., *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2000, 6, 159). H₃R 부위의 수는 동일한 동물 모델에서 반대로 증가되기 때문에(Ryu et al., *Neurosci. Letters*, 1994, 178, 19), 이러한 효과의 부재가 반대로 H₃R 부위가 풍부한 흑질 선조체 복합체에서의 H₃R 부위의 부재 또는 신경 퇴행 과정의 결과로서 H₃R 부위의 소실에 기인한 것은 아니다. 이러한 발견들을 종합하면, PD 치료에서 이러한 부류의 약물이 치료적 이익이 없을 것을 시사한다.
- <329> PD의 핵심을 이루는 운동 개시 및 조절에 있어서의 PD의 주요 징후와 함께, 지난 수십년 동안 PD 환자의 대부분(74~81%)이 수면 및 경계 장애를 나타내는 것이 분명해졌다(Garcia-Borreguero et al., *Sleep Med. Rev.*, 2003, 7, 115). 이들은 수면 개시 및 유지 장애, 수면 절단, 사건 수면(야간성 환각 포함), 수면시 호흡 장애 및 과도한 주간 졸음("졸음 공격", 즉 주간 활동 동안 부적절하고 비의도적으로 수면에 들어가는 것을 포함함)을 포함한다. 이러한 그룹의 장애가 순수히 PD 자체에만 관련된 것인지, 직접 또는 간접적 도파민성 작용제에 의한 치료도 일부 관여하는 것인지는 완전히 명확하지 않다. 모두가 24시간 주기 리듬의 소실에 기인할 수 있는 이러한 부류의 장애는 치료 효과가 불량하다: 예컨대, 과도한 주간 졸음의 모다피닐(modafinil) 치료는 실험되었을 때 제한적인 성공을 나타내었고, 본질적으로 미지의 작용 기전을 갖는 이러한 자극성 약제의 적응증은 보건 당국에 의하여 인정되지 않았다.
- <330> PD는 1817년에 제임스 파킨슨에 의하여 기술된 특발성 PD 또는 특발성 파킨슨증을 지칭한다. PD의 임상적 테트라드(tetrad)는 휴식시 진전, 운동 완서(자발적 운동의 느낌) 또는 운동 불능(운동의 감소 또는 부재), 틱니바퀴 또는 납관 경직, 회전 및 구부린 자세에 어려움을 야기하는 자세 반사 이상을 포함한다. 병리적 특징은 흑색질 치밀부의 뉴런 소실과 함께 세포질내 호산성 봉입물(루이 소체)의 존재이다. 질병의 핵심을 이루는 운동 개시 및 조절에서의 PD의 주요 징후에 더하여, PD 환자의 대부분은 수면 및 경계 장애를 나타낸다. 이러한 "PD 관련 수면 및 경계 장애"는 특히, 불면증, 수면 개시 및 유지 장애, 수면 분열, 사건 수면, 수면 호흡 장애, 과도한 주간 졸음("졸음 공격"을 포함) 및 24시간 주기 리듬 장애(수면-각성 리듬의 역전)를 포함한다.
- <331> 루이 소체를 갖는 치매(DLB)는 (흑질 선조체 복합체에서의 이들의 축적이 관련 퇴행성 질환인 PD에서 관찰되지만) 이러한 소체의 피질 축적에 기인한다. 이는 인지 손상, 주의력 장애, 환각, 우울 및 수면 장애를 특징으로 한다.
- <332> 알츠하이머병에 이어서 두번째로 빈번한 치매의 원인인 혈관성 치매는 기억, 소재 인식 및 집행 능력의 급성 소실을 특징으로 하고, 종종 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 수면 무호흡증으로 수년동안 고통받은 환자에서 명백한 뇌혈관 병소와 관련이 있다.
- <333> 본 발명의 화합물은 또한 현기증, 멀미, 비만, 당뇨 및 소위 "대사 증후군"의 치료 및/또는 예방에 유용할 수

있다. 대사성 증후군은 리이븐(Reaven)에 의하여 처음으로 증후군 X로 정의되었다(Diabetes 1988, 37, 1595-607). 이는 당뇨, 손상된 당 내성, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 고트리글리세리드혈증, 지질대사 이상, 낮은 HDL-콜레스테롤, 고혈압, 미세알부민뇨증, 비만, 염증, 심혈관 질환 및/또는 피브린 용해 및 혈액 응고 이상과 같은 대사 장애의 클러스터를 지칭한다.

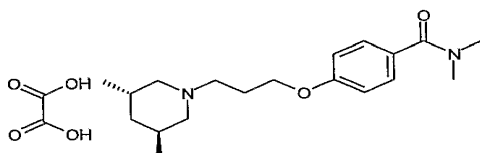
- <334> 추가로, 본 발명의 화합물은 수면 장애, 스트레스, 향정신성 장애, 경련, 우울, 발작성 수면, 시상하부 뇌하수체 분비, 뇌 순환 및/또는 면역 시스템의 장애를 치료 및/또는 예방하는데 유용할 수 있다.
- <335> 본 발명은 또한 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 대응 치료방법에 대한 것이다.
- <336> 본원에 기재된 질병 및 질환의 치료를 필요로 하는 개체의 확인은 관련 분야의 통상의 기술자의 능력 및 지식의 범위 내이다. 해당 분야의 숙련된 임상라면 임상적 평가, 신체 검진 및 병력/가족력을 이용하여 이러한 치료를 필요로 하는 개체를 용이하게 확인할 수 있다.
- <337> 치료적 유효량은 통상적인 기술을 사용하고 유사한 상황에서 얻어진 결과를 관찰함으로써 해당 분야의 통상의 기술자인 담당 진단의에 의하여 용이하게 결정될 수 있다. 치료적 유효량을 결정함에 있어서, 개체의 중; 크기, 나이 및 일반적 건강상태; 관련된 특정 질병; 질병의 관련 또는 중증 정도; 개별 개체의 반응; 투여된 특정 화합물; 투여 형태; 투여된 제제의 생체이용률 특성; 선택된 투여 계획; 병용 약물의 사용; 및 다른 관련 상황을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다수의 인자가 담당 진단의에 의하여 고려된다.
- <338> 원하는 생물학적 효과를 얻기 위해 필요한 화학식 (I)의 화합물의 양은 투여될 약물의 용량, 이용된 화합물의 화학적 특성(예: 소수성), 화합물의 역가, 질병의 유형, 환자의 질병 상태 및 투여 경로를 포함하는 다수의 인자에 따라서 상이할 것이다.
- <339> "약학적" 또는 "약학적으로 허용가능한"은 동물 또는 인간에 투여하였을 때 적절한 것으로서, 부작용, 알러지 반응 또는 다른 부적당한 반응을 나타내지 않는 분자체 및 조성물을 지칭한다.
- <340> 본원에서 사용할 때, "약학적으로 허용가능한 담체"는 보존제, 충전제, 붕해제, 습윤제, 유화제, 현탁화제, 용매, 분산매, 코팅제, 향미생물제 및 향진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등과 같은 임의의 희석제, 보조제, 부형제 또는 운반체를 포함한다. 이러한 약학적 활성 물질을 위한 매질 및 제제의 사용은 해당 분야에 널리 알려져 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성성분과 배합불가능한 경우를 제외하고는 치료적 조성물에서 이의 사용이 계획된다. 보조적 활성성분도 조성물에 포함될 수 있다.
- <341> 본 발명의 맥락에서, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 본원에서 사용될 때, 이러한 용어가 적용되는 질환 또는 상태, 또는 이러한 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상을 역전, 경감, 진행 억제 또는 예방하는 것을 의미한다.
- <342> "치료적 유효량"은 원하는 치료 효과를 나타내기 위해 유효한 본 발명에 따른 화합물/약제의 양을 의미한다.
- <343> 본 발명에 따르면, 용어 "환자" 또는 "이를 필요로 하는 환자"는 신경 정신 질환을 겪거나 겪을 수 있는 인간 또는 비-인간 포유동물을 의도한다.
- <344> 일반적인 조건에서, 본 발명의 화합물은 비경구 투여를 위하여 0.1 내지 10 w/v%의 화합물을 포함하는 수성 생리학적 완충 용액으로 제공될 수 있다. 전형적인 투약량 범위는 1일 체중당 1µg/kg 내지 0.1g/kg; 바람직한 투약량 범위는 1일 체중당 0.01mg/kg 내지 10mg/kg이다. 성인을 위한 바람직한 1일 투약량은 5, 50, 100 및 200mg, 및 소아에서의 동등한 투약량을 포함한다. 투여되는 약물의 바람직한 투여량은 질병 또는 질환의 유형 및 진행 정도, 개별 환자의 전반적인 건강 상태, 선택된 화합물의 상대적인 생물학적 효능, 및 화합물 부형제의 제형 및 이의 투여 경로와 같은 변수에 의존할 것이다.
- <345> 본 발명의 화합물은 단위 투약량 형태로 투여될 수 있는데, 여기서 용어 "단위 투약량"은 환자에게 투여될 수 있는 단일 투약량으로서, 본원에서 기재된 바와 같은 활성 화합물 자체를 포함하거나 또는 약학적으로 허용가능한 조성물로서 물리적 및 화학적으로 안정한 단위 투약량을 유지하면서 용이하게 취급되고 패키징될 수 있다. 여기서, 전형적인 1일 투약량 범위는 체중당 0.01 내지 10mg/kg이다. 일반적인 지침에 의하면, 인간을 위한 단위 투약량은 일일 0.1mg 내지 1000mg이다. 바람직하게는, 단위 투약량 범위는 1일 1 내지 4회 투여되는 1 내지 500mg이고, 더욱 바람직하게는, 1일 2회, 10mg 내지 300mg이다. 본원에서 제공된 화합물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합되어 약학적 조성물로 제형화될 수 있다. 이러한 조성물은 특히 정제 또는 캡슐제의 형태로서 경구 투여용으로, 또는 특히 액제, 현탁제 또는 유화제의 형태로서 비경구 투여용으로, 또는 특히 분말, 점비액 또는 에어로졸의 형태로서 비강용으로, 또는 국소 또는 경피흡수 패치와 같은 피부용으로 제조

될 수 있다.

- <346> 조성물은 편리하게 단위 투약량 형태로 투여될 수 있으며, 예컨대 문헌[Remington: The Science 및 Practice of Pharmacy, 20판; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000]에 기재된 바와 같은 약제학 분야에서 널리 알려진 임의의 방법에 의하여 제조될 수 있다. 약학적으로 배합가능한 결합제 및/또는 보조 물질이 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 경구용 조성물은 일반적으로 불활성 회색 담체 또는 식용 담체를 포함한다.
- <347> 정제, 환제, 분말제, 캡슐제, 트로키제 등은 하나 이상의 임의의 하기 성분들, 또는 유사한 성질의 화합물을 포함할 수 있다: 미세결정성 셀룰로즈 또는 트라카칸트 겐과 같은 결합제; 전분 또는 락토즈와 같은 회색제; 전분 및 셀룰로즈 유도체와 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트와 같은 활택제; 콜로이드성 이산화규소와 같은 유동성 개선제; 수크로즈 또는 사카린과 같은 감미제; 또는 페퍼민트 또는 메틸 살리실레이트와 같은 착향제. 캡슐제는 경질 캡슐 또는 연질 캡슐의 형태일 수 있고, 일반적으로 전분 캡슐 뿐만아니라 선택적으로 가소제가 블렌딩된 젤라틴 블렌드로부터 만들어진다. 또한, 투여량 단위 형태는 투여량 단위의 물리적 형태를 변경시키는 다양한 다른 물질, 예컨대 당, 셀락 또는 장용제 코팅을 포함할 수 있다. 다른 경구 투여 제형인 시럽 또는 엘릭실제는 감미제, 보존제, 염료, 착색제 및 착향제를 포함할 수 있다. 또한, 활성 화합물은 빠른 용해, 변경된 방출 또는 지속 방출 제제 및 제형으로 포함될 수 있는데, 이러한 지속-방출 제형은 쌍봉형(bimodal)이 바람직하다.
- <348> 바람직한 제형은 본 발명의 화합물이 경구 또는 비경구 투여용으로 제형화되는 약학적 조성물, 보다 바람직하게는 본 발명의 화합물이 정제로서 제형화되는 약학적 조성물을 포함한다. 바람직한 정제는 락토즈, 옥수수전분, 마그네슘 실리ケート, 크로스카멜로즈 소듐, 포비돈, 마그네슘 스테아레이트 또는 탈크를 임의의 조합으로 포함한다. 또한, 본 발명의 화합물이 식품 또는 액체에 포함될 수 있는 것도 본 발명의 개시 내용의 일 측면이다.
- <349> 투여용 액체는 멸균 수성 또는 비수성 용액, 현탁제, 유화제를 포함한다. 액체 조성물은 또한 결합제, 완충제, 보존제, 킬레이트화제, 감미제, 착향제 및 착색제 등을 포함할 수 있다. 비수성 용매는 알콜, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 오일 및 에틸 올레이트와 같은 유기 에스테르를 포함한다. 수성 담체는 알콜 및 물의 혼합물, 완충된 매질 및 식염수를 포함한다. 특히, 생체적합성, 생분해성 락타이드 중합체, 락타이드/글리콜라이드 공중합체, 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체가 활성 화합물의 방출을 조절하는데 유용한 부형제일 수 있다. 정맥주사용 운반체는 링거 텍스트로즈(Ringer's dextrose) 등에 기초한 것들과 같은 유체 및 영양 보충제, 전해질 보충제를 포함할 수 있다. 이러한 활성 화합물을 위한 다른 잠재적으로 유용한 비경구 전달 시스템은 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체 입자, 삼투압 펌프, 이식가능한 주입 시스템 및 리포솜을 포함한다.
- <350> 대체 투여 방법은 건조 분말, 에어로졸 또는 점적제와 같은 수단을 포함하는 흡입 제형을 포함한다. 이들은 예컨대, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 글리코콜레이트 및 데옥시콜레이트를 포함하는 수성 용액, 또는 점비제의 형태로 또는 비강으로 적용되는 겔로서 투여하기 위한 유성 용액일 수 있다. 구강 투여를 위한 제형은 예컨대, 로젠지 또는 파스틸(pastilles)을 포함하고, 또한 수크로즈 또는 아카시아와 같은 착향 베이스 및 글리코콜레이트와 같은 다른 부형제를 포함할 수 있다. 직장 투여에 적합한 제형은 바람직하게는 코코아 버터와 같은 고체 기재의 담체를 갖는 단위-투약량 좌제로서 제시되고, 살리실레이트를 포함할 수 있다. 피부에 국소 적용하기 위한 제형은 바람직하게는 연고, 크림, 로션, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일의 형태를 띤다. 사용될 수 있는 담체는 석유 젤리, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 알콜 또는 이들의 조합을 포함한다. 경피 투여에 적합한 제형은 분리된 패치로 제시될 수 있고, 중합체 또는 점착제에 용해 및/또는 분산된, 친유성 유화제 또는 완충된 수성 용액일 수 있다.
- <351> 하기 실시예에서 본 발명을 더 설명하지만, 이의 기재에 의하여 본 발명이 제한되는 것은 아니다.

실시예

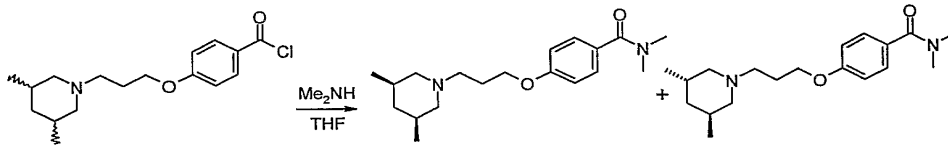
<352> **실시예 1**



<353>

<354> 트랜스-1-{3-[4-(*N,N*-다이메틸카바모일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘, 옥살레이트

A



<355>

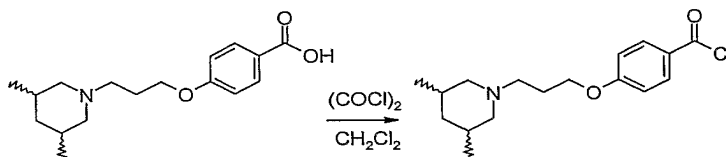
<356> 4-[3-(*시스* 및 *트랜스*-3,5-다이메틸피페리디노)프로폭시]벤조일 클로라이드, 하이드로클로라이드(866 mg), 테트라하이드로퓨란 중의 다이메틸아민의 2M 용액(3.75 mL) 및 테트라하이드로퓨란(10 ml)의 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한다. 혼합물을 감압하에서 농축하고 실리카겔 상에서 디에틸 옥사이드/리그로인/트라이에틸아민 80/20/1을 용출액으로 하여 크로마토그래피로 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고, 감압하에 농축시키고 20mg의 옥살산으로 염화하여 37mg의 트랜스-1-{3-[4-(*N,N*-다이메틸카바모일)-페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘 옥살레이트를 분홍색 분말로서 얻는다.

¹H NMR: base (CDCl₃)

7.38 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 6.90 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 4.05 (t, J=6.0 Hz, 2H, CH₂O), 3.05 (br s, 6H, 2 CH₃NCO), 2.5-1.8 (m, 10H, 3 CH₂N, CH₂, 2 CH), 1.25 (dd, J=5.8 Hz, J=5.8 Hz, 2H, CH₂), 0.95 (2d, J=6.8 Hz, J=6.8 Hz, 6H, 2 CH₃)

<357>

B

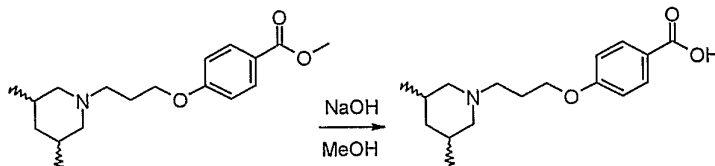


<358>

<359> 4-[3-(*시스* 및 *트랜스*-3,5-다이메틸피페리디노)프로폭시]벤조일 클로라이드, 하이드로클로라이드는 하기와 같이 제조될 수 있다:

<360> 1 방울의 *N,N*-다이메틸포름아미드를 포함하는 다이클로로메탄(20mL) 중 4-[3-(*시스* 및 *트랜스*-3,5-다이메틸피페리디노)프로폭시]벤조산, 하이드로클로라이드(2.33g)의 용액에 염화 옥살산(800 μL)을 적가한다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 감압하에 농축한다. 사이클로헥산을 가하고 감압하에 증발시켜서 추가적인 정제 없이 사용되는 2.55g의 4-[3-(*시스* 및 *트랜스*-3,5-다이메틸피페리디노)프로폭시]벤조일 클로라이드 하이드로클로라이드를 얻는다.

C



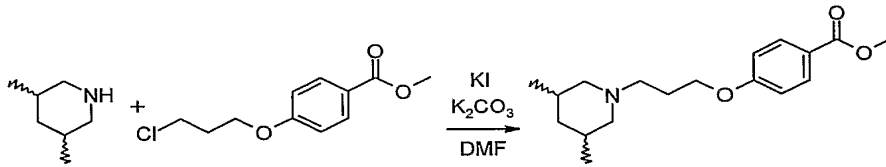
<361>

<362> 4-[3-(*시스* 및 *트랜스*-3,5-다이메틸피페리디노)프로폭시]벤조산, 하이드로클로라이드를 하기와 같이 제조할 수 있다:

<363> 1N 수성 수산화나트륨 용액(50mL) 중의 *시스* 및 *트랜스*-1-{3-[4-(메톡시카보닐)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘(5.3g)과 메탄올(30mL)의 용액을 환류하에 30분 동안 가열한다. 감압하에 메탄올을 증발시킨다. 수층을 에틸아세테이트로 세척하고 염산 수용액으로 산성화한다. 나타난 침전물을 여과하고 건조하여 4-[3-(*시스* 및 *트랜스*-3,5-다이메틸피페리디노)프로폭시]벤조산, 하이드로클로라이드를 흰색 고체로 얻는다.

<364> Rf TLC (다이클로로메탄/메탄올 90/10) = 0.15

D



<365>

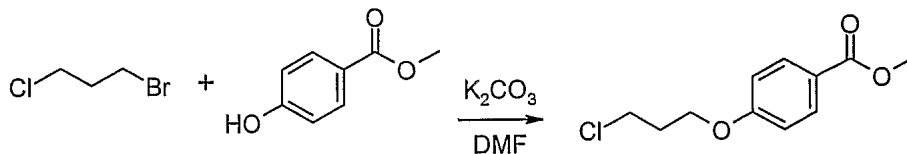
<366> 시스 및 트랜스-1-(3-[4-(메톡시카보닐)페녹시]프로필)-3,5-다이메틸- 피페리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<367> N,N-다이메틸포름아미드(100mL)에서 메틸 4-(3-클로로프로폭시)벤조에이트(4.57g), 탄산칼륨(8.29g), 시스 및 트랜스-3,5-다이메틸피페리딘(5.31mL) 및 촉매량의 요오드화 칼륨의 혼합물을 100°C에서 밤새 교반한다. 현탁액을 여과하고 침전물을 에탄올로 세척한다. 여액을 감압하에 농축하고 98/2에서 90/10으로의 다이클로로메탄/메탄올 구배를 갖는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고 감압하에 농축하여 5.33g의 시스 및 트랜스-1-(3-[4-(메톡시-카보닐)페녹시]프로필)-3,5-다이메틸피페리딘을 얻는다.

<368> Rf TLC (다이클로로메탄/메탄올 90/10) = 0.5

<369> Rf TLC (다이클로로메탄/메탄올 95/5) = 0.3

E



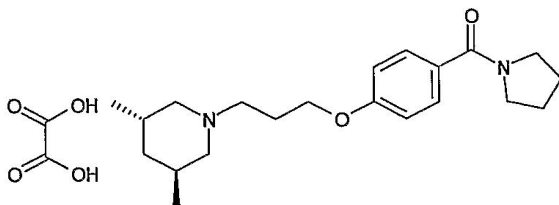
<370>

<371> 메틸 4-(3-클로로프로폭시)벤조에이트를 하기와 같이 제조할 수 있다:

<372> 메틸 4-하이드록시벤조에이트(10.65g), 1-브로모-3-클로로프로판(55.1g) 및 N,N-다이메틸포름아미드(100mL)의 혼합물 중의 탄산칼륨(48.4g)의 현탁액을 실온에서 15시간 동안 교반한다. 고체를 여과하여 분리하고 에탄올(30mL)로 3회 세척한다. 조합된 여액을 감압하에 농축한 다음, 에틸 아세테이트(200mL)에 용해시킨다. 유기층을 물(50mL)로 2회 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜서 추가의 정제 없이 사용되는 15g의 메틸 4-(3-클로로프로폭시)벤조에이트를 얻는다.

<373> Rf TLC (헵탄/에틸 아세테이트 2/1) = 0.5

<374> **실시예 2**



<375>

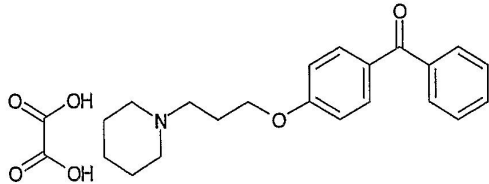
<376> 트랜스-1-(3-[4-(N,N-테트라메틸렌카바모일)페녹시]프로필)-3,5-디메틸피페리딘, 옥살레이트

<377> 실시예 1§A에 기재된 과정에 따라서, 그러나 디클로로메탄(10mL)에서 4-[3-(시스 및 트랜스-3,5-디메틸피페리디노)프로폭시]벤조일 클로라이드, 하이드로클로라이드(700mg) 및 피롤리딘(500 μL)를 출발물질로 하여, 24mg의 트랜스-1-(3-[4-(N,N-테트라메틸렌카바모일)페녹시]프로필)-3,5-디메틸피페리딘, 옥살레이트를 백색 분말로서 얻는다.

¹H NMR: base (CDCl₃)

7.51 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 6.90 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 4.06 (t, J=6.0 Hz, 2H, CH₂O), 3.55 (m, 4H, 2 CH₂NCO), 2.5-1.8 (m, 14H, 3 CH₂N, 3 CH₂, 2 CH), 1.25 (dd, J=5.8 Hz, J=5.8 Hz, 2H, CH₂), 0.95 (2d, J=6.8 Hz, J=6.8 Hz, 6H, 2 CH₃)

실시예 3



1-[3-(4-벤조일페닐)프로폭시]피페리딘, 옥살레이트

A. 실시예 1 § D에 기재된 과정에 따라서, 그러나 N,N-디메틸포름아미드(25mL)에서 4-(3-클로로프로폭시)벤조페논(1.37g), 피페리딘(1mL), 탄산칼륨(2.07g) 및 요오드화칼륨의 촉매량을 출발물질로 하여, 아세톤(0.6mL) 중의 옥살산(55 mg)과의 염 형성 후에 239mg의 1-[3-(4-벤조일페닐)프로폭시]피페리딘, 옥살레이트를 백색 분말로서 얻는다.

¹H NMR : oxalate (DMSO)

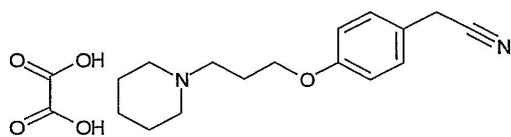
7.73 (d, J=8.8 Hz, 2H, arom), 7.67-7.53 (m, 5H, Ph), 7.07 (d, J=8.8 Hz, 2H, arom), 4.15 (t, J=6.0 Hz, 2H, CH₂O), 3.09 (m, 6H, 3 CH₂N), 2.15 (m, 2H, CH₂), 1.70 (m, 4H, 2 CH₂), 1.50 (m, 2H, CH₂)

B. 4-(3-클로로프로폭시)벤조페논을 하기와 같이 제조한다:

실시예 1 § E에 기재된 과정에 따라서, 그러나 N,N-디메틸포름아미드(7.5mL) 에서 4-하이드록시벤조페논(0.99g), 탄산칼륨(3.45g) 및 1-브로모-3-클로로프로판(2.5mL)을 출발물질로 하여 1.4g의 4-(3-클로로프로폭시)벤조페논을 황색 오일로서 얻는다.

R_f TLC (헵탄/에틸아세테이트 1/1) = 0.5

실시예 4



1-[3-(4-사이아노메틸페닐)프로폭시]피페리딘, 옥살레이트

A. 실시예 1 § D에 기재된 과정에 따라서, 그러나 N,N-디메틸포름아미드(16mL)에서 4-(3-클로로프로폭시)페닐아세토니트릴(698g), 피페리딘(658 μL) 및 탄산칼륨(1.38g)을 출발물질로 하여, 디에틸 에테르(5mL) 및 에탄올(1mL)의 혼합물 중에 용해시키고 아세톤(0.5mL) 중의 옥살산(191mg)과의 염 형성 후에 493mg의 1-[3-(4-사이아노메틸-페닐)프로폭시]피페리딘, 옥살레이트를 융점이 181°C인 베이지색 고체로서 얻는다.

¹H NMR: 옥살레이트 (DMSO)

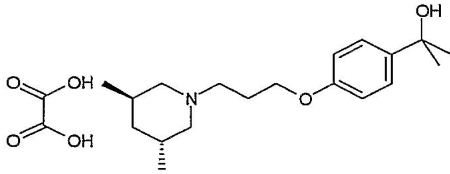
7.24 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 6.92 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 4.00 (t, J=6.0 Hz, 2H, CH₂O), 3.91 (s, 2H, CH₂CN), 3.05 (m, 6H, 3 CH₂N), 2.07 (m, 2H, CH₂), 1.70 (m, 4H, CH₂), 1.50 (m, 2H, CH₂)

B. 4-(3-클로로프로폭시)페닐아세토니트릴을 하기와 같이 제조한다:

<393> 실시예 1§E에 기재된 과정에 따라서, 그러나 N,N-디메틸포름아미드(23mL) 에서 4-하이드록시페닐아세트니트릴 (4.65g), 탄산칼륨(24g) 및 1-브로모-3-클로로프로판(17.3mL)을 출발물질로 하여 6.86g의 4-(3-클로로프로폭시)페닐아세트니트릴을 황색 고체로서 얻는다.

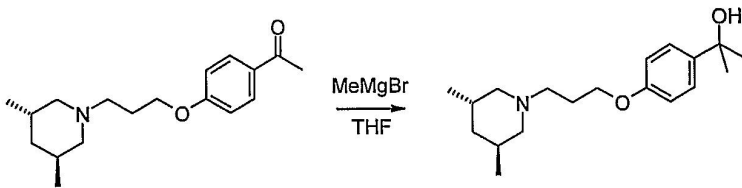
<394> Rf TLC (헵탄/에틸 아세테이트 1/1) = 0.67

<395> **실시예 5**



<396>

<397> 트랜스-1-[3-[4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페녹시]프로필]-3,5-디메틸피페리딘, 옥살레이트



<398>

<399> 테트라하이드로퓨란(1mL) 중의 트랜스-1-[3-(4-아세틸페녹시)프로필]-3,5-디메틸피페리딘(289mg) 용액을 무수 대기 하에 실온에서 교반하고, 테트라하이드로퓨란(400 μL) 중의 2.61M 메틸마그네슘 브로마이드 용액을 적가한다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 염화암모늄 포화 수용액으로 반응을 중지시킨다. 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고 조합된 추출물을 물로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축한 후, 디클로로메탄/메탄을 95/5를 용출액으로 하여 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고, 20mg의 옥살산으로 염화하여 70mg의 트랜스-1-[3-[4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페녹시]프로필]-3,5-디메틸피페리딘, 옥살레이트를 연한 황색 고체로서 얻는다.

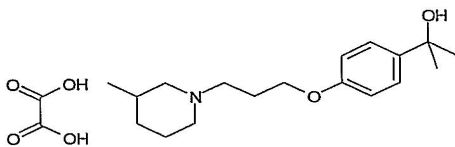
¹H NMR: 옥살레이트(DMSO)

7.33 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 6.82 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 3.98 (t, J=6.0 Hz, 2H, CH₂O), 3.1-2.5 (m, 6H, 3 CH₂N), 2.05 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1.36 (m, 8H, 2 CH₃, CH₂), 0.96 (2d, J=6.7 Hz, J=6.7 Hz, 6H, 2 CH₃)

<400>

<401> 트랜스-1-[3-(4-아세틸페녹시)프로필]-3,5-디메틸피페리딘을 EP9905744에 기재된 바대로 제조할 수 있다.

<402> **실시예 6**



<403>

<404> (R,S)-1-[3-[4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페녹시]프로필]-3-메틸피페리딘, 옥살레이트

<405> A. 실시예 5에 기재된 과정에 따라서, 그러나 (R,S)-1-[3-[4-(메톡시카보닐)페녹시]프로필]-3-메틸피페리딘 (146mg) 및 테트라하이드로퓨란(0.8mL) 중의 2.61M 메틸마그네슘 클로라이드 용액을 출발물질로 하여, 옥살산으로 염화한 후, 104mg의 (R,S)-1-[3-[4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페녹시]프로필]-3-메틸피페리딘, 옥살레이트를 백색 고체로서 얻는다.

¹H NMR : 옥살레이트(DMSO)

7.34 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 6.82 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 3.98 (t, J=6.0 Hz, 2H, CH₂O), 3.33 (m, 2H, 2 CH₂N eq.), 3.06 (m, 2H, CH₂N), 2.70 (m, 1H, CH₂N ax.), 2.46 (m, 1H, CH₂N ax.), 2.05 (m, 2H, CH₂), 1.69 (m, 4H, CH₂, CH, 1 CH₂ eq.), 1.36 (s, 6H, 2 CH₃), 1.06 (m, 1H, CH₂ ax.), 0.88 (d, J=6.5 Hz, 3H, CH₃)

<406>

<407> B. (RS)-1-{3-[4-(메톡시카보닐)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<408> 실시예 1 § D에 기재된 과정에 따라서, 그러나 N,N-디메틸포름아미드(25mL) 에서 메틸 4-(3-클로로프로폭시)벤조에이트(458mg), (RS)-3-메틸피페리딘(1.2mL), 탄산칼륨(2.0g) 및 촉매량의 요오드화칼륨을 출발물질로 하여 433mg의 (RS)-1-{3-[4-(메톡시카보닐)- 페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘을 황색 고체로서 얻는다.

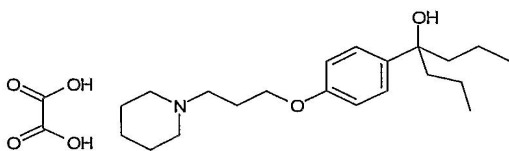
<409> Rf TLC (디클로로메탄/메탄올 90/10) = 0.4

<410> C. 메틸 4-(3-클로로프로폭시)벤조에이트를 하기와 같이 제조한다:

<411> 실시예 1 § E에 기재된 과정에 따라서, 그러나 N,N-디메틸포름아미드(25mL) 에서 메틸 4-하이드록시벤조에이트 (15.2g), 탄산칼륨(65g) 및 1-브로모-3-클로로프로판(50mL)을 출발물질로 하여 22.5g의 메틸 4-(3-클로로프로폭시)벤조에이트를 오일로서 얻는다.

<412> Rf TLC (헵탄/에틸 아세테이트 2/1) = 0.55

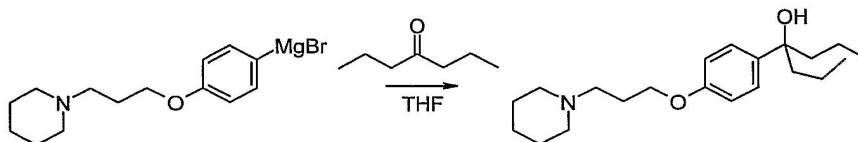
<413> 실시예 7



<414>

<415> 1-{3-[4-(1-하이드록시-1-프로필부틸)페녹시]프로필}피페리딘, 옥살레이트

A



<416>

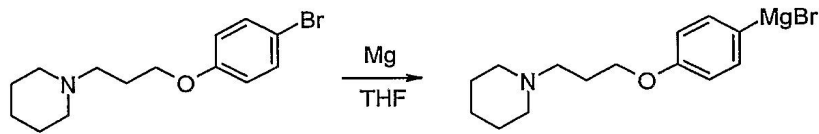
<417> 테트라하이드로퓨란(4 mL) 중의 4-헵탄온(471 mg) 용액에 테트라하이드로퓨란(11mL, 3.3mmol) 중의 4-(3-피페리 디노프로폭시)페닐마그네슘 브로마이드를 가한다. 혼합물을 실온에서 밤새 동안 교반하고 염화암모늄의 포화 수용액(20 mL)으로 0℃에서 반응을 중지시킨다. 용액을 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하고 유기층을 염화암모 늑(20 mL)로 세척하고 황산 마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축한 후, 98/2 내지 95/5의 구배를 갖는 디클 로로메탄/메탄올을 용출액으로 하여 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함 하는 분획을 모으고, 감압하에 농축하여 1-{3-[4-(1-하이드록시-1-프로필부틸)페녹시]프로필}피페리딘을 황색 오일로서 얻는다. 에탄올 중의 옥살산과 염을 형성시키고 디에틸 옥사이드로 침전시켜서 1-{3-[4-(1-하이드록 시-1-프로필부틸)페녹시]프로필}피페리딘, 옥살레이트를 융점 118℃의 백색 고체로서 얻는다.

¹H NMR: 옥살레이트 (DMSO)

7.23 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 6.80 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 3.98 (t, J=6.0 Hz, 2H, CH₂O), 3.08 (m, 6H, 3 CH₂N), 2.07 (m, 2H, CH₂), 1.8-1.3 (m, 10H, 5 CH₂), 1.2-0.8 (m, 4H, 2 CH₂), 0.72 (t, J = 6.9 Hz, 6H, 2 CH₃)

<418>

B



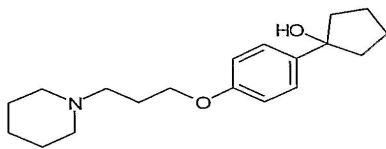
<419>

<420> 4-(3-피페리디노프로폭시)페닐마그네슘 브로마이드를 하기와 같이 제조할 수 있다:

<421> 둥근 바닥 플라스크에 마그네슘 부스러기(0.29g)을 도입한다. 플라스크를 공기 건조하고, 실온으로 냉각시키고 테트라하이드로퓨란(3 mL)을 도입한다. 테트라하이드로퓨란(30 mL) 중의 1-[3-(4-브로모페닐)프로폭시]피페리딘(2.98 g) 용액의 3mL 부분을 가한다. 1,2-다이브로모에탄 및 몇몇 추가 마그네슘 부스러기로 테스트 튜브의 소량의 시료에서 반응을 시작한다. 이어서, 반응 혼합물을 따뜻하게 하고 1-[3-(4-브로모페닐)프로폭시]피페리딘 용액의 나머지를 가한다. 혼합물을 3시간 동안 70°C에서 가열한다. 상등액을 주사기로 취하여 33mL(10mmol)의 테트라하이드로퓨란 중의 1-[3-(4-브로모페닐)프로폭시]피페리딘을 얻는다.

<422> 1-[3-(4-브로모페닐)프로폭시]피페리딘은 EP9905744에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

<423> **실시예 8**



<424>

<425> 1-{3-[4-(1-하이드록시사이클로펜틸)페녹시]프로필}피페리딘

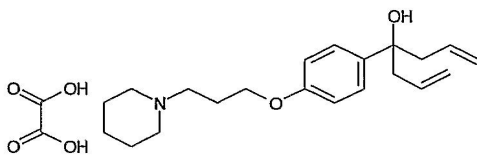
<426> 실시예 7 §A에 기재된 과정에 따라서, 그러나 사이클로펜탄온(365 mL), 테트라하이드로퓨란(4 mL) 및 테트라하이드로퓨란(11 mL, 3.3 mmol) 중 4-(3- 피페리디노프로폭시)페닐마그네슘 브로마이드 용액을 출발물질로 하여, 옥살산과의 염 형성 후에 115 mg의 1-{3-[4-(1-하이드록시사이클로펜틸)페녹시]프로필}피페리딘을 얻는다.

¹H NMR: 염기 (CDCl₃)

7.41 (d, J=6.7 Hz, 2H, arom), 6.87 (d, J=6.7 Hz, 2H, arom), 4.01 (t, J=6.0 Hz, 2H, CH₂O), 2.55 (m, 6H, 3 CH₂N), 2.15-1.75 (m, 10H, 5 CH₂), 1.70 (m, 4H, CH₂), 1.50 (m, 2H, CH₂)

<427>

<428> **실시예 9**



<429>

<430> 1-{3-[4-(1-하이드록시-1-알릴부트-3-에닐)페녹시]프로필}피페리딘, 옥살레이트

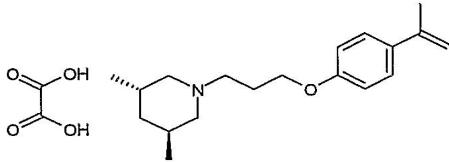
<431> 실시예 5에 기재된 과정에 따라서, 그러나 1-{3-[4-(메톡시카보닐)페녹시]프로필}피페리딘(560mg) 및 다이에틸 옥사이드 중의 알릴마그네슘 브로마이드 1M 용액(6.8 mL)을 출발물질로 하여, 옥살산과의 염 형성 후에, 165 mg의 1-{3-[4-(1-하이드록시-1-알릴부트-3-에닐)페녹시]프로필}피페리딘, 옥살레이트를 백색 고체로서 얻는다.

¹H NMR: 옥살레이트 (DMSO)

7.25 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 6.81 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 5.65 (m, 2H, 2 CH=), 4.89 (d, J=16.3 Hz, 2H, CH₂=), 4.88 (d, J=11.2 Hz, 2H, CH₂=), 3.97 (t, J=5.7 Hz, 2H, CH₂O), 3.3-2.7 (m, 6H, 3 CH₂N), 2.46 (m, 4H, CH₂CH=CH₂), 2.10 (m, 2H, CH₂), 1.70 (m, 4H, CH₂), 1.50 (m, 2H, CH₂)

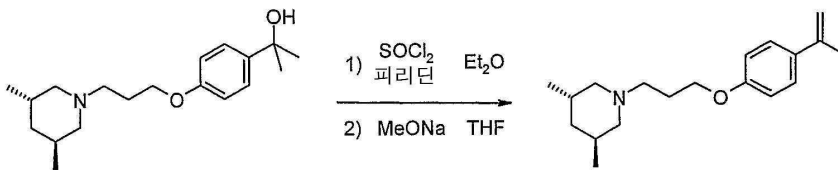
<432>

<433> 실시예 10



<434>

<435> 트랜스-1-(3-(4-아이소프로페닐페녹시)프로필)-3,5-다이메틸피페리딘, 옥살레이트



<436>

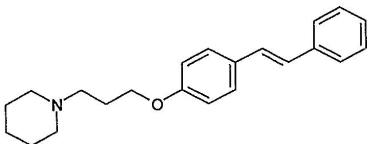
<437> 티오닐 클로라이드(50 μL)을 다이에틸 옥사이드(5 mL) 및 피리딘(35 μL) 중의 트랜스-1-(3-[4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페녹시]프로필)-3,5-다이메틸피페리딘(115mg) 용액에 적가하고 0℃에 가까운 온도에서 교반한다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 감압하에 농축시키고 무수 테트라하이드로퓨란(5 mL)로 희석한다. 이 용액에 새로 제조한 소듐 메틸레이트(200mg)을 가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 82/2부터 95/5까지의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올로 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고, 감압하에 농축하여 다이에틸 옥사이드(2 mL)에 용해되는 50 mg의 오렌지색 오일을 얻는다. 아세트톤(0.2 mL) 중의 옥살산(16 mg) 용액을 가하고, 여과 및 건조 후에 11mg의 트랜스-1-(3-(4-아이소프로페닐페녹시)프로필)-3,5-다이메틸피페리딘, 옥살레이트를 백색 고체로서 얻는다.

¹H NMR: 염기 (CDCl₃)

7.40 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 6.87 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 5.28 (s, 1H, CH₂=), 4.99 (s, 1H, CH₂=), 4.04 (t, J=6.0 Hz, 2H, CH₂O), 2.40 (m, 4H, 2 CH₂N), 2.13 (s, 3H, CH₃C=), 2.00 (m, 2H, CH₂N), 1.93 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1.28 (dd, J=6.5 Hz, J=6.5 Hz, 2H, CH₂), 0.96 (2d, J=6.8 Hz, J=6.8 Hz, 6H, CH₃)

<438>

<439> 실시예 11



<440>

<441> 트랜스-1-(3-(4-스티릴페녹시)프로필)피페리딘, 옥살레이트

<442> A. 실시예 1 § D에 기재된 과정에 따라서, 그러나 N,N-다이메틸포름아미드(10 mL)에서 4-(3-클로로프로폭시)스티벤(500 mg), 피페리딘(362 μL) 및 탄산칼륨(760 mg)을 출발물질로 하여, 에탄올 중 옥살산과의 염형성 후, 426mg의 트랜스-1-(3-(4-스티릴페녹시)프로필)피페리딘, 옥살레이트를 백색 고체로서 얻는다.

<443> ¹H NMR: 옥살레이트(DMSO)

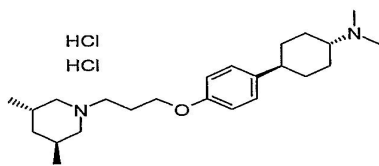
7.52 (m, 4H, arom), 7.33 (t, J=7.2 Hz, 2H, arom), 7.2 (m, 1H, arom), 7.18 (m, 1H, CH=), 7.06 (d, J=16.5 Hz, 1H, CH=) 6.92 (d, J=8.5 Hz, 2H, arom), 4.04 (t, J=5.6 Hz, 2H, CH₂O), 3.11 (m, 6H, 3 CH₂N), 2.11 (m, 2H, CH₂), 1.70 (m, 4H, CH₂), 1.50 (m, 2H, CH₂)

<444>
<445> B. 4-(3-클로로프로폭시)스티렌을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<446> 실시예 1 § E에 기재된 과정에 따라서, 그러나 *N,N*-다이메틸포름아미드(10 mL)에서 4-하이드록시스티렌(2 g), 탄산칼륨(7.04 g) 및 1-브로모-3-클로로프로판(5 mL)을 출발물질로 하여 2.06 g의 4-(3-클로로프로폭시)스티렌을 백색 고체로서 얻는다.

<447> R_f TLC (헵탄/에틸아세테이트 1/1) = 0.74

<448> **실시예 12**



<449>
<450> (3*S*,5*S*)-1-{3-[4-(*트랜스*-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘, 다이하이드로클로라이드

<451> A. *N,N*-다이메틸포름아미드에서 (3*S*,5*S*)-1-(3-클로로프로필)-3,5-다이메틸피페리딘, 하이드로클로라이드 (2.04 g), *트랜스*-*N,N*-다이메틸-4-(4-하이드록시페닐)사이클로헥산아민(1.98g) 및 탄산칼륨(5.0 g)의 혼합물을 60°C 에 가까운 온도에서 밤새동안 교반한다. 침전물을 여과한다. 여액을 감압하에 농축하고, 90/10/1부터 80/20/1 의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올/암모니아로 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고, 감압하에 농축하여 2.25 g의 (3*S*,5*S*)-1-{3-[4-(*트랜스*-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘을 얻는다. 염기를 에탄올에 용해시키고 에탄올성 염화수소를 첨가하여 하이드로클로라이드로 전환한다. 에탄올에서 재결정시켜서 1.93 g의 (3*S*,5*S*)-1-{3-[4-(*트랜스*-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘, 다이하이드로클로라이드를 용접 240°C 의 백색 분말로서 얻는다.

¹H NMR: (DMSO)

10.7 (bs, 1H, NH), 9.9 (bs, 1H, NH), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 2H, arom), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 2H, arom), 3.97 (t, J=5.9 Hz, 2H, CH₂O), 3.30-3.05 (m, 6H, 3 CH₂N), 2.90 (m, 1H, CHN), 2.66 (m, 6H, 2 CH₃N), 2.45 (m, 1H, CHAr), 2.20-1.95 (m, 6H), 1.85 (m, 2H), 1.60-1.20 (m, 6H), 1.16 (d, J=7,4 Hz, 3H, CH₃C), 1.85 (d, J=6,5 Hz, 3H, CH₃C).

<452>
<453> B. (3*S*,5*S*)-1-(3-클로로프로필)-3,5-다이메틸피페리딘, 하이드로클로라이드

<454> (3*S*,5*S*)-1-(3-하이드록시프로필)-3,5-다이메틸피페리딘(1.91g), 티오닐 클로라이드(0.96 mL) 및 다이클로로메탄(10 mL)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 감압하에 농축한후, 다이에틸 옥사이드 중에서 연화하여 2.0 g의 (3*S*,5*S*)-1-(3-클로로프로필)-3,5-다이메틸피페리딘, 하이드로클로라이드를 추가 정제없이 사용되는 베이지색 분말로서 얻는다.

<455> C. (3*S*,5*S*)-1-(3-하이드록시프로필)-3,5-다이메틸피페리딘

<456> 아세톤(10 mL)에서 (3*S*,5*S*)-3,5-다이메틸피페리딘, 하이드로클로라이드(2.58 g), 3-클로로프로판올(1.44 mL), 탄산칼륨(3.58 g) 및 촉매량의 요오드화칼륨의 혼합물을 24시간 동안 환류하에 교반한다. 침전물을 여과하고 아세톤으로 행군다. 여액을 감압하에 농축하고, 80/20/1부터 50/50/1까지의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄

올/트라이에틸아민으로 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 1.9 g의 (3S,5S)-1-(3-하이드록시프로필)-3,5-다이메틸피페리딘을 황색 오일로서 얻는다.

<457> D. 트랜스-N,N-다이메틸-4-(4-하이드록시페닐)사이클로헥산아민

<458> 다이옥산(75 mL) 중의 트랜스-4-(4-하이드록시페닐)사이클로헥산아민, 하이드로클로라이드(3.42g), 수성 포름알데하이드 용액(11.2 mL, 38%) 및 아인산 모노소듐 염(150mL, 1N)의 용액에, 진한 수산화나트륨 수용액을 pH가 중성이 될 때까지 가한다. 용액을 60℃에 가까운 온도에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 진한 수산화나트륨 수용액을 가하여 pH 7-8로 맞춘다. 다이옥산을 증발시키면 침전이 생긴다. 침전물을 여과하고 물로 세척한다. 90/10/1부터 70/30/1의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올/암모니아로 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제하고 다이에틸 에테르 중에서 연화하여 조생성물을 얻고, 이를 80/20/1의 다이클로로메탄/메탄올/암모니아로 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 추가 정제하여 트랜스-N,N-다이메틸-4-(4-하이드록시페닐)사이클로헥산아민을 연한 황색 분말로서 얻는다.

<459> E. 트랜스-4-(4-하이드록시페닐)사이클로헥산아민을 국제특허공개 제WO 01/81295호(위너-램버트 컴퍼니)에 기재된 바대로 또는 하기와 같이 제조할 수 있다:

<460> 메탄올 (300 mL) 중의 트랜스-N-벤질-4-(4-하이드록시페닐)사이클로헥산아민(7.69 g) 및 차콜(charcoal) 상의 팔라듐(800 mg)의 현탁액을 8시간 동안 15 bar의 다이하이드로젠 하, 40℃에 가까운 온도에서 교반한다. 셀라이트 상의 여과 및 감압하의 용매의 증발에 의하여 4.9 g의 트랜스-4-(4-하이드록시페닐)사이클로헥산아민을 백색 분말로서 얻는다.

<461> 트랜스-N-벤질-4-(4-하이드록시페닐)사이클로헥산아민은 국제특허공개 제WO 01/81295호(위너-램버트 컴퍼니)에 기재된 바대로 제조할 수 있다.

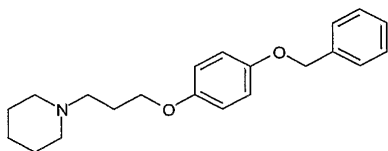
<462> F. 트랜스-N,N-다이메틸-4-(4-하이드록시페닐)사이클로헥산아민의 대체 제조

<463> 다이옥산(50 mL) 중의 트랜스-4-(4-하이드록시페닐)-N-메틸사이클로헥산아민, 하이드로클로라이드(1.15 g), 포름알데하이드 수용액(3.7 mL, 37%) 및 아인산 모노소듐 염(49 mL, 1 N)의 용액에 진한 수산화나트륨 수용액을 pH가 중성이 될때까지 가한다. 용액은 60℃에 가까운 온도에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 진한 수산화나트륨 수용액을 가하여 pH 7-8로 맞춘다. 다이옥산의 증발은 침전을 생성한다. 침전물을 여과하고, 물, 이어서 다이에틸 에테르로 세척하여 1.78 g의 트랜스-N,N-다이메틸-4-(4-하이드록시-페닐)사이클로헥산아민을 백색 고체로 얻는다.

<464> G. 트랜스-4-(4-하이드록시페닐)-N-메틸사이클로헥산아민

<465> 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중의 4-(4-하이드록시페닐)사이클로헥산온(3g)과 테트라하이드로퓨란(7.9 mL, 2 M) 중의 메틸아민 용액의 혼합물을 실온에서 밤새동안 교반하고, 감압하에 농축하고, 다이클로로메탄 및 메탄올의 혼합액(30 mL, 1/1)에 용해하고 0℃에 가까운 온도에서 냉각한다. 소듐 보로하이드라이드(822 mg)을 분할하여 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 침전물을 여과하고 다이에틸 옥사이드로 세척하여 추가 정제 없이 사용되는 1.1 g의 트랜스-4-(4-하이드록시페닐)-N-메틸사이클로헥산아민을 얻는다.

<466> **실시예 13**



<467> 1-(3-[4-(벤질옥시)페녹시]프로필)피페리딘, 옥살레이트

<468> A. 실시예 1 § D에 기재된 과정에 따라서, 그러나 N,N-다이메틸포름아미드(10 mL)에서 o-벤질-4-(3-클로로프로폭시)페놀(500 mg), 피페리딘(357 μL) 및 탄산칼륨(749 mg)를 출발물질로 하여, 에탄올 중에서 옥살산과의 염형성 후, 459 mg의 1-(3-[4-(벤질옥시)페녹시]프로필)피페리딘, 옥살레이트를 백색 고체로서 얻는다.

¹H NMR : 옥살레이트 (DMSO)

7.34 (m, 5H, arom), 6.91 (d, J=9.2 Hz, 2H, arom), 6.83 (d, J=9.2 Hz, 2H, arom), 5.00 (s, 2H, PhCH₂O), 3.93 (t, J=6.0 Hz, 2H, CH₂O), 3.07 (m, 6H, 3 CH₂N), 2.05 (m, 2H, CH₂), 1.69 (m, 4H, CH₂), 1.50 (m, 2H, CH₂)

<470>

<471>

B. *O*-벤질-4-(3-클로로프로폭시)페놀을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<472>

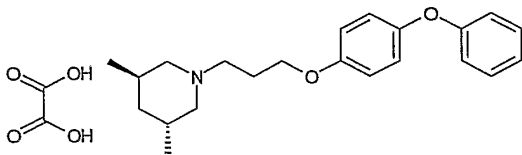
실시예 1 § E에 기재된 과정에 따라서, 그러나 *N,N*-다이메틸포름아미드(10 mL)에서 4-벤질옥시페놀(2 g), 탄산칼륨(6.90 g) 및 1-브로모-3-클로로프로판(4.94 mL)을 출발물질로 하여 2.07 g의 *O*-벤질-4-(3-클로로프로폭시)페놀을 백색 고체로서 얻는다.

<473>

R_f TLC (헵탄/에틸 아세테이트 1/1) = 0.8

<474>

실시예 14



<475>

<476>

트랜스-1-(3-[4-(페녹시)페녹시]프로필)-3,5-다이메틸피페리딘

<477>

A. 실시예 1 § D에 기재된 과정에 따라서, 그러나 *N,N*-다이메틸포름아미드(10 mL)에서 4-(3-클로로프로폭시)-*O*-페닐페놀(130 mg), *트랜스*-3,5-다이메틸피페리딘(112 mg), 탄산칼륨(300 mg) 및 촉매량의 요오드화칼륨을 출발물질로 하여, 에탄올 중에서 옥살산으로 염형성 후, 65 mg의 *트랜스*-1-(3-[4-(페녹시)페녹시]프로필)-3,5-다이메틸피페리딘을 백색 고체로서 얻는다.

¹H NMR : 옥살레이트 (DMSO)

7.32 (m, 2H, arom), 7.95 (m, 7H, arom), 3.99 (t, J=5.8 Hz, 2H, CH₂O), 3.2-2.5 (m, 6H, 3 CH₂N), 2.06 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1.35 (m, 2H, CH₂), 0.96 (2d, J=5.9 Hz, J=5.9 Hz, 6H, 2 CH₃)

<478>

<479>

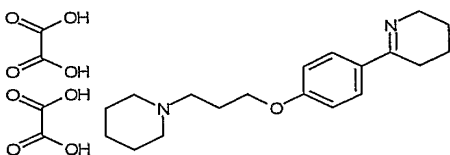
B. 4-(3-클로로프로폭시)-*O*-페닐페놀을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<480>

실시예 1 § E에 기재된 과정에 따라서, 그러나 4-페녹시페놀(950 mg), 탄산칼륨(3.2 g) 및 *N,N*-다이메틸포름아미드(5 mL) 중의 1-브로모-3-클로로프로판(2.5 mL)을 출발물질로 하여 추가 정제 없이 사용되는 0.50 g의 4-(3-클로로프로폭시)-*O*-페닐페놀을 얻는다.

<481>

실시예 15

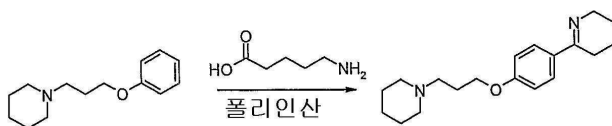


<482>

<483>

6-[4-(3-피페리디노프로폭시)페닐]-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘, 다이옥살레이트

A



<484>

<485>

1-(3-페녹시프로필)피페리딘, 옥살레이트(0.2 g), 5-아미노펜탄산(0.076 g) 및 폴리인산(2 g)의 혼합물을 100°C

에 가까운 온도에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물(25 mL)로 희석하고, 외부 냉각과 함께 진한 수산화나트륨 수용액을 가하여 알칼리화하고, 에틸 아세테이트(25 mL)로 2회 추출한다. 유기층을 모으고, 염화나트륨의 포화 수용액(25 mL)로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고, 감압하에 농축하여, 에탄올(2 mL)에 용해되는 0.172 g의 6-[4-(3-피페리디노프로폭시)페닐]-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘을 얻는다. 에탄올(0.5 mL) 중의 옥살산(0.104 g) 용액을 가한다. 정지시 나타나는 침전물을 여과하고, 에탄올로 헹구고 건조하여 200 mg의 6-[4-(3-피페리디노프로폭시)페닐]-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘, 옥살레이트를 용점 104°C의 백색 분말로 얻는다.

¹H NMR: 옥살레이트 (DMSO)

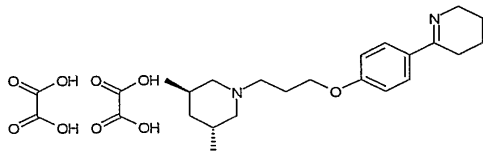
7.88 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 7.06 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 4.11 (t, J=5.9 Hz, 2H, CH₂O), 3.67 (m, 2H, CH₂N=), 3.3-2.8 (m, 8H, 3 CH₂N, CH₂C=N), 2.13 (m, 2H, CH₂), 1.72 (m, 8H, 4 CH₂), 1.50 (m, 2H, CH₂)

<486>

<487> B. 1-(3-페녹시프로필)피페리딘, 옥살레이트를 하기와 같이 제조할 수 있다:

<488> 실시예 1 § D에 기재된 과정에 따라서, 그러나 *N,N*-다이메틸포름아미드(20 mL)에서 *O*-(3-클로로프로필)페놀(382 mg), 피페리딘(0.79 mL), 탄산칼륨(1.66 g) 및 촉매량의 요오드화칼륨을 출발물질로 하여, 에탄올 중에서 옥살산으로 염형성 후, 729 mg의 1-(3-페녹시프로필)피페리딘, 옥살레이트를 용점 183°C의 백색 고체로서 얻는다.

<489> **실시예 16**



<490>

<491> 트랜스-6-{4-[3-(3,5-다이메틸피페리디노)프로폭시]페닐}-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘, 다이옥살레이트

<492> A. 실시예 1 § D에 기재된 과정에 따라서, 그러나 *N,N*-다이메틸포름아미드 (20 mL)에서 6-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(755 mg), *시스* 및 *트랜스*-3,5-다이메틸피페리딘의 상업적 혼합물 (0.796 mL), 탄산칼륨(1.24 g) 및 촉매량의 요오드화칼륨을 출발물질로 하여, 실리카겔 상에서의 2번의 크로마토그래피 후에(첫번째는 98/2부터 95/5까지의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올, 두번째는 50/49/1부터 75/25/1까지의 구배를 갖는 다이에틸 옥사이드/리그로인/트라이에틸아민으로), 에탄올 및 다이에틸 옥사이드 중에서 옥살산과의 염형성 후, 83 mg의 트랜스-6-{4-[3-(3,5-다이메틸피페리디노)프로폭시]페닐}-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘, 다이옥살레이트를 용점 72°C의 백색 고체로서 얻는다.

¹H NMR: 옥살레이트 (DMSO)

7.89 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 7.07 (d, J=8.7 Hz 2H, arom), 4.11 (t, J=5.9 Hz 2H, CH₂O), 3.68 (m, 2H, CH₂N=), 3.2-2.6 (m, 8H, 3 CH₂N, CH₂C=N), 2.11 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1.77 (m, 4H, 2 CH₂), 1.37 (m, 2H, CH₂), 0.96 (2d, J=5.9 Hz, J=5.9 Hz, 6H, 2 CH₃)

<493>

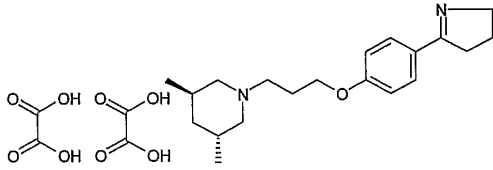
<494> B. 6-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<495> 실시예 15 § A에 기재된 과정에 따라서, 그러나 *O*-(3-클로로프로필)페놀(3.55 g), 5-아미노펜탄산(2.39 g) 및 폴리인산(36 g)을 출발물질로 하여, 1.563 g의 6-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]-2,3,4,5-테트라하이드로-피리딘을 얻는다.

<496> Rf TLC (다이클로로메탄/메탄올 95/5) = 0.3

<497> *O*-(3-클로로프로필)페놀은 알드리치 래어 케미컬즈(Aldrich Rare Chemicals 및 세일러(Salor)에서 구입할 수 있다.

<498> **실시예 17**



<499>
<500> 트랜스-1-(3-[4-(4,5-다이하이드로-3H-피롤-2-일)페녹시]프로필)-3,5-다이메틸피페리딘, 다이옥살레이트

<501> A. 실시예 1 § D에 기재된 과정에 따라서, 그러나 *N,N*-다이메틸포름아미드(20 mL)에서 2-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]-4,5-다이하이드로-3H-피롤(832 mg), *시스*- 및 *트랜스*-3,5-다이메틸피페리딘의 상업적 혼합물(0.929 mL), 탄산칼륨(1.45 g) 및 촉매량의 요오드화칼륨을 출발물질로 하여, 실리카겔 상에서의 2회의 크로마토그래피 후에 (첫번째는 98/2부터 95/5까지의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올로, 두번째는 다이에틸 옥사이드/리그로인/트라이에틸아민 50/49/1로), 에탄올 및 다이에틸 옥사이드 중에서 옥살산과 염형성 후, 254 mg의 트랜스-1-(3-[4-(4,5-다이하이드로-3H-피롤-2-일)페녹시]프로필)-3,5-다이메틸피페리딘, 다이옥살레이트를 용점 83°C의 백색 고체로서 얻는다.

¹H NMR: 옥살레이트 (DMSO)

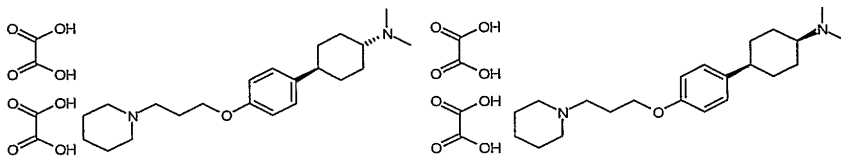
7.87 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 7.03 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 4.09 (t, J=5.9 Hz, 2H, CH₂O), 3.94 (m, 2H, CH₂N=), 3.2-2.5 (m, 8H, 3 CH₂N, CH₂C=N), 2.03 (m, 6H, 2 CH₂, 2 CH), 1.35 (m, 2H, CH₂), 0.96 (2d, J=5.6 Hz, J=5.6 Hz, 6H, 2 CH₃)

<502>
<503> B. 2-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]-4,5-다이하이드로-3H-피롤을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<504> 실시예 1 § A에 기재된 과정에 따라서, 그러나 *O*-(3-클로로프로필)페놀(3.41 g), 4-아미노부탄산(2.06 g) 및 폴리인산(36 g)을 출발물질로 하여, 0.44 g의 2-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]-4,5-다이하이드로-3H-피롤을 얻는다.

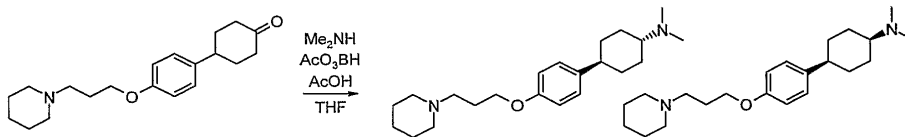
<505> Rf TLC (다이클로로메탄/메탄올 95/5) = 0.23

<506> **실시예 18**



<507>
<508> 1-(3-[4-(*시스*-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필)피페리딘, 다이옥살레이트 및 1-(3-[4-(*트랜스*-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필)-피페리딘, 다이옥살레이트

A



<509>
<510> 테트라하이드로퓨란(9 mL) 중의 1-(3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]프로필)피페리딘(740mg) 용액에, 테트라하이드로퓨란(2.3 mL) 중의 다이메틸아민 2M 용액, 아세트산(141 μL) 및 소듐 트리아세톡시-보로하이드라이드(845 mg)를 연속적으로 가한다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다.

<511> 테트라하이드로퓨란(0.7 mL) 중의 다이메틸아민 2M 용액, 소듐 트리아세톡시-보로하이드라이드(253mg) 및 아세트산(42 μL)의 추가량을 가한다. 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반한 다음, 소듐 하이드로게노카보네이트의 포화 수용액(30 mL)을 가한다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다(50 mL씩 3회). 조합된 추출물을 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 감압하에 농축하고, 80/20/1/0.1부터 20/80/1/0.1까지의 구배를 갖는 리그로인/다이에틸 옥사이드/트라이에틸아민/메탄올으로, 이어서 100/1/0.1부터 90/1/10까지의 구배를 갖는 다이에틸옥사이드

/트라이에틸아민/메탄올로 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제한다. 생성물을 포함하는 분획을 모으고 감압하에 농축한다.

<512> 용출 순서대로 하기 생성물을 얻는다: 황색 오일로서 348 mg의 1-{3-[4-(4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘(이성질체 A) 및 황색 고체로서 187 mg의 1-{3-[4-(시스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘(이성질체 B).

<513> 이들 2개의 이성질체를 에탄올 중에서 각각 182mg 및 98 mg의 옥살산으로 별도로 염화하여, 466 mg의 1-{3-[4-(4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘, 다이옥살레이트(이성질체 A) 및 280 mg의 1-{3-[4-(4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘, 다이옥살레이트(이성질체 B)를 얻는다.

<514> ¹H NMR: 옥살레이트 (DMSO)

<515> 이성질체 A:

7.19 (d, J=8.5 Hz, 2H, arom), 6.83 (d, J=8.5 Hz, 2H, arom), 3.96 (t, J=5.9 Hz, 2H, CH₂O), 2.90 (m, 7H, 3 CH₂N, CHN), 2.62 (m, 6H, 2 CH₃N), 2.47 (m, 1H, CHAr), 2.0-1.3 (m, 16H, 8 CH₂)

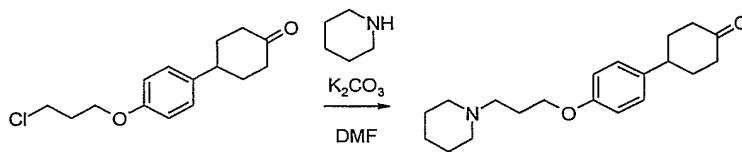
<516>

<517> 이성질체 B:

7.09 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 6.82 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 3.94 (t, J=6.0 Hz, 2H, CH₂O), 3.07 (m, 1H, CHN), 2.82 (m, 6H, 3 CH₂N), 2.65 (m, 6H, 2 CH₃N), 2.38 (m, 1H, CHAr), 1.90 (m, 6H, 3 CH₂), 1.60 (m, 10H, 5 CH₂)

<518>

B

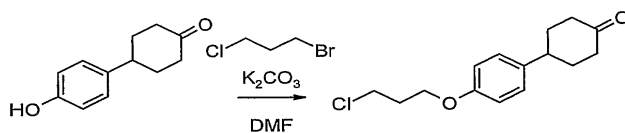


<519>

<520> 1-{3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]프로필}피페리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<521> 4-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]사이클로헥산온(2g), 피페리딘(2.22 mL) 및 *N,N*-다이메틸포름아미드(40 mL)의 혼합물 중의 탄산칼륨(3.11 g)의 현탁액을 110°C에 가까운 온도에서 3시간 동안 가열한 다음, 실온에서 20시간 동안 교반한다. 혼합물을 감압하에 농축하고 에틸 아세테이트(150 mL) 및 물(150 mL)에 용해시킨다. 유기상을 물(100 mL)로 2회 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 감압하에서 농축하고, 95/5부터 90/10까지의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올로 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 생성물을 포함하는 분획을 모으고, 감압하에 농축하여, 황색 고체로서 추가의 정제 없이 사용되는 1.94 g의 1-{3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]프로필}-피페리딘을 얻는다.

C

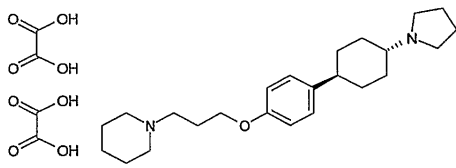


<522>

<523> 4-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]사이클로헥산온을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<524> 4-(4-하이드록시페닐)사이클로헥산온(3.42 g) 및 *N,N*-다이메틸포름아미드(18 mL)의 혼합물 중의 탄산칼륨(12.4 g) 현탁액을 실온에서 24시간 동안 교반한다. 다이에틸 옥사이드(63 mL)를 가하고 혼합물을 여과한다. 불용성 부분을 다이에틸 옥사이드(15 mL)로 2회 헹군다. 유기상을 모으고 물(50 mL 이어서 30 mL)로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축하여, 백색 고체로서 추가의 정제 없이 사용되는 4.6 g의 4-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]사이클로헥산온을 얻는다.

<525> **실시예 19**



<526>

<527> 1-(3-[4-(*시스*-4-테트라메틸렌아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘, 다이옥살레이트 및 1-(3-[4-(*트랜스*-4-테트라메틸렌아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-피페리딘, 다이옥살레이트

<528> 실시예 18 §A에 기재된 과정에 따라서, 그러나 테트라하이드로퓨란(6 mL)에서 1-(3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]프로필}피페리딘(0.5 g), 피롤리딘(159 μ L), 아세트산(91 μ L) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(504 mg)를 출발물질로 하여, 하기 생성물을 옥살산과의 염형성 후에 용출 순서대로 얻는다: 292 mg의 1-(3-[4-(4-피롤리디노사이클로헥실)페녹시]프로필}피페리딘(이성질체 A, 융점 168 $^{\circ}$ C) 및 168 mg의 1-(3-[4-(4-피롤리디노사이클로헥실)-페녹시]프로필}피페리딘(이성질체 B, 융점 160 $^{\circ}$ C).

<529> 1 H NMR: 옥살레이트 (DMSO)

<530> 이성질체 A:

7.19 (d, J=8.5 Hz, 2H, arom), 6.81 (d, J=8.5 Hz, 2H, arom), 3.96 (t, J=5.9 Hz, 2H, CH₂O), 3.17 (m, 4H, 2 CH₂N), 3.09 (m, 1H, CHN), 2.88 (m, 6H, 3 CH₂N), 2.59 (m, 1H, CHAR), 2.0-1.3 (m, 20H, 10 CH₂)

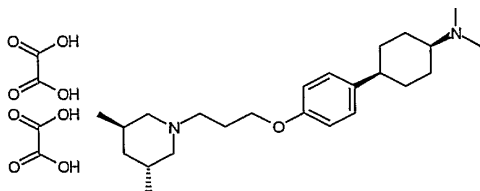
<531>

<532> 이성질체 B:

7.10 (d, J=8.5 Hz, 2H, arom), 6.82 (d, J=8.5 Hz, 2H, arom), 3.96 (t, J=5.9 Hz, 2H, CH₂O), 3.15 (m, 11H, 5 CH₂N, CHN), 2.40 (m, 1H, CHAR), 2.2-1.3 (m, 20H, 10 CH₂)

<533>

<534> **실시예 20**



<535>

<536> *트랜스*-1-(3-[4-(*시스*-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘, 다이옥살레이트 및 *트랜스*-1-(3-[4-(*트랜스*-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)-페녹시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘, 다이옥살레이트

<537> A. 실시예 18 §A에 기재된 과정에 따라서, 그러나 *트랜스*-3,5-다이메틸-1-(3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]프로필}피페리딘(780 mg), 테트라하이드로퓨란(1.36 mL) 중의 다이메틸아민 2M 용액, 아세트산(136 μ L) 및 테트라하이드로퓨란(8 mL) 중의 소듐트리아세톡시보로하이드라이드(722mg)를 출발물질로 하여, 하기 생성물을 옥살산과의 염형성 후 용출 순서대로 얻는다: 292 mg의 *트랜스*-3,5-다이메틸-1-(3-[4-(4-다이메틸아미노사이클로헥실)페녹시]프로필}-피페리딘(이성질체 A, 융점 98 $^{\circ}$ C) 및 393 mg의 *트랜스*-3,5-다이메틸-1-(3-[4-(4-다이메틸아미노사이클로헥실)페녹시]프로필}피페리딘(이성질체 B, 융점 162 $^{\circ}$ C).

<538> 1 H NMR: 옥살레이트 (DMSO)

<539> 이성질체 A:

7.19 (d, J=8.5 Hz, 2H, arom), 6.82 (d, J=8.5 Hz, 2H, arom), 3.95 (t, J=5.9 Hz, 2H, CH₂O), 3.09 (m, 1H, CHN), 2.68 (m, 10H, 2 CH₂N, 2 CH₃N), 2.46 (m, 3H, CH₂N, CHAr), 2.0-1.5 (m, 12H, 5 CH₂, 2 CH), 1.29 (m, 2H, CH₂), 0.92 (2d, J= 6.8 Hz, J= 6.8 Hz, 6H, 2 CH₃)

<540>

<541> 이성질체 B:

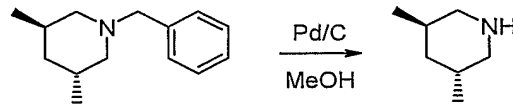
7.10 (d, J=8.5 Hz, 2H, arom), 6.82 (d, J=8.5 Hz, 2H, arom), 3.95 (t, J=5.9 Hz, 2H, CH₂O), 3.14 (m, 1H, CHN), 2.72 (m, 10H, 2 CH₂N, 2 CH₃N), 2.46 (m, 3H, CH₂N, CHAr), 2.1-1.8 (m, 8H, CH₂, 2 CH, 4 CH₂ eq.), 1.7-1.2 (m, 6H, CH₂, 4 CH₂ ax.), 0.92 (2d, J= 6.8 Hz, J= 6.8 Hz, 6H, 2 CH₃)

<542>

<543> B. 트랜스-3,5-다이메틸-1-{3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]프로필}피페리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<544> 실시예 18 § B 에 기재된 과정에 따라서, 그러나 탄산칼륨(1.71 g), 4-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]사이클로헥산 온(1.5 g), 트랜스-3,5-다이메틸피페리딘 하이드로클로라이드(1.01 g) 및 N,N-다이메틸포름아미드(20 mL)를 출발물질로 하고, 첫번째는 4/1부터 0/1까지의 구배를 갖는 헵탄/에틸 아세테이트, 두번째는 80/20/1부터 50/50/1까지의 구배를 갖는 리그로인/다이에틸 옥사이드/트라이에틸아민의 2회의 크로마토그래피로 조생성물을 정제하여, 303 mg의 트랜스-3,5-다이메틸-1-{3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]-프로필}피페리딘을 얻는다.

C



<545>

<546> 트랜스-3,5-다이메틸피페리딘 하이드로클로라이드를 하기와 같이 제조할 수 있다:

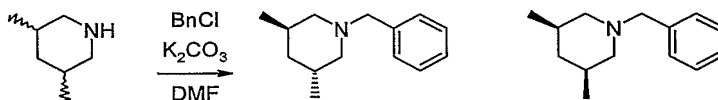
<547> 트랜스-1-벤질-3,5-다이메틸피페리딘(7.65 g) 및 메탄올(100 mL)의 혼합물 중의 차콜(1.5 g) 상의 10% 팔라듐의 현탁액을 15 bar의 다이하이드로젠 하, 40°C에서 15시간 동안 교반한다. 반응 매질을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 염산의 에테르성 용액을 가한다. 하이드로클로라이드를 여과하고 건조하여 3.43 g의 트랜스-3,5-다이메틸피페리딘 하이드로클로라이드를 추가의 정제 없이 사용되는 분홍색 고체로서 얻는다.

<548> ¹H NMR: 하이드로클로라이드 (DMSO)

2.90 (m, 2H, CH₂N), 2.63 (m, 2H, CH₂N), 1.95 (m, 2H, 2 CH), 1.37 (dd J=5.7 Hz, J=5.7 Hz, 2H, CH₂), 0.95 (2d, J=7.1 Hz, J=7.1 Hz, 6H, 2 CH₃)

<549>

D



<550>

<551> 트랜스-1-벤질-3,5-다이메틸피페리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다:

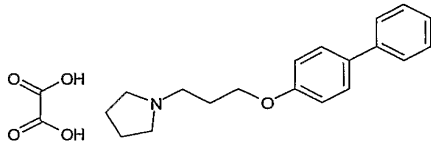
<552> 벤질 클로라이드(37 g), 3,5-다이메틸피페리딘(30 g의 시스 및 트랜스 이성질체의 상업용 혼합물) 및 N,N-다이메틸포름아미드(200 mL)의 혼합물 중의 탄산칼륨(83 g)의 현탁액을 60°C에 가까운 온도에서 15시간 동안 교반한다. 혼합물을 여과하고, 감압하에 농축하고 에틸 아세테이트로 희석한다. 유기상을 물로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 감압하에 농축하고 다이에틸 옥사이드/리그로인/트라이에틸아민 20/80/1을 용출액으로 하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제하여 8g의 트랜스-1-벤질-3,5-다이메틸피페리딘을 추가 정제 없이 사용되는 무색 오일로서 얻는다.

¹H NMR (DMSO)

7.28 (m, 5H, arom), 3.52 (d, J=13.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.37 (d, J=13.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.38 (m, 2H, CH₂N), 2.06 (m, 2H, CH₂N), 1.90 (m, 2H, 2 CH), 1.29 (dd, J=5.7 Hz, J=5.7 Hz, 2H, CH₂), 0.96 (2d, J=7.1 Hz, J=7.1 Hz, 6H, 2 CH₃)

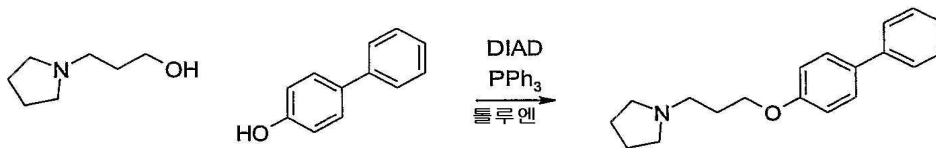
<553>

<554> 실시예 21



<555>

<556> 1-(3-((바이페닐-4-일)옥시)프로필)피롤리딘, 옥살레이트



<557>

<558> 1-(3-하이드록시프로필)피롤리딘(400 mg), 톨루엔(18 mL) 중의 트라이페닐포스핀(812 mg)의 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 다음, 1-하이드록시바이페닐(493 mg)을 가한다. 혼합물을 냉각하고 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트(609 μL)를 가한다. 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 감압하에 농축하고 에틸 아세테이트로 희석한다. 유기층을 물로 세척하고 1 N 염산 수용액으로 추출한다. 수상을 에틸 아세테이트로 세척한 다음 5N 수산화나트륨 수용액으로 알칼리화하고 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 이들 추출물을 모으고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 감압하에 농축하고, 다이에틸 옥사이드로 희석하고 아세톤에 용해된 옥살산(169 mg) 용액과 혼합한다. 침전물을 여과하고, 다이에틸 옥사이드로 세척하고 건조하여 480 mg의 1-(3-((바이페닐-4-일)옥시)프로필)피롤리딘, 옥살레이트를 융점 201 °C의 백색 고체로서 얻는다.

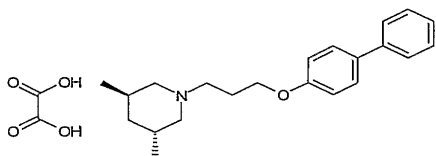
<559> ¹H NMR : 옥살레이트 (DMSO)

7.58 (m, 4H, arom), 7.40 (m, 2H, arom), 7.27 (m, 1H, arom), 7.00 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 4.06 (t, J=6.0 Hz, 2H, CH₂O), 3.22 (m, 6H, 3 CH₂N), 2.10 (m, 2H, CH₂), 1.91 (m, 4H, 2 CH₂)

<560>

<561> 1-(3-하이드록시프로필)피롤리딘을 문헌[J. Cossy 및 M. Guha, *Tetrahedron Lett.*, 35(11) 1715-8 (1994)]에 기재된 바대로 얻을 수 있다.

<562> 실시예 22



<563>

<564> 트랜스-1-(3-((바이페닐-4-일)옥시)프로필)-3,5-다이메틸피페리딘, 옥살레이트

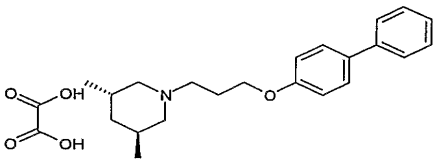
<565> 실시예 1 § D에 기재된 과정에 따라서, 그러나 *N,N*-다이메틸포름아미드(20 mL)에서 1-(3-클로로프로폭시)바이페닐(1.23 g), *시스* 및 *트랜스*-3,5-다이메틸피페리딘의 상업용 혼합물(1.32 mL), 탄산칼륨(2.07 g) 및 촉매량의 요오드화칼륨을 출발물질로 하여, 옥살산(85 mg)과의 염형성 후, 349 mg의 *트랜스*-1-(3-((바이페닐-4-일)옥시)프로필)-3,5-다이메틸피페리딘, 옥살레이트를 융점 176°C의 백색 분말로서 얻는다.

<566> ¹H NMR : 옥살레이트 (DMSO)

<567> 7.58 (m, 4H, arom), 7.40 (m, 2H, arom), 7.29 (m, 1H, arom), 7.00 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 4.05 (t, J=5.8 Hz, 2H, CH₂O), 3.05 (m, 4H, 2 CH₂N), 2.75 (m, 2H, CH₂N), 2.08 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1.37 (m, 2H, CH₂), 0.96 (2d, J=6.8 Hz, J=6.8 Hz, 6H, 2 CH₃)

<569> 1-(3-클로로프로폭시)바이페닐을 문헌[A. Rampa et al., *J. Med. Chem.* 44(23) 3810-20 (2001) 또는 D. A. Walsh et al., *J. Med. Chem.* 32(1) 105-8 (1998)]에 기재된 바대로 제조할 수 있다.

<570> **실시예 23**



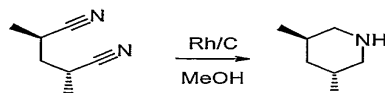
<571> <572> (3S,5S)-1-{3-[(바이페닐-4-일)옥시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘, 옥살레이트

<573> A. 실시예 1 § D에 기재된 과정에 따라서, 그러나 *N,N*-다이메틸포름아미드(10 mL)에서 1-(3-클로로프로폭시)바이페닐(440 mg), (3S,5S)-3,5-다이메틸피페리딘(230 mg), 탄산칼륨(800 mg) 및 촉매량의 요오드화칼륨을 출발물질로 하여, 옥살산과의 염형성 후, 34 mg의 (3S,5S)-1-{3-[(바이페닐-4-일)옥시]프로필}-3,5-다이메틸피페리딘, 옥살레이트를 백색 분말로서 얻는다.

<574> ¹H NMR : 옥살레이트 (DMSO)

<575> 7.58 (m, 4H, arom), 7.40 (m, 2H, arom), 7.29 (m, 1H, arom), 7.00 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 4.05 (t, J=5.8 Hz, 2H, CH₂O), 3.05 (m, 4H, 2 CH₂N), 2.75 (m, 2H, CH₂N), 2.08 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1.37 (m, 2H, CH₂), 0.96 (2d, J=6.8 Hz, J=6.8 Hz, 6H, 2 CH₃)

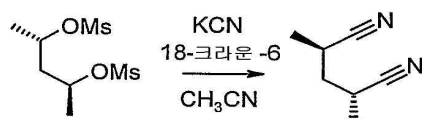
B



<576> <577> (3S,5S)-3,5-다이메틸피페리딘을 하기와 같이 얻을 수 있다:

<578> 400 mL 메탄올 중 (2S,4S)-2,4-다이메틸펜탄다이니트릴(6.5 g) 용액 중의 알루미늄(13 g) 상의 5% 로듐 현탁액을 다이하이드로젠 대기 하에 실온에서 24시간 동안 교반한다. 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고 여액을 감압하에 농축하고 95/5부터 90/10까지의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올로 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고 감압하에 농축하여, 650 mg의 (3S,5S)-3,5-다이메틸피페리딘을 추가 정제 없이 사용되는 오렌지색 오일로서 얻는다.

C

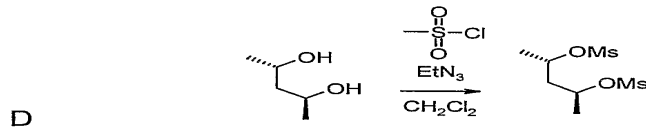


<579> <580> (2S,4S)-2,4-다이메틸펜탄다이니트릴을 하기와 같이 얻을 수 있다:

<581> 아세토니트릴(77 mL)에 용해된 (2R,4R)-2,4-펜탄다이올 다이메탄설포네이트(36 g) 용액 중의 시안화칼륨(36 g)

현탁액을 환류하에 밤새동안 교반한다. 혼합물을 다이클로로메탄(200 mL) 및 물(150 mL) 사이에 분배시킨다. 유기층을 다이클로로메탄으로 6회 추출한다. 조합된 유기 추출물을 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 감압하에 농축하고, 4/1부터 2/1까지의 구배를 갖는 헵탄/에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 8.3 g의 (2S,4S)-2,4-다이메틸펜탄다이아니트릴을 추가 정제 없이 사용되는 황색 고체로서 얻는다.

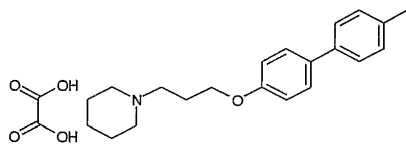
<582> R_f TLC (헵탄/에틸 아세테이트 2/1) = 0.5



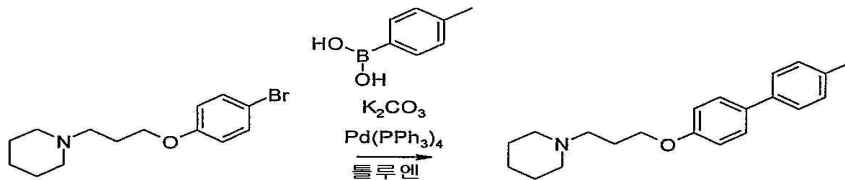
<583>
<584> (2R,4R)-2,4-펜탄다이올 다이메탄설포네이트를 하기와 같이 얻을 수 있다:

<585> (2R,4R)-2,4-펜탄다이올(15.0 g), 트라이에틸아민(45.2 mL) 및 다이클로로메탄(350 mL)의 용액을 0°C에 가까운 온도에서 냉각한다. 메탄설포닐 클로라이드 (24.5 mL)를 적가한다. 혼합물을 3시간 동안 0°C에 가까운 온도에서 3시간 동안 교반하고, 1.5 N 염산 수용액(100 mL)로 가수분해하고 다이클로로메탄으로 추출한다. 유기 추출물을 모으고 소듐 하이드로게노카보네이트의 포화 수용액, 이어서 염화나트륨의 포화 수용액으로 세척한 다음, 황산 마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축하여, 36.06 g의 (2R,4R)-2,4-펜탄다이올 다이메탄설포네이트를 추가의 정제 없이 사용되는 갈색 오일로서 얻는다.

<586> **실시예 24**



<587>
<588> 1-{3-[(4'-메틸바이페닐-4-일)옥시]프로필}피페리딘, 옥살레이트



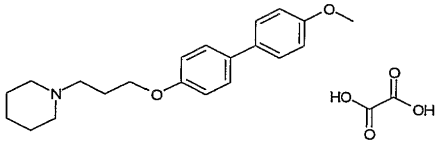
<589>
<590> 톨루엔(5 mL) 중의 1-[3-(4-브로모페녹시)-프로필]피페리딘(250 mg) 및 4-메틸벤젠보론산(228 mg)의 용액 중의 탄산칼륨(290 mg) 및 팔라듐 테트라키스트라이페닐포스핀(49mg)의 현탁액을 100°C에 가까운 온도에서 밤새동안 가열한다. 혼합물을 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하고, 탄산나트륨 포화 수용액(3 mL)로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 감압하에 농축하고 다이클로로메탄, 이어서 다이클로로메탄/메탄올/암모니아 99/1/0.5 로 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고, 감압하에 농축하고 옥살산으로 염화하여 70 mg의 1-{3-[(4'-메틸바이페닐-4-일)옥시]프로필}피페리딘, 옥살레이트를 융점 195°C의 백색 고체로서 얻는다.

<591> ¹H NMR 옥살레이트 (DMSO)

7.55 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 2H, arom), 7.21 (d, J=8.0 Hz, 2H, arom), 6.98 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H, CH₂O), 3.1 (m, 6H, 3 CH₂N), 2.29 (s, 3H, ArMe), 2.08 (m, 2H, CH₂), 1.71 (m, 4H, 2 CH₂), 1.50 (m, 2H, CH₂)

<592>
<593> 1-[3-(4-브로모페녹시)프로필]피페리딘을 EP 9905744에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

<594> 실시예 25



<595>
<596> 1-(3-[(4'-메톡시바이페닐-4-일)옥시]프로필)피페리딘, 옥살레이트

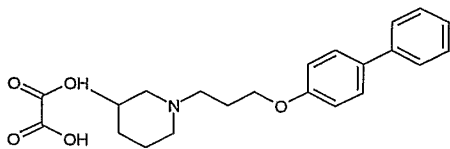
<597> 실시예 24에 기재된 과정에 따라서, 그러나 톨루엔(7 mL)에서 1-[3-(4-브로모페녹시)프로필]피페리딘(250 mg), 탄산칼륨(696 mg), 4-메톡시벤젠보론산(638 mg) 및 팔라듐 테트라키스트라이페닐포스핀(194 mg)을 출발물질로 하여, 옥살산과의 염형성후, 174 mg의 1-(3-[(4'-메톡시바이페닐-4-일)옥시]프로필)피페리딘, 옥살레이트를 융점 188°C의 백색 고체로서 얻는다.

<598> ¹H NMR 옥살레이트 (DMSO)

7.52 (d, J=8.4Hz, 4H, arom), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 4H, arom), 4.04 (t, J=6.3 Hz, 2H, CH₂O), 3.75 (s, 3H, CH₃O), 3.15-3.05 (m, 6H, 3 CH₂N), 2.10 (m, 2H, CH₂), 1.70 (m, 4H, 2 CH₂), 1.50 (m, 2H, CH₂)

<599>

<600> 실시예 26



<601>
<602> (R,S)-1-(3-[(바이페닐-4-일)옥시]프로필)-3-메틸피페리딘, 옥살레이트

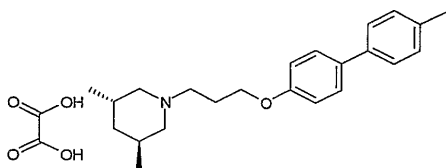
<603> 실시예 1 § D에 기재된 과정에 따라서, 그러나 N,N-다이메틸-포름아미드(10 mL)에서 1-(3-클로로프로폭시)바이페닐(493 mg), (R,S)-3-메틸피페리딘(470 μL), 탄산칼륨(830 mg) 및 촉매량의 요오드화칼륨을 출발물질로 하여, 옥살산과의 염형성후, 478 mg의 (R,S)-1-(3-[(바이페닐-4-일)옥시]프로필)-3-메틸피페리딘, 옥살레이트를 융점 173°C의 백색 고체로서 얻는다.

<604> ¹H NMR 옥살레이트 (DMSO)

7.58 (m, 4H, arom), 7.37 (m, 2H, arom), 7.28 (m, 1H, arom), 6.99 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 4.05 (t, J=6.0 Hz, 2H, CH₂O), 3.35 (m, 2H, 2 CH₂N eq.), 3.08 (t, J=7.7 Hz, 2H, CH₂N), 2.70 (m, 1H, 1 CH₂N ax.), 2.47 (m, 1H, 1 CH₂N ax.), 2.14 (m, 2H, CH₂), 1.81 (m, 4H, CH₂, CH, 1 CH₂ eq), 1.06 (m, 1H, 1 CH₂ ax), 0.87 (d, J=6.6 Hz, 3H, CH₃)

<605>

<606> 실시예 27



<607>
<608> 트랜스-3,5-다이메틸-1-(3-[(4'-메틸바이페닐-4-일)옥시]프로필)피페리딘, 옥살레이트

<609> A. 실시예 1 § D에 기재된 과정에 따라서, 그러나 4-(3-클로로프로폭시)-4'-메틸바이페닐(274mg), 3,5-다이메틸 피페리딘(280 μL)의 시스 및 트랜스 이성질체의 상업적 혼합물, 탄산칼륨(4.34 mg) 및 N,N-다이메틸포름아미드 (6.5 mL) 중의 촉매량의 요오드화칼륨을 출발물질로 하고, 첫번째는 다이에틸 옥사이드/리그로인/ 트라이에틸아

민 20/80/1으로, 두번째는 리그로인/트라이에틸아민 100/1 다음에 90/10/1로 실리카겔 상에서 2회 크로마토그래피 후, 에탄올 중의 14.3 mg 옥살산과 염형성하여, 47 mg의 트랜스-3,5-다이메틸-1-(3-[(4'-메틸바이페닐-4-일)옥시]프로필)-피페리딘, 옥살레이트를 흰색 고체로서 얻는다.

<610> ¹H NMR 옥살레이트 (DMSO)

7.55 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 7.47 (d, J=8.1 Hz, 2H, arom), 7.20 (d, J=8.1 Hz, 2H, arom), 6.97 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 4.05 (t, J=6.0 Hz, 2H, CH₂O), 3.10-2.6 (m, 6H, 3 CH₂N), 2.30 (s, 3H, ArCH₃), 2.07 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1.36 (m, 2H, CH₂), 0.96 (2d, J=6.5 Hz, J=6.5 Hz, 6H, 2CH₃)

<611>

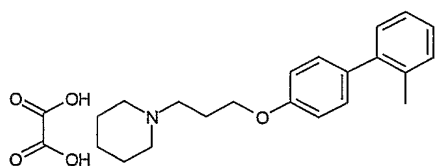
<612> B. 4-(3-클로로프로폭시)-4'-메틸바이페닐을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<613> 실시예 1 § E에 기재된 과정에 따라서, 그러나 *N,N*-다이메틸포름아미드(1.5 mL)에서 4-하이드록시-4'-메틸바이페닐(194 mg), 탄산칼륨(720 mg) 및 1-브로모-3-클로로프로판(517 μL)을 출발물질로 하여, 274 g의 4-(3-클로로프로폭시)-4'-메틸바이페닐을 얻는다.

<614> R_f TLC (헵탄/에틸 아세테이트 2/1) = 0.82

<615> 4-하이드록시-4'-메틸바이페닐은 문헌[H. Sakurai et al. *J. Org. Chem.* 67(8) 2721-2 (2002)]에 기재된 바대로 제조할 수 있다.

<616> **실시예 28**



<617>

<618> 1-(3-[(2'-메틸바이페닐-4-일)옥시]프로필)피페리딘, 옥살레이트

<619> A. 실시예 1 § D 에 기재된 과정에 따라서, 그러나 4-(3-클로로프로폭시)-2'-메틸바이페닐(157 mg), 피페리딘(100 μL), 탄산칼륨(207 mg) 및 *N,N*-다이메틸포름아미드(10 mL) 중의 촉매량의 요오드화칼륨을 출발물질로 하여, 옥살산과의 염형성 후, 77 mg의 1-(3-[(2'-메틸바이페닐-4-일)옥시]프로필)피페리딘, 옥살레이트를 용점 173°C의 백색 고체로서 얻는다.

<620> ¹H NMR 옥살레이트 (DMSO)

7.20 (m, 6H, arom), 6.97 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 4.05 (t, J=6.0 Hz, 2H, CH₂O), 3.11 (m, 6H, 3 CH₂N), 2.19 (s, 3H, ArMe), 2.10 (m, 2H, CH₂), 1.70 (m, 4H, 2 CH₂), 1.50 (m, 2H, CH₂)

<621>

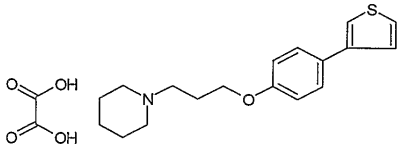
<622> B. 4-(3-클로로프로폭시)-2'-메틸바이페닐을 하기와 같이 얻을 수 있다:

<623> 실시예 1 § E에 기재된 과정에 따라서, 그러나 *N,N*-다이메틸포름아미드(20 mL)에서 4-하이드록시-2'-메틸바이페닐(0.55 g), 탄산칼륨(2.07 g) 및 1-브로모-3-클로로프로판(1.48 mL)을 출발물질로 하여, 추가 정제 없이 사용되는 913 mg의 4-(3-클로로프로폭시)-2'-메틸바이페닐을 얻는다.

<624> R_f TLC (헵탄/에틸 아세테이트 2/1) = 0.7

<625> 4-하이드록시-2'-메틸바이페닐은 문헌[M.P. Capparelli et al. *J. Org. Chem.* 52(22) 4953-61 (1987) 또는 R.J. Edsall et al. *Bioorg. Med. Chem.* 11(16) 3457-74 (2003)]에 기재된 바대로 얻을 수 있다.

<626> **실시예 29**



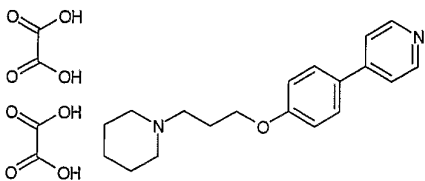
<627>
<628> 1-{3-[4-(3-티에닐)페녹시]프로필}피페리딘, 옥살레이트

<629> 실시예 24에 기재된 과정에 따라서, 그러나 톨루엔(5 mL)에서 1-[3-(4-브로모페녹시)프로필]피페리딘(250 mg), 탄산칼륨(695 mg), 티오펜-3-보론산(536 mg) 및 팔라듐 테트라키스트라이페닐포스핀(194 mg)을 출발물질로 하여, 옥살산과의 염형성후, 161 mg의 1-{3-[4-(3-티에닐)페녹시]프로필}피페리딘, 옥살레이트를 융점 217°C의 백색 고체로서 얻는다.

<630> ^1H NMR 옥살레이트 (DMSO)

7.70 (s, 1H, 티오펜), 6.58 (m, 3H, 2 arom, 1 티오펜), 7.47 (d, J=5.0 Hz, 1H, 티오펜), 6.94 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 4.04 (t, J=5.8 Hz, 2H, CH₂O), 3.10 (m, 6H, 3 CH₂N), 2.08 (m, 2H, CH₂), 1.70 (m, 4H, 2 CH₂), 1.50 (m, 2H, CH₂)

<631>
<632> **실시예 30**



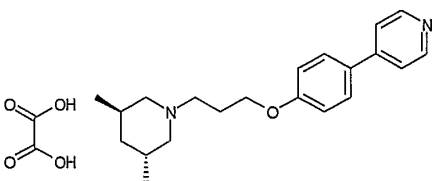
<633>
<634> 1-([3-(4-(4-피리딜)페녹시)프로필]피페리딘, 옥살레이트

<635> 실시예 24에 기재된 과정에 따라서, 그러나 톨루엔(8 mL)에서 1-[3-(4-브로모페녹시)프로필]피페리딘(364 mg), 물(4 mL) 중의 탄산칼륨(388 mg), 피리딘-4-보론산(300 mg) 및 팔라듐 테트라키스트라이페닐포스핀(141 mg)을 출발물질로 하여, 옥살산과의 염형성후, 116 mg의 1-([3-(4-(4-피리딜)페녹시)프로필]피페리딘, 옥살레이트를 얻는다.

<636> ^1H NMR 옥살레이트 (DMSO)

8.56 (dd, J=4.7 Hz, J=1.4Hz, 2H, 피리딘), 7.76 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 7.65 (dd, J=4.7 Hz, J=1.4Hz, 2H, 피리딘), 7.06 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 4.09 (t, J=6 Hz, 2H, CH₂O), 3.5-2.8 (m, 6H, 3 CH₂N), 2.12 (m, 2H, CH₂), 1.80-1.3 (m, 6H, 3 CH₂)

<637>
<638> **실시예 31**



<639>
<640> 트랜스-3, 5-다이메틸-1-{3-[4-(4-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘, 옥살레이트

<641> A. 실시예 24에 기재된 과정에 따라서, 그러나 톨루엔(8 mL)에서 트랜스-3,5-다이메틸-1-[3-(4-브로모페녹시)프로필]피페리딘(326 mg), 물(4 mL) 중의 탄산칼륨(414 mg), 피리딘-4-보론산(246 mg) 및 팔라듐 테트라키스트라이페닐포스핀(116 mg)을 출발물질로 하여, 옥살산과의 염형성후, 80 mg의 트랜스-3, 5-다이메틸-1-{3-[4-(4-피

리딜)페녹시]프로필}피페리딘, 옥살레이트를 백색 고체로서 얻는다.

<642> ¹H NMR 옥살레이트 (DMSO)

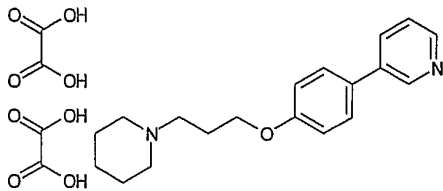
8.56 (d, J=6.1 Hz, 2H, 피리딘), 7.74 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 7.61 (d, J=6.1 Hz, 2H, 피리딘), 7.05 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 4.10 (t, J=6.1 Hz, 2H, CH₂O), 2.93 (m, 4H, 2 CH₂N), 2.62 (m, 2H, CH₂N), 2.05 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1.35 (dd, J=5.8 Hz, J=5.8 Hz, 2H, CH₂), 0.96 (2d, J=6.9 Hz, J=6.9 Hz, 6H, 2 CH₃)

<643> B. 트랜스-3,5-다이메틸-1-[3-(4-브로모페녹시)프로필}피페리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<644> 실시예 1 § D에 기재된 과정에 따라서, 그러나 아세트니트릴(10 mL)에서 1-브로모-4-(3-클로로프로폭시)벤젠(383 mg), 트랜스-3,5-다이메틸피페리딘(663 mg), 탄산칼륨(1.06 g) 및 촉매량의 요오드화칼륨을 출발물질로 하여, 0 내지 2%의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올을 이용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피 후, 585 mg의 트랜스-3,5-다이메틸-1-[3-(4-브로모페녹시)프로필}피페리딘을 추가 정제 없이 사용되는 황색 오일로서 얻는다.

<645> 1-브로모-4-(3-클로로프로폭시)벤젠을 문헌[S. Yakabe et al., *Organic Preparations and Procedures International* (1998), 30(2), 218-222]에 기재된 바대로 제조할 수 있다.

<646> **실시예 32**



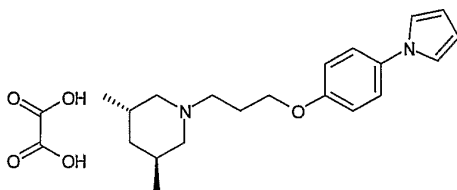
<647> 1-{3-[4-(3-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘, 옥살레이트

<648> 실시예 24에 기재된 과정에 따라서, 그러나 1-[3-(4-브로모페녹시)프로필}피페리딘(364 mg), 물(4 mL) 중의 탄산칼륨(388 mg), 피리딘-3-보론산(300 mg) 및 톨루엔(8 mL) 중의 팔라듐 테트라키스트라이페닐포스핀(141 mg)을 출발물질로 하여, 옥살산과의 염형성후, 75 mg의 1-{3-[4-(3-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘, 옥살레이트를 얻는다.

<649> ¹H NMR 옥살레이트 (DMSO)

8.83 (d, J=1.8 Hz, 1H, 피리딘), 8.49 (dd, J=4.7 Hz, J=1.4 Hz, 1H, 피리딘), 7.99 (dt, J=7.9 Hz, J= 1.8 Hz, 1H, 피리딘), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 7.42 (dd, J=4.7 Hz, J= 7.9 Hz, 1H, 피리딘), 7.05 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 4.07 (t, J=5.9 Hz, 2H, CH₂O), 3.11 (m, 6H, 3 CH₂N), 2.10 (m, 2H, CH₂), 1.70 (m, 4H, 2 CH₂), 1.50 (m, 2H, CH₂)

<650> **실시예 33**



<651> 트랜스-3,5-다이메틸-1-{3-[4-(피롤-1-일)페녹시]프로필}피페리딘, 옥살레이트

<652> A. 실시예 1 § D에 기재된 과정에 따라서, 그러나 N,N-다이메틸포름아미드 (10 mL)에서 1-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]피롤(236 mg), 트랜스-3,5-다이메틸피페리딘(190 mg), 촉매량의 요오드화칼륨 및 탄산칼륨(600 mg)를

출발물질로 하여, 옥살산과의 염형성후, 257 mg의 트랜스-3,5-다이메틸-1-{3-[4-(피롤-1-일)페녹시]프로필}피페리딘, 옥살레이트를 백색 고체로서 얻는다.

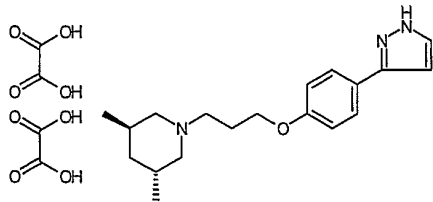
<657> ¹H NMR 옥살레이트 (DMSO)

7.43 (d, J=8.8 Hz, 2H, arom), 7.19 (d, J=2 Hz, 2H, 피롤), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 2H, arom), 6.19 (m, 2H, 피롤), 4.04 (t, J=6.0 Hz, 2H, CH₂O), 3.00 (m, 4H, 2 CH₂N), 2.71 (m, 2H, CH₂N), 2.06 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1.36 (dd, J=5.6 Hz, J=5.6 Hz, 2H, CH₂), 0.97 (2d, J=7.0 Hz, J=7.0 Hz, 6H, 2 CH₃)

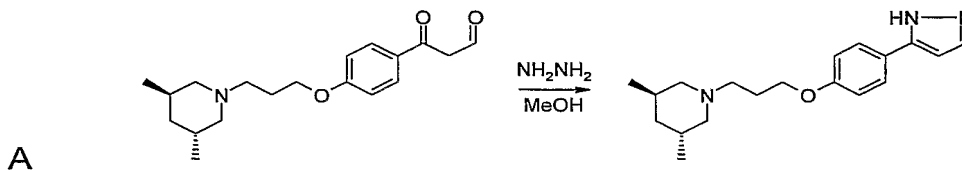
<658>
<659> B. 1-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]피롤을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<660> 실시예 1 § E에 기재된 과정에 따라서, 그러나 1-(4-하이드록시페닐)피롤(0.8 g), 탄산칼륨(3.2 g) 및 N,N-다이메틸포름아미드(10 mL) 중의 1-브로모-3-클로로프로판(2.5 mL)을 출발물질로 하여, 1.37 g의 1-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]피롤을 추가 정제 없이 사용되는 갈색 고체로서 얻는다.

<661> **실시예 34**



<662>
<663> 트랜스-3,5-다이메틸-1-{3-[4-(피라졸-3-일)페녹시]프로필}피페리딘, 옥살레이트

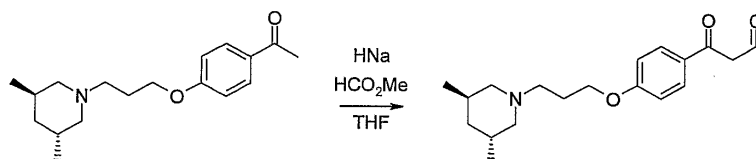


<664>
<665> 하이드라진 하이드레이트(50 μL) 및 메탄올(4 mL)의 혼합물 중의 트랜스-3,5-다이메틸-1-{3-[4-(3-옥소프로판노일)페녹시]프로필}피페리딘(200 mg) 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고 에틸아세테이트로 2회 추출하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 감압하에 농축하고 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고, 감압하에 농축하고 옥살산으로 염화하여, 142 mg의 트랜스-3,5-다이메틸-1-{3-[4-(피라졸-3-일)페녹시]프로필}피페리딘, 옥살레이트를 연한 황색 고체로서 얻는다.

<666> ¹H NMR 옥살레이트 (DMSO)

7.67 (m, 3H, 2 arom, 1 피라졸), 6.95 (m, 2H, arom), 6.54 (m, 1H, 피라졸), 4.06 (m, 2H, CH₂O), 3.07 (m, 4H, 2 CH₂N), 2.78 (m, 2H, CH₂N), 2.09 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1.39 (m, 2H, CH₂), 0.98 (m, 6H, 2 CH₃)

<667> B



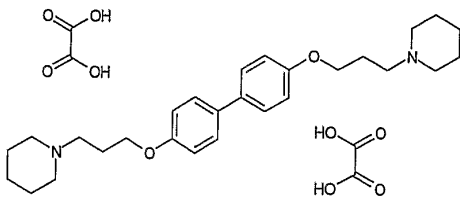
<669> 트랜스-3,5-다이메틸-1-[3-[4-(3-옥소프로파노일)페녹시]프로필]피페리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<670> 소듐 하이드라이드(82 mg, 파라핀 중의 60%) 현탁액에 메틸 포르메이트(150 μL) 및 테트라하이드로퓨란 (0.4 mL) 중의 트랜스-3,5-다이메틸-1-[3-(4-아세틸-페녹시)프로필]피페리딘(610mg) 용액을 가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, pH를 알칼리성으로 유지하면서 1N 염산 수용액으로 가수분해한다. 용액을 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 추출물을 모으고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 감압하에 농축시키고 100/0부터 95/5까지의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올로 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고, 감압하에 농축하여, 100 mg의 트랜스-3,5-다이메틸-1-[3-[4-(3-옥소프로파노일)페녹시]프로필]-피페리딘을 다음 단계에서 추가 정제 없이 급속히 사용되는 연한 황색 오일로서 얻는다.

<671> Rf TLC (다이클로로메탄/메탄올 90/10) = 0.52

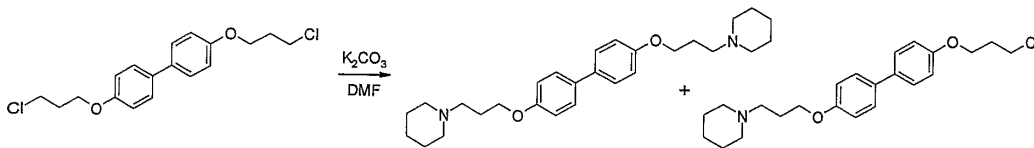
<672> 트랜스-3,5-다이메틸-1-[3-(4-아세틸페녹시)프로필]피페리딘을 EP9905744에 기재된 바대로 제조할 수 있다.

<673> **실시예 35**



<674>

<675> 다이-1,1'-((바이페닐-4,4'-다이일)비스[옥시(프로판-1,3-다이일)])피페리딘, 다이옥살레이트



<676>

<677> 4,4'-비스-(3-클로로프로폭시)페닐(0.65 g), 피페리딘(0.33 g) 및 N,N-다이메틸포름아미드(5 mL)의 혼합물 중의 탄산칼륨(0.8 g) 현탁액을 실온에서 6일 동안 교반한다. 혼합물을 여과하고, 감압하에 농축하고 100/0부터 95/5까지의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올로 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 모노아민화된 생성물을 포함하는 분획을 모으고 농축하여 0.2 g의 1-[3-[4'-(3-클로로프로폭시)바이페닐-4-일옥시]프로필]피페리딘을 얻는다. 다이아민화된 생성물을 포함하는 분획을 모으고 농축하여 0.11 g의 다이-1,1'-((바이페닐-4,4'-다이일)비스[옥시(프로판-1,3-다이일)])피페리딘을 백색 고체로서 얻고, 이를 에탄올 중의 46 mg 옥살산으로 염화하여 0.11 g의 다이-1,1'-((바이페닐-4,4'-다이일)비스[옥시(프로판-1,3-다이일)])피페리딘,다이옥살레이트를 백색 고체로서 얻는다.

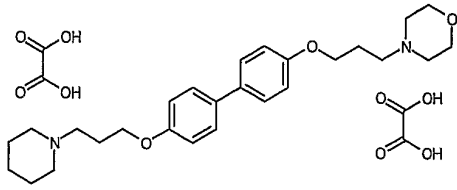
<678> ¹H NMR 옥살레이트 (DMSO)

7.50 (d, J=8.6 Hz, 4H, arom), 6.96 (d, J=8.6 Hz, 4H, arom), 4.02 (t, J=6 Hz, 4H, CH₂O), 2.78 (m, 12H, CH₂N), 1.98 (m, 4H, CH₂), 1.59 (m, 8H, 4 CH₂), 1.44 (m, 4H, 2 CH₂)

<679>

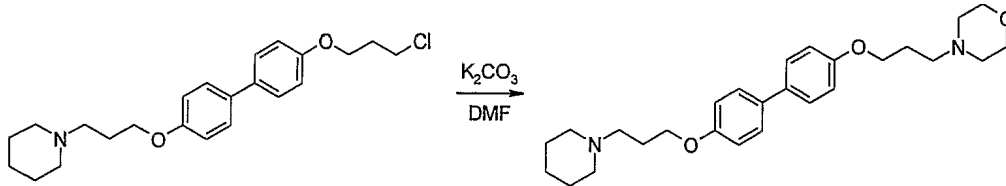
<680> 4,4'-비스-(3-클로로프로폭시)페닐은 GB1129175(1968년 10월 2일)에 기재된 방법에 따라서 제조할 수 있다.

<681> **실시예 36**



<682>

<683> 4-(3-([4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐-4-일]옥시)프로필)모폴린, 다이옥살레이트



<684>

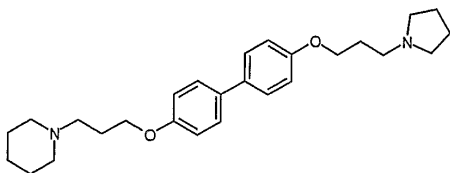
<685> 1-(3-[4'-(3-클로로프로폭시)바이페닐-4-일옥시]프로필)피페리딘(100mg), 모폴린(65 mg) 및 N,N-다이메틸포름아미드(1 mL)의 혼합물 중의 탄산칼륨(138 mg) 현탁액을 실온에서 4일 동안 교반한다. 혼합물을 여과하고, 감압하에 농축하고 다이클로로메탄/메탄올 82/2를 용출액으로 하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고 감압하에 농축하여 25 mg의 4-(3-([4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐-4-일]옥시)프로필)모폴린을 회색을 띠는 백색 고체로서 얻고 이를 9.4 mg의 옥살산으로 염화하여, 15 mg의 4-(3-([4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐-4-일]옥시)프로필)-모폴린, 다이옥살레이트를 백색 고체로서 얻는다.

<686> ¹H NMR 옥살레이트 (DMSO)

7.51 (m, 4H, arom), 6.97 (m, 4H, arom), 4.03 (m, 4H, CH₂O), 3.65 (m, 4H, 2 CH₂O), 3.50-2.6 (m, 12H, 6 CH₂N), 2.10 (m, 2H, CH₂), 1.98 (m, 2H, CH₂), 1.90-1.30 (m, 6H, 3 CH₂)

<687>

<688> **실시예 37**



<689>

<690> 1-(3-([4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐-4-일]옥시)프로필)피롤리딘

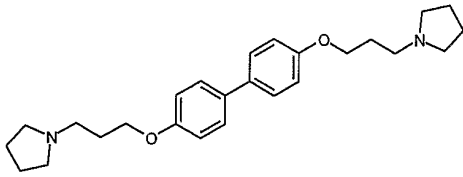
<691> 실시예 36에 기재된 과정에 따라서, 그러나 N,N-다이메틸포름아미드(2 mL) 에서 1-(3-[4'-(3-클로로프로폭시)바이페닐-4-일옥시]프로필)피페리딘(250mg), 피롤리딘(138 mg) 및 탄산칼륨(360 mg)을 출발물질로 하여, 90 mg의 1-(3-([4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐-4-일]옥시)프로필)피롤리딘을 융점 105-108°C의 백색 결정으로서 얻는다.

<692> ¹H NMR 염기(CDCI₃)

7.46 (2 d, J=8.5 Hz, J=8.5 Hz, 4H, arom), 6.95 (2d, J=8.5 Hz, J=8.5 Hz, 4H, arom), 4.07 (t, J=6.2 Hz, 2H, CH₂O), 4.05 (t, J=6.2 Hz, 2H, CH₂O), 2.80-2.40 (m, 12H, CH₂N), 2.08 (m, 4H, 2 CH₂), 1.85 (m, 4H, 2 CH₂ 피롤리딘), 1.63 (m, 4H, 2 CH₂ 피페리딘), 1.47 (m, 2H, 1 CH₂ 피페리딘)

<693>

<694> **실시예 38**



<695>
<696> 다이-1,1'-{(바이페닐-4,4'-다이일)비스[옥시(프로판-1,3-다이일)]}피롤리딘

<697> 실시예 35에 기재된 과정에 따라서, 그러나 4,4'-비스-(3-클로로프로폭시)페닐(7.73 g), 탄산칼륨(9.1 g), 피롤리딘(2.21 mL) 및 (100 mL) *N,N*-다이메틸포름아미드의 혼합물 중의 촉매량의 요오드화칼륨을 출발물질로 하여, 3.73 g의 1-{3-[4'-(3-클로로프로폭시)바이페닐-4-일옥시]프로필}피롤리딘 및 209 mg의 다이-1,1'-{(바이페닐-4,4'-다이일)비스[옥시(프로판-1,3-다이일)]}피롤리딘을 얻는다.

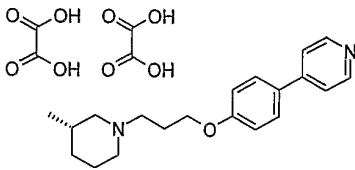
<698> R_f TLC (다이클로로메탄/메탄올/암모니아 90/10/1) = 다이-1,1'-{(바이페닐-4,4'-다이일)비스[옥시(프로판-1,3-다이일)]}피롤리딘의 경우 0.18 및 1-{3-[4'-(3-클로로프로폭시)바이페닐-4-일옥시]프로필}피롤리딘의 경우 0.46

<699> ¹H NMR 염기 (CDCl₃)

7.46 (d, J=8.7 Hz, 4H, arom), 6.95 (d, J=8.7 Hz, 4H, arom), 4.07 (t, J=6.4 Hz, 4H, CH₂O), 2.65 (m, 12H, 6 CH₂N), 2.01 (m, 4H, CH₂), 1.83 (m, 8H, 4 CH₂)

<700>

<701> **실시예 39**



<702>
<703> (3S)-3-메틸-1-{3-[4-(4-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘, 다이옥살레이트

<704> A. 실시예 24에 기재된 과정에 따라서, 그러나 (3S)-1-[3-(4-브로모페녹시)프로필]-3-메틸피페리딘(118mg), 탄산칼륨(156 mg), 4-피리딜보론산(56 mg) 및 톨루엔(4 mL) 중의 팔라듐 테트라키스트라이페닐포스핀(22mg)을 출발물질로 하여, 옥살산과의 염형성후, 50 mg의 (3S)-3-메틸-1-{3-[4-(4-피리딜)페녹시]프로필}피페리딘, 다이옥살레이트를 용점 88°C의 백색 고체로서 얻는다.

<705> ¹H NMR 옥살레이트 (DMSO)

8.56 (d, J=6.1 Hz, 2H, 피리딘), 7.76 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 7.65 (d, J=6.1 Hz, 2H, 피리딘), 7.05 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 4.09 (t, J=5.9 Hz, 2H, CH₂O), 3.39 (m, 2H, CH₂N), 3.16 (m, 2H, CH₂N), 2.77 (m, 1H, CH₂N), 2.52 (m, 1H, CH₂N), 2.14 (m, 2H, CH₂), 1.84 (m, 4H, 2CH₂), 1.08 (m, 1H, CH), 0.88 (d, 3H, CH₃)

<706>

<707> B. (3S)-1-[3-(4-브로모페녹시)프로필]-3-메틸피페리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다.

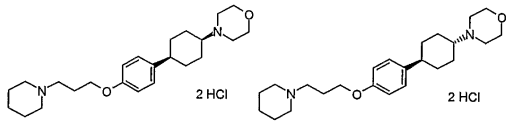
<708> 실시예 1 § D에 기재된 과정에 따라서, 그러나 4-브로모-1-(3-클로로프로폭시)벤젠(125 mg), (S)-3-메틸피페리딘, 만델레이트(101 mg), 탄산칼륨(207 mg) 및 아세트니트릴(5 mL) 중의 요오드화칼륨(10 mg)을 출발물질로 하여, 100/0부터 95/5까지의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올으로 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 염 정제후, 118mg의 (3S)-1-[3-(4-브로모페녹시)프로필]-3-메틸피페리딘을 백색 분말로 얻는다.

<709> (S)-3-메틸피페리딘, 만델레이트는 문헌[E. Coderc, P. Cerruti, J. Vignon, J.F. Rouayrenc, J.M. Kamenka,

Eur. J. Med. Chem. 30, 463-470 (1995)]에 기재된 바대로 제조할 수 있다.

<710> 4-브로모-1-(3-클로로프로폭시)벤젠은 문헌[S. Yakabe, M. Hirano, T. Morimoto, *Org. Prep. Proc. Int.* 30(2) 218-222 (1998)]에 기재된 바대로 제조할 수 있다.

<711> **실시예 40**



<712>
 <713> 1-{3-[4-(시스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘, 다이하이드로클로라이드 및 1-{3-[4-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘, 다이하이드로클로라이드

<714> 실시예 18 § A에 기재된 과정에 따라서, 그러나 테트라하이드로퓨란(80 mL)에서 1-(3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]프로필)피페리딘(5 g), 모폴린(2.76 mL), 아세트산(1.18 mL) 및 소듐트리아세톡시보로하이드라이드(5.56 g)을 출발물질로 하여, 하기 생성물을 디에틸 옥사이드 중의 염화수소 용액으로 염 형성후, 용출 순서대로 얻는다: 2.75 g의 1-{3-[4-(4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘, 다이하이드로클로라이드(이성질체 A, 융점 297-298°C) 및 1.2 g의 1-{3-[4-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필}피페리딘, 다이하이드로클로라이드(이성질체 B, 융점 296-297°C).

<715> ¹H NMR: 다이하이드로클로라이드 (DMSO)

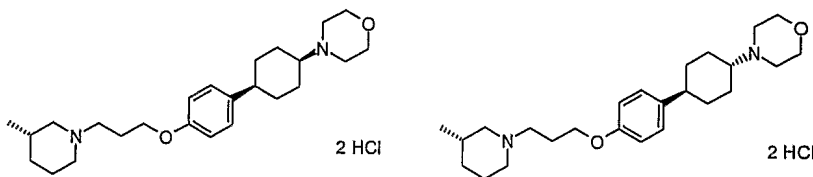
<716> 이성질체 A:

7.32 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 6.84 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 3.98 (m, 6H, 3 CH₂O),
 3.47 (m, 4H), 2.70-3.30 (m, 8H), 2.15-1.4 (m, 16H)

<717>
 <718> 이성질체 B:

7.12 (d, J=8.5 Hz, 2H, arom), 6.83 (d, J=8.5 Hz, 2H, arom), 3.96 (m, 6H, 3 CH₂O),
 3.38 (m, 4H), 3.09 (m, 5H), 2.79 (m, 2H), CHN, 2.43 (m, 1H), 2.15-1.3 (m, 16H)

<720> **실시예 41**



<721>
 <722> (3S)-3-메틸-1-(3-[4-(시스-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필)피페리딘, 다이하이드로클로라이드 및 (3S)-3-메틸-1-(3-[4-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필)피페리딘, 다이하이드로클로라이드

<723> A. 실시예 47 § A에 기재된 과정에 따라서, 그러나 테트라하이드로퓨란(78 mL)에서 (3S)-3-메틸-1-(3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]프로필)피페리딘(5.16 g), 모폴린(2.77 mL), 아세트산(1.17 mL) 및 소듐트리아세톡시보로하이드라이드(5.6 g)를 출발물질로 하여, 하기 생성물을 디에틸 옥사이드 중의 염화수소 용액으로 염 형성 후, 용출 순서대로 얻는다: 2.0 g의 (3S)-3-메틸-1-(3-[4-(4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필)피페리딘, 다이하이드로클로라이드(이성질체 A, 융점 275-276°C) 및 1 g의 (3S)-3-메틸-1-(3-[4-(4-모폴리노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필)피페리딘, 다이하이드로클로라이드(이성질체 B, 융점 280°C).

<724> ¹H NMR: 하이드로클로라이드 (D₂O)

<725> 이성질체 A:

7.35 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 6.84 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 4.11 (t, J=5.7 Hz, 2H, CH₂O), 4.10-3.80 (m, 4H, 2 CH₂O), 3.65-3.05 (m, 10H), 2.94 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.19 (m, 4H), 1.84 (m, 9H), 1.15 (m, 1H), 0.93(d, J=6.4 Hz, 3H, CH₃)

<726>

<727> 이성질체 B:

7.24 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 6.95 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 4.10 (t, J=5.6 Hz, 2H, CH₂O), 4.10-3.70 (m, 4H, 2 CH₂O), 3.65-3.05 (m, 9H), 2.82 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.19 (m, 4H), 2.05-1.45 (m, 10H), 1.14 (m, 1H), 0.92 (d, J=6.4 Hz, 3H, CH₃)

<728>

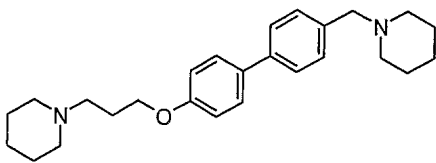
<729> B. (3S)-3-메틸-1-{3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]프로필}피페리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<730>

실시에 47 §C에 기재된 과정에 따라서, 그러나 탄산칼륨(10.52 g), 4-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]사이클로헥산온(7 g), (3S)-3-메틸피페리딘 만델레이트(8.31 g), 촉매량의 요오드화칼륨 및 N,N-다이메틸포름아미드(105 mL)를 출발물질로 하여, 5.12 g의 (3S)-3-메틸-1-{3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]프로필}피페리딘을 추가 정제 없이 오렌지색 오일로서 얻는다.

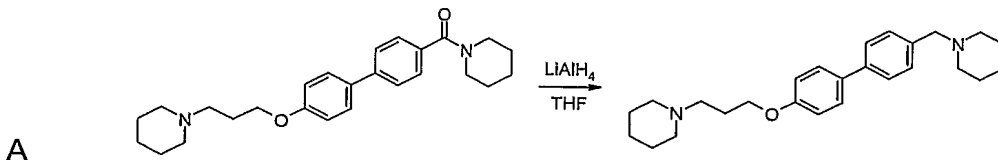
<731>

실시에 42



<732>

<733> 1-(3-{[4'-(피페리디노메틸)바이페닐-4-일]옥시}프로필)피페리딘



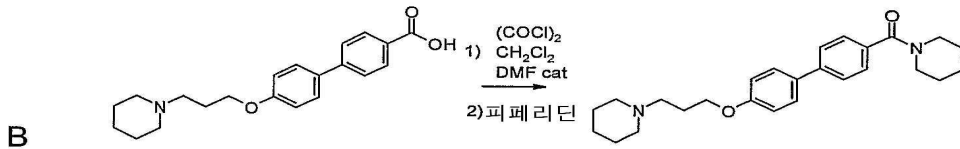
<734>

<735> 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중의 1-(3-{[4'-(피페리디노카보닐)바이페닐-4-일]옥시}프로필)-피페리딘(500 mg) 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(105 mg)을 가한다. 현탁액을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 물(110 μL), 15% 수산화나트륨 수용액(110 μL) 및 물(330 μL)을 연속적으로 가하여 가수분해한다. 혼합물을 반시간 동안 교반하고 여과한다. 여액을 황산 마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축한다. 얻어진 생성물을 다이아 이소프로필 옥사이드에서 재결정하고 98/2 부터 85/15의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올로 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고, 감압하에 농축하여 125 mg의 1-(3-{[4'-(피페리디노메틸)바이페닐-4-일]옥시}프로필)피페리딘을 융점 90℃의 백색 결정으로서 얻는다.

¹H NMR: 염기 (CDCl₃)

7.52 (d, J=8.5 Hz, 2H, arom), 7.50 (d, J=7.9 Hz, 2H, arom), 7.36 (d, J=7.9 Hz, 2H, arom), 6.97 (d, J=8.5 Hz, 2H, arom), 4.05 (t, J=6.3 Hz, 2H, CH₂O), 3.5 (s, 2H, CH₂Ar), 2.49 (m, 10H, 5 CH₂N), 2.00 (m, 2H, CH₂) 1.60 (m, 8H, 4 CH₂) 1.45 (m, 4H, 2 CH₂)

<736>



<737>

<738> 1-(3-([4'-(피페리디노카보닐)바이페닐-4-일]옥시}프로필)피페리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<739> 한 방울의 *N,N*-다이메틸포름아미드를 포함하는 다이클로로메탄(10 mL) 중의 4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐-1-카복실산(0.9 g) 용액에 옥살릴 클로라이드(285 μ L)를 가한다. 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 클로로포름(20 mL) 및 한 방울의 *N,N*-다이메틸포름아미드를 가한다. 그리고 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 이어서, 피페리딘(1.6 mL)을 가하고 혼합물을 실온에서 반시간 동안 교반하고, 물로 세척하고 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 농축시킨다. 얻어진 생성물을 100/0부터 90/10까지의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올로 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고, 감압하에 농축하여 620 mg의 1-(3-([4'-(피페리디노카보닐)바이페닐-4-일]옥시}프로필)-피페리딘을 용점 122°C의 백색 결정으로서 얻는다.

<740> C. 4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐-1-카복실산을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<741> 실시예 1 § C에 기재된 과정에 따라서, 그러나 에탄올 (20 mL) 중의 1-(3-([4'-(에톡시카보닐)바이페닐-4-일]옥시}프로필)피페리딘(2.65 g) 및 수산화나트륨의 노르말 수용액(8 mL)를 출발물질로 하여, 4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐-1-카복실산을 양적 수율로 얻는다.

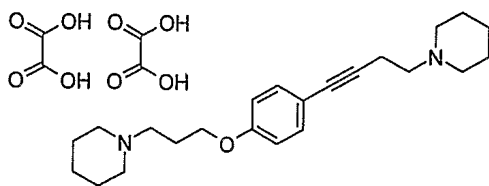
<742> D. 1-(3-([4'-(에톡시카보닐)바이페닐-4-일]옥시}프로필)피페리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<743> 실시예 1 § D에 기재된 과정에 따라서, 그러나 *N,N*-다이메틸포름아미드(20 mL) 중에서 4'-(3-클로로프로폭시)바이페닐-1-카복실산 에틸 에스테르(8.26 mmol), 탄산칼륨(2.3 g) 및 피페리딘(1.1 g)을 출발물질로 하여, 1-(3-([4'-(에톡시카보닐)바이페닐-4-일]옥시}프로필)피페리딘(2.65 g)을 백색 결정으로서 얻는다.

<744> E. 4'-(3-클로로프로폭시)바이페닐-1-카복실산 에틸 에스테르를 하기와 같이 제조할 수 있다:

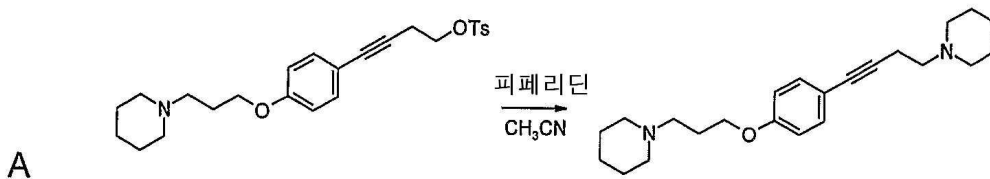
<745> 실시예 47 § D에 기재된 과정에 따라서, 그러나 *N,N*-다이메틸포름아미드(30 mL) 중에서 4'-하이드록시바이페닐-1-카복실산 에틸 에스테르(3 g), 탄산칼륨(8.55 g) 및 1-브로모-3-클로로프로판올(6 mL)을 출발물질로 하여, 추가 정제 없이 사용되는 4'-(3-클로로프로폭시)바이페닐-1-카복실산 에틸 에스테르를 양적 수율로 얻는다.

<746> **실시예 43**



<747>

<748> 1-(3-[4-(4-피페리디노부트-1-인-1-일]페녹시}프로필)피페리딘



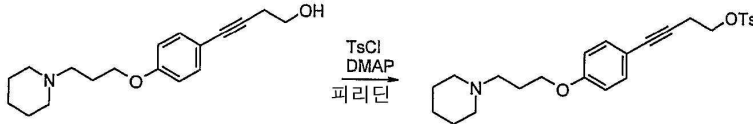
<749>

<750> 피페리딘(1.09 mL) 및 아세토니트릴(8 mL)의 혼합물 중의 1-(3-[4-(4-토실옥시부트-1-인-1-일]페녹시}프로필)피페리딘(487 mg) 용액 중의 탄산칼륨 (760 mg) 현탁액을 60°C에 가까운 온도에서 24시간 동안 가열한다. 현탁액을 여과한다. 여액을 감압하에 농축하고 100/0부터 95/5의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고, 감압하에 농축하

고 옥살산으로 염화하여 190 mg의 1-{3-[4-(4-피페리디노부트-1-인-1-일)페녹시]프로필}피페리딘을 용점 167°C의 회색을 띤 흰색 고체로서 얻는다.

1H NMR: 옥살레이트 (DMSO) 7.32 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 6.89 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 4.01 (t, J=5.8 Hz, 2H, CH₂O), 3.09 (m, 12H, 6 CH₂N), 2.81 (t, J=7.5 Hz, 2H, CH₂C), 2.07 (m, 2H, CH₂), 1.69 (m, 8H, 4 CH₂), 1.49 (m, 4H, 2 CH₂)

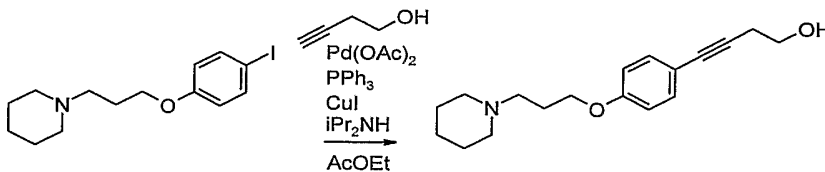
B



1-{3-[4-(4-토실옥시부트-1-인-1-일)페녹시]프로필}피페리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다:

아세트니트릴(10 mL) 중의 1-{3-[4-(4-하이독시부트-1-인-1-일)페녹시]프로필}피페리딘(393mg) 용액에 트라이에틸아민(0.446 mL), 4-다이메틸아미노피리딘(18 mg) 및 토실 클로라이드(617 mg)를 연속적으로 가한다. 혼합물을 실온에서 밤새동안 교반하고, 감압하에 농축시키고 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제하여 495 g의 1-{3-[4-(4-토실옥시부트-1-인-1-일)페녹시]프로필}피페리딘을 얻는다.

C



1-{3-[4-(4-하이독시부트-1-인-1-일)페녹시]프로필}피페리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다:

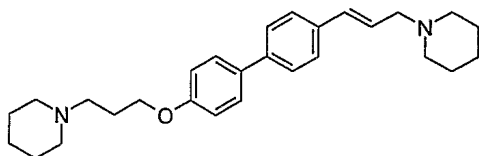
5°C에 가까운 온도에서 냉각시킨 에틸 아세테이트(10 mL) 중의 1-[3-(4-요오도페녹시)프로필]피페리딘(0.72 g) 용액에 팔라듐 아세테이트(4.5 mg), 트라이페닐포스핀(10.5 mg), 요오드화구리(7.6 mg), 3-부틴-1-올(203 μL) 및 다이아이소프로필아민(560 μL)을 연속적으로 가한다. 혼합물을 15°C에 가까운 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 50°C에 가까운 온도에서 5시간 동안 교반한다. 혼합물을 실온에서 냉각시키고, 셀라이트 패드 상에서 여과하고 여액을 감압하에 농축시킨다. 100/ 부터 95/5까지의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제하여 444 mg의 1-{3-[4-(4-하이독시부트-1-인-1-일)페녹시]프로필}피페리딘(용점 56°C)을 얻는다.

D. 1-[3-(4-요오도페녹시)프로필]피페리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다:

실시에 1 § E에 기재된 과정에 따라서, 그러나 *N,N*-다이메틸포름아미드 (30 mL) 중에서 1-(3-클로로프로폭시)-4-요오도벤젠(3 g), 탄산칼륨(4.15 g) 및 피페리딘(1.7 g)을 출발물질로 하여 추가 정제 없이 사용되는 3.49 g의 1-[3-(4-요오도페녹시)프로필]피페리딘을 얻는다.

1-(3-클로로프로폭시)-4-요오도벤젠은 DE19958246에 기재된 바대로 제조할 수 있다.

실시에 44



(*E*)-1-(3-([4'-(3-피페리디노프로프-1-엔-1-일)바이페닐-4-일]옥시)프로필)피페리딘

A. 실시에 42 § A의 과정에 따라서, 그러나 테트라하이드로퓨란(15 mL) 중에서 1-(3-([4'-(2-피페리디노카보닐에

텐-1-일)바이페닐-4-일]옥시}프로필}피페리딘(0.6 g) 및 리튬 알루미늄 하이드라이드(120 mg)를 출발물질로 하여, 15 mg의 1-(3-([4'-(3-피페리디노프로프-1-엔-1-일)바이페닐-4-일]옥시}프로필}피페리딘을용점 100-105°C의 연한 황색 결정으로서 얻는다.

<765> ¹H NMR: 염기(CDCI₃)

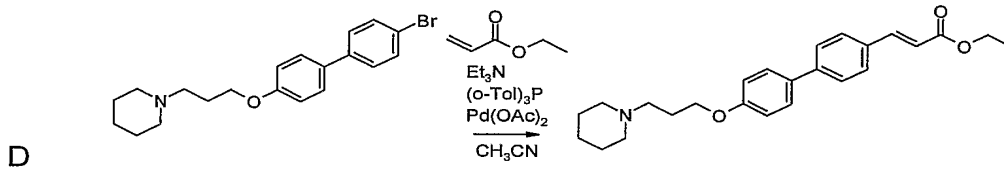
7.49 (m, 6H, arom), 6.97 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 6.53 (d, J=15.8 Hz, 1H, ArCH=), 6.33 (dt, J= 15.8 Hz, J=6.4 Hz, 1H, CH=), 4.05 (t, J=6.3 Hz, 2H, CH₂O), 3.14 (d, J=6.4 Hz, 2H, =CH₂N), 2.47 (m, 10H, 5 CH₂N), 2.00 (m, 2H, CH₂), 1.61 (m, 8H, 4 CH₂), 1.46 (m, 4H, 2 CH₂)

<766>
<767> B. 1-(3-([4'-(2-피페리디노카보닐에텐-1-일)바이페닐-4-일]옥시}프로필}피페리딘을하기와 같이 제조할 수 있다.

<768> 설폰일 클로라이드(5 mL) 중의 3-[4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐-4-일]아크릴산(1g) 용액을 40°C에 가까운 온도에서 2시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축한다. 농축액을 다이클로로메탄(10 mL)에 용해시키고 피페리딘(4 mL)을 적가한다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 물, 이어서 염산 노르말 수용액으로 세척한 다음, 황산 마그네슘 상에서 건조, 농축하고, 100/0부터 95/5까지의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올로 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고, 감압하에 농축하여 840 mg의 1-(3-([4'-(2-피페리디노카보닐에텐-1-일)바이페닐-4-일]옥시}프로필}피페리딘을용점 146-150°C의 베이지색 결정으로서 얻는다.

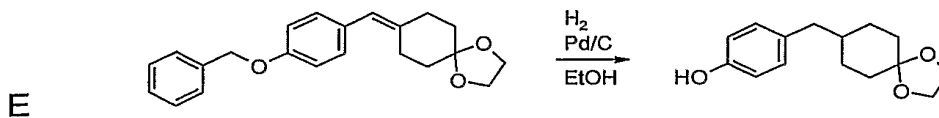
<769> C. 3-[4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐-4-일]아크릴산을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<770> 실시예 1 § C에 기재된 과정에 따라서, 그러나 에탄올 (10 mL) 중에서 1-(3-([4'-(2-에톡시카보닐에텐-1-일)바이페닐-4-일]옥시}프로필}피페리딘(2.4 g) 및 수산화나트륨 노르말 수용액(10 mL)을 출발물질로 하여, 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용되는 3-[4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐-4-일]아크릴산을 얻는다.



<771>
<772> 1-(3-([4'-(2-에톡시카보닐에텐-1-일)바이페닐-4-일]옥시}프로필}피페리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<773> 아세트니트릴(5 mL) 중의 1-(3-([4'-브로모바이페닐-4-일]옥시}프로필}피페리딘(2.8 g), 트라이에틸아민(2.8 mL), 트라이(o-톨릴)포스핀(365 mg), 팔라듐 아세테이트(170 mg) 및 에틸 아크릴레이트(2.9 mL)의 탈기된 용액을 60°C에 가까운 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새동안 교반하고, 최종적으로 90°C에 가까운 온도에서 6시간 동안 교반한다. 용액을 감압하에 농축시키고, 다이클로로메탄에 재용해시키고, 여과하고 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 1.3 g의 1-(3-([4'-(2-에톡시카보닐에텐-1-일)바이페닐-4-일]옥시}프로필}피페리딘을 얻는다.



<774>
<775> 1-(3-([4'-브로모바이페닐-4-일]옥시}프로필}피페리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다:

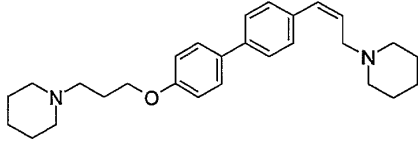
<776> 실시예 47 § C에 기재된 과정에 따라서, 그러나 아세트니트릴(100 mL) 중에서 4'-브로모-4-(3-클로로프로폭시)바이페닐(3.25 g), 피페리딘(0.85 g) 및 탄산칼륨(2.8 g)을 출발물질로 하여 2.8 g의 1-(3-([4'-브로모바이페닐-4-일]옥시}프로필}피페리딘을 얻는다.

<777> F. 4'-브로모-4-(3-클로로프로폭시)바이페닐을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<778> 실시예 1 § E에 기재된 과정에 따라서, 그러나 아세트니트릴(100 mL) 중에서 4-브로모-4'-하이드록시바이페닐(5 g), 탄산칼륨(13.8 g) 및 1-브로모-3-클로로프로판(15.7 g)을 출발물질로 하여, 6.4 g의 4'-브로모-4-(3-클로로프로폭시)바이페닐을 백색 결정으로서 얻는다.

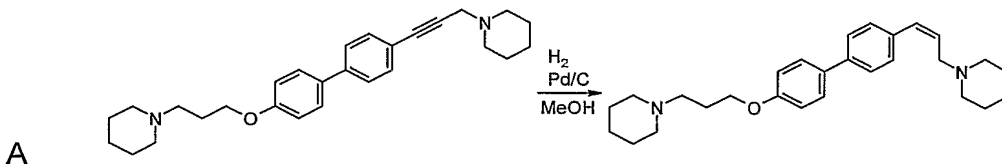
<779> Rf TLC (헵탄/에틸 아세테이트 2/1) = 0.6

<780> **실시예 45**



<781>

<782> (Z)-1-(3-([4'-(3-피페리디노프로프-1-엔-1-일)바이페닐-4-일]옥시)프로필)피페리딘



<783>

<784> 메탄올(5 mL) 중의 1-(3-([4'-(3-피페리디노프로프-1-엔-1-일)바이페닐-4-일]옥시)프로필)피페리딘용액에 차콜(2 mg) 상의 5% 팔라듐을 가한다. 현탁액을 다이하이드로젠 대기 하에서 실온에서 5시간 동안 교반하고, 셀라이트 패드 상에서 여과한다. 여액을 감압하에 농축하고, 98/2부터 95/5의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올로 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고 감압하에 농축하여, 40 mg의 (Z)-4-(3-([4'-(3-피페리디노프로프-1-엔-1-일)바이페닐-4-일]옥시)프로필)피페리딘을 얻는다.

¹H NMR: (CDCl₃)

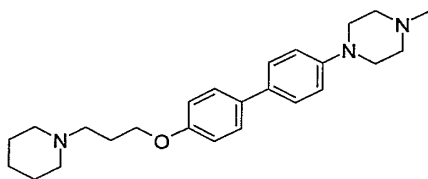
7.54 (m, 4H, arom), 7.30 (d, J=8.2 Hz, 2H, arom), 6.98 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 6.58 (d, J=11.9 Hz, 1H, ArCH=), 5.83 (dt, J= 11.9 Hz, J=6.4 Hz, 1H, CH=), 4.06 (t, J=6.4 Hz, 2H, CH₂O), 3.31 (2d, J=6.4 Hz, =CH₂N), 2.49 (m, 10H, 5 CH₂N), 2.01 (m, 2H, CH₂), 1.64 (m, 8H, 4 CH₂), 1.45 (m, 4H, 2 CH₂)

<785>

<786> B. 1-(3-([4'-(3-피페리디노프로프-1-엔-1-일)바이페닐-4-일]옥시)프로필)피페리딘을하기와 같이 제조할 수 있다:

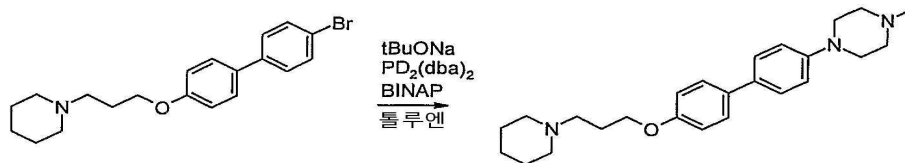
<787> 실시예 43 § C에 기재된 과정에 따라서, 그러나 1-(3-[(4'-브로모바이페닐-4-일)옥시]프로필)피페리딘(0.75g), 1-프로프-2-인-1-일피페리딘(320 mg), 트라이에틸아민(20 mL), 요오드화구리(4.2 mg), 트라이페닐포스핀(20 mg) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐다이클로라이드)를출발물질로 하여, 옥살레이트의 용점이 195°C인 179 mg의 1-(3-([4'-(3-피페리디노프로프-1-엔-1-일)바이페닐-4-일]옥시)프로필)피페리딘을 얻는다.

<788> **실시예 46**



<789>

<790> 1-메틸-4-[4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐]피페라진



<791>

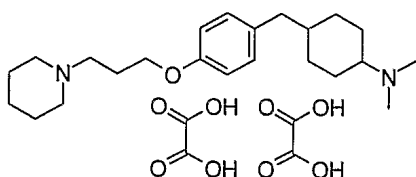
<792> 톨루엔 (20 mL) 중의 1-{3-[(4'-브로모바이페닐-4-일)옥시]프로필}피페리딘(374mg), 1-메틸피페라진(133 μ L), 소듐 3급 부틸레이트(139 mg, 트리스(다이벤질리텐-아세톤)다이팔라듐(19 mg) 및 2,2'-비스(다이페닐포스핀)-1,1'-바이나프틸(32 mg)의 혼합물을 환류하에 16시간 동안 교반한다. 현탁액을 차콜 패드 상에서 여과한 다음, 다이에틸 옥사이드(50 mL)로 2회 행군다. 조합된 유기상을 모으고, 염화나트륨 포화 수용액으로 2회 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축한다. 100/0부터 95/5까지의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 160 mg의 1-메틸-4-[4'-(3-피페리디노프로폭시)바이페닐]피페라진을 얻는다.

¹H NMR: (CDCl₃)

7.47 (d, J=8.6 Hz, 4H, arom), 6.98 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 6.94 (d, J=8.6 Hz, 2H, arom), 4.04 (t, J=6.4 Hz, 2H, CH₂O), 3.25 (m, 4H, 2 CH₂N), 2.60 (m, 4H, 2 CH₂N), 2.47 (m, 6H, 5 CH₂N), 2.37 (s, 3H, NCH₃), 2.00 (m, 2H, CH₂), 1.61 (m, 4H, 2 CH₂), 1.46 (m, 2H, CH₂)

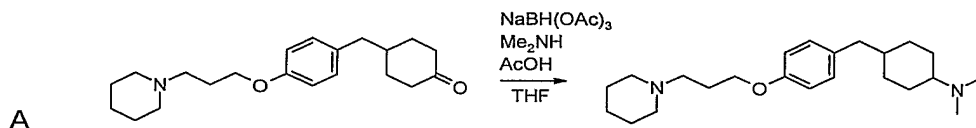
<793>

<794> **실시예 47**



<795>

<796> 1-(3-[4-(시스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)메틸페녹시]프로필}피페리딘, 다이옥살레이트 및 1-(3-[4-(트랜스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)메틸페녹시]-프로필}피페리딘, 다이옥살레이트



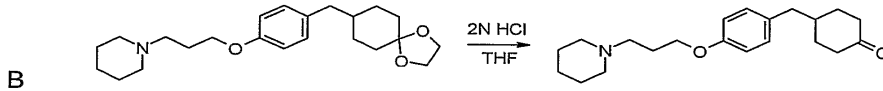
<797>

<798> 테트라하이드로퓨란(2 mL), 테트라하이드로퓨란 (330 μ L) 중의 다이메틸아민 2M 용액 및 아세트산(20 μ L)의 혼합물 중의 1-(3-[4-(4-옥소사이클로헥스-1-일)메틸페녹시]프로필}피페리딘(110mg) 용액에 트리아세톡시보로하이드라이드(120 mg)를 가한다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고 탄산나트륨 포화 수용액(4 mL)으로 반응을 중지시킨다. 용액을 에틸 아세테이트로 추출한다(10 mL씩 3회). 조합된 추출물을 염화나트륨 포화 수용액(5 mL씩 2회)으로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축한다. 50/50/1/0.1부터 0/100/1/3까지의 구배를 갖는 리그로인/다이에틸 옥사이드/트라이에틸아민/메탄올, 이어서 다이클로로메탄/메탄올/암모니아 90/10/1을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 52 mg의 조염기를 얻고, 이를 옥살산으로 결정화하여 43 mg의 1-(3-[4-(시스-4-다이메틸아미노사이클로헥스-1-일)메틸페녹시]프로필}피페리딘, 다이옥살레이트를 얻는다.

<799> ¹H NMR: 옥살레이트 (DMSO)

7.08 (d, J=8.2 Hz, 2H, arom), 6.82 (d, J=8.2 Hz, 2H, arom), 3.96 (t, J=5.6 Hz, 2H, CH₂O), 3.00 (m, 7H, 3 CH₂N, CHN), 2.69 (s, 6H, NCH₃), 2.53 (m, 2H, CH₂Ar), 2.02 (m, 2H, CH₂), 1.80 (m, 1H, CH), 1.67 (m, 8H, 4 CH₂), 1.46 (m, 6H, 3 CH₂)

<800>

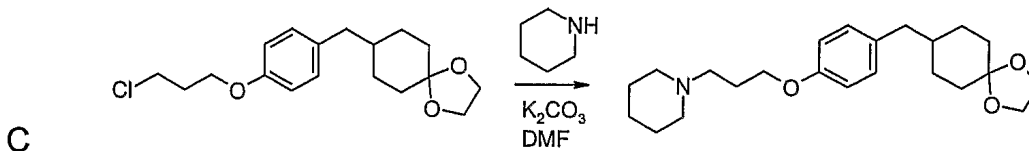


<801>

<802> 1-{3-[4-(4-옥소사이클로헥스-1-일)메틸페녹시]프로필}피페리딘을 하기과 같이 제조할 수 있다.

<803> *N,N*-다이메틸포름아미드(6 mL) 중 4-[4-(3-클로로프로폭시)벤질]사이클로헥산온(250mg) 및 피페리딘(264 μL) 용액 중의 탄산칼륨(369 mg) 현탁액을 80°C에 가까운 온도에서 3시간 동안 가열한 다음, 50°C에 가까운 온도에서 2일 동안 가열한다. 용매를 증발시키고 잔사를 에틸 아세테이트(10 mL) 및 물(10 mL) 사이에 분배시킨다. 유기상을 디캔팅으로 분리하고, 염화나트륨 포화 수용액으로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 감압하에 농축하고 99/1/0.1부터 98/2/0.2의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올/암모니아를 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 270 mg의 1-{3-[4-(4-옥소사이클로헥스-1-일)메틸페녹시]프로필}피페리딘을 얻는다.

<804> Rf TLC (다이클로로메탄/메탄올/암모니아 90/10/1) = 0.74

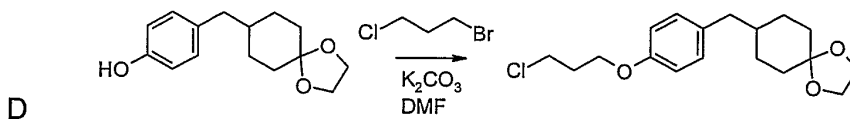


<805>

<806> 4-[4-(3-클로로프로폭시)벤질]사이클로헥산온을 하기과 같이 제조할 수 있다.

<807> 테트라하이드로푸란(9.7 mL) 및 2N 염산 수용액(4.85 mL)의 혼합물 중의 8-[4-(3-클로로프로폭시)벤질]-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸(630 mg) 용액을 실온에서 20시간 동안 교반한 다음, 감압하에 농축하고 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석하고 수산화나트륨 수용액으로 알칼리화한다. 유기상을 디캔팅에 의하여 분리하고, 염화나트륨의 포화 수용액으로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축하여, 추가 정제 없이 사용되는 546 mg의 4-[4-(3-클로로프로폭시)벤질]사이클로헥산온을 얻는다.

<808> Rf TLC (헵탄/에틸 아세테이트 4/1) = 0.38

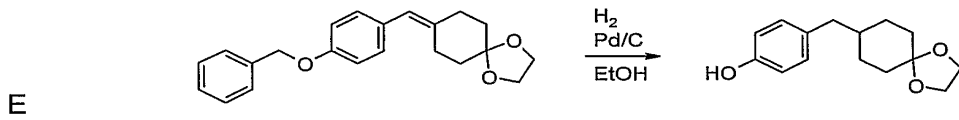


<809>

<810> 8-[4-(3-클로로프로폭시)벤질]-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸을 하기과 같이 제조할 수 있다.

<811> *N,N*-다이메틸포름아미드(35 mL) 중 8-(4-하이드록시벤질)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸(1.41g) 및 1-브로모-3-클로로프로판(2.81 mL) 용액 중의 탄산칼륨(3.92 g) 현탁액을 20시간 동안 실온에서 교반한다. 다이에틸 옥사이드(210 mL)를 가하고 현탁액을 여과한다. 여액을 물(50 mL씩 2회)로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축하여, 추가 정제 없이 사용되는 1.635 g의 8-[4-(3-클로로프로폭시)벤질]-1,4-다이옥사스피로[4.5]-데칸을 얻는다.

<812> Rf TLC (헵탄/에틸 아세테이트 4/1) = 0.47

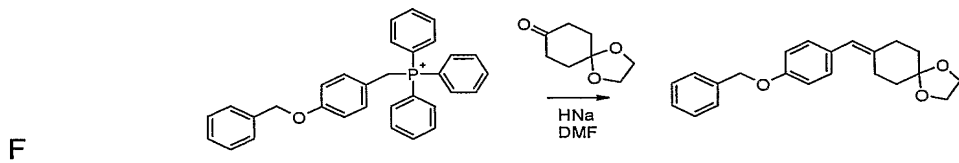


<813>

<814> 8-(4-하이드록시벤질)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸을 하기와 같이 제조할 수 있다.

<815> 에탄올(50 mL) 중 8-(4-벤질옥시벤질리덴)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸(1.93g) 용액 중의 차콜(139 mg) 상의 10% 팔라듐 현탁액을 다이하이드로젠(3 bar) 하에서 24시간 동안 실온에서 진탕하고, 클라셀(clarcel) 패드 상에서 여과하고 여액을 감압하에 농축하여, 1.418 g의 8-(4-하이드록시벤질)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸을 베이지색 고체로서 얻는다.

<816> Rf TLC (헵탄/에틸 아세테이트 1/1) = 0.62



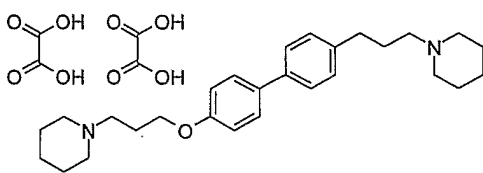
<817>

<818> 8-(4-벤질옥시벤질리덴)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸을 하기와 같이 제조할 수 있다.

<819> 한 방울의 펜탄을 포함하는 *N,N*-다이메틸포름아미드 중의 소듐 하이드라이드(729 mg 광유 중 60%) 현탁액에 (4-벤질옥시벤질)트라이페닐포스포늄 클로라이드 (7.52 g)을 가한다. 혼합물을 40분 동안 교반한 다음, 1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-온(2.37 g)을 가한다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하면, 현탁액이 적색에서 녹색으로 변화한다. 혼합물을 얼음(250 g)에 붓고, 에틸 아세테이트(100 mL씩 4회)로 추출한다. 유기 추출물을 모으고, 염화나트륨의 포화 수용액(50 mL씩 3회)으로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 감압하에 농축하고, 90/10부터 60/40까지의 구배를 갖는 헵탄/에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 2.43 g의 8-(4-벤질옥시벤질리덴)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸을 무색 오일로서 얻는다.

<820> Rf TLC (헵탄/에틸 아세테이트 1/1) = 0.73

<821> **실시예 48**



<822>

<823> 4-(3-{{4'-(3-피페리디노프로필)바이페닐-4-일}옥시}프로필)피페리딘, 다이옥살레이트

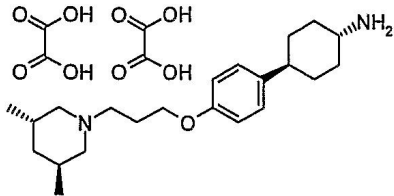
<824> (E)-1-(3-{{4'-(3-피페리디노프로프-1-엔-1-일)바이페닐-4-일}옥시}프로필)피페리딘(0.2g) 에탄올 용액 중의 차콜(70 mg) 상의 10% 팔라듐 현탁액을 실온에서 20시간 동안 다이하이드로젠 대기 하에서 교반하고, 클라셀 패드 상에서 여과하고 감압하에 농축한다. 잔사를 99/1/0.1부터 97/3/0.3까지의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올/암모니아로 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제한 다음, 다이클로로메탄/메탄올/암모니아 99/1/0.1을 용출액으로 하여 실리카겔 상에서 다시 한번 크로마토그래피한다. 조 염기를 에탄올에서 옥살산으로 다이옥살레이트로 전환하여, 37 mg의 4-(3-{{4'-(3-피페리디노프로필)바이페닐-4-일}옥시}프로필)피페리딘, 다이옥살레이트(융점 130°C)을 얻는다.

<825> ¹H NMR: 옥살레이트 (DMSO)

7.56 (m, 4H, arom), 7.26 (d, J=8.1 Hz, 2H, arom), 6.98 (d, J=8.7 Hz, 2H, arom), 4.05 (t, J=5.8Hz, 2H, CH₂O), 3.06 (m, 12 H, 6 CH₂N), 2.61 (t, J=7.5 Hz, 2H, CH₂Ar), 2.09 (m, 2H, CH₂), 1.94 (m, 2H, CH₂), 1.60 (m, 8H, 4 CH₂), 1.50 (m, 4H, 2 CH₂)

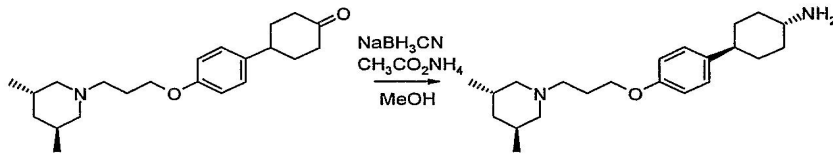
<826>

<827> 실시예 49



<828>

<829> (3S,5S)-1-(3-[4-(트랜스-4-아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필)-3,5-다이메틸피페리딘, 다이옥살레이트



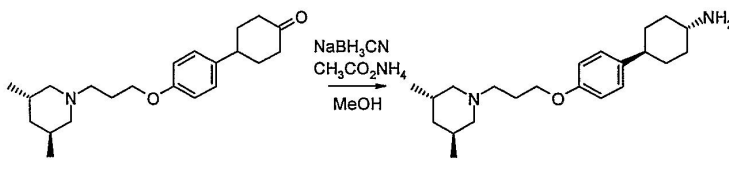
<830>

<831> 메탄올(15 mL) 중의 (3S,5S)-1-(3-[4-(4-옥소사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필)-3,5-다이메틸피페리딘(392 mg), 암모늄 아세테이트(745 mg) 및 소듐 사이아노보로하이드라이드(364 mg)의 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각하고 3N 염산 수용액으로 반응을 중지시킨다. 물(10 mL)을 가하고 35% 수산화나트륨 수용액을 가하여 혼합물을 알칼리성으로 만들고, 다이클로로메탄으로 추출하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축한다. 다이에틸 옥사이드/메탄올/트라이에틸아민 10/0.4/0.2를 용출액으로 하여 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 65mg의 조 염기를 얻고 이를 60 mg의 (3S,5S)-1-(3-[4-(트랜스-4-아미노사이클로헥스-1-일)페녹시]-프로필)-3,5-다이메틸피페리딘, 다이옥살레이트(용점 234°C)로 전환한다.

<832> ¹H NMR: 옥살레이트 (DMSO)

7.11 (d, J=8.3 Hz, 2H, arom), 6.80 (d, J=8.3 Hz, 2H, arom), 3.93 (t, J=5.7 Hz, 2H, CH₂O), 3.00 (m, 1H), 2.70 (m, 4H), 2.41 (m, 3H), 2.1-1.7 (m, 8H), 1.5-1.3 (m, 6H) 0.92 (2d, J=6.7 Hz, 6H, 2 CH₃)

<833>

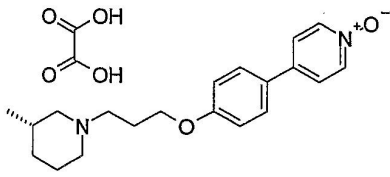


<834>

<835> (3S, 5S)-1-(3-[4-(4-옥소사이클로헥스-1-일)페녹시]프로필)-3,5-다이메틸피페리딘을하기와 같이 제조할 수 있다.

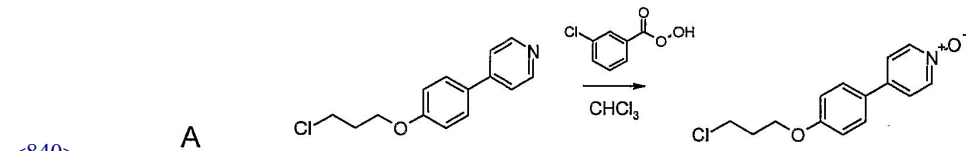
<836> 실시예 47 §C에 기재된 과정에 따라서, 그러나 탄산칼륨(1.24 g), 4-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]사이클로헥산온(0.8 g), (3S,5S)-3,5-다이메틸피페리딘 하이드로클로라이드(539 mg), 촉매량의 요오드화칼륨 및 N,N-다이메틸포름아미드(10 mL)를 출발물질로 하여, 332 mg의 (3S,5S)-3,5-다이메틸-1-(3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]프로필)피페리딘을 추가 정제 없이 사용되는 황색 오일로서 얻는다.

<837> **실시예 50**



<838>

<839> (3S)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드, 옥살레이트



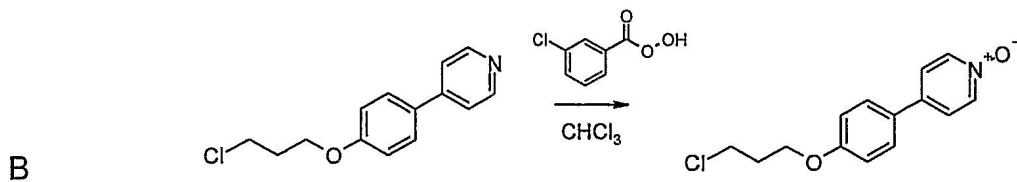
<840>

<841> 실시예 47 § C에 기재된 과정에 따라서, 그러나 탄산칼륨(1.71 g), 4-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]피리딘 1-옥사이드(1.09 g), (3S)-3-메틸피페리딘 만델레이트(1.25 g) 및 *N,N*-다이메틸포름아미드(20 mL)를 출발물질로 하여, 19 mg의 조염기를 얻고 이를 옥살산으로 옥살레이트로 변환시켜서, 13 mg의 (3S)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]-페닐}피리딘 1-옥사이드, 옥살레이트를 얻는다.

1H NMR: (CDCl₃)

8.18 (d, J=7.22, 2H, arom), 7.46 (m, 4H, arom), 6.96 (d, J=8.7, 2H, arom), 4.05 (t, J=5.8Hz, 2H, CH₂O), 3.03 (m, 2H, CH₂N), 2.67 (m, 2H, CH₂N), 2.2-1.8 (m, 9H), 0.86 (d, J=6.06Hz, CH₃)

<842>



<843>

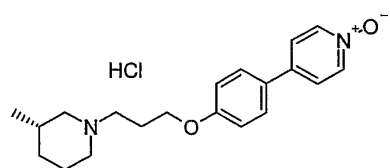
<844> 4-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]피리딘 1-옥사이드를 하기와 같이 제조할 수 있다:

<845> 클로로포름(25 mL) 중의 4-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]피리딘(1.22 g) 및 메타-클로로퍼벤조산(1.82 g)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시키고 100/0부터 95/5까지의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고, 감압하에 농축하여 1.09 g의 4-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]피리딘 1-옥사이드를 추가 정제 없이 사용되는 연한 황색 고체로서 얻는다.

<846> C. 4-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]피리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<847> 실시예 24에 기재된 과정에 따라서, 그러나 톨루엔(24 mL) 중의 1-브로모-4-(3-클로로프로폭시)벤젠(2.5 g), 탄산칼륨(4.14 g), 4-피리딜보론산(1.47 g) 및 팔라듐 테트라키스트라이페닐포스핀(116 mg)을 출발물질로 하여, 2.11 g의 4-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]피리딘을 백색 고체로서 얻는다.

<848> **실시예 51**

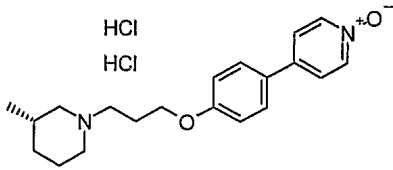


<849>

<850> (3S)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드, 하이드로클로라이드

<851> *N,N*-다이메틸포름아미드(5 mL) 중의 4-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]피리딘 1-옥사이드(231 mg) 및 트라이에틸아민(366 μ L) 용액에 탄산칼륨(363 mg) 및 (3*S*)-3-메틸피페리딘 만텔레이트(264 mg)를 가한다. 혼합물을 60°C에 가까운 온도에서 4시간 동안 교반한다. 추가량의 (3*S*)-3-메틸피페리딘 만텔레이트(100 mg)를 가하고, 밤새동안 가열을 계속한다. 현탁액을 여과하고 침전물을 에틸 아세테이트로 세척한다. 조합된 유기상을 감압하에 농축한다. 잔사를 100/0/0부터 95/5/0.1까지의 구배를 갖는 다이클로로메탄/메탄올/트라이에틸아민을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의하여 2회 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고 감압하에 농축하여, 90mg의 조 염기를 얻고 이를 에탄올에서 염화수소의 에테르성 용액으로 하이드로클로라이드로 전환하여, 75 mg의 (3*S*)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드, 하이드로클로라이드(용점 74°C)를 얻는다.

<852> **실시예 52**

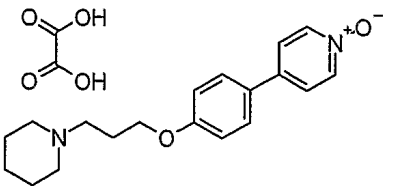


<853>

<854> (3*S*)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드, 다이하이드로클로라이드

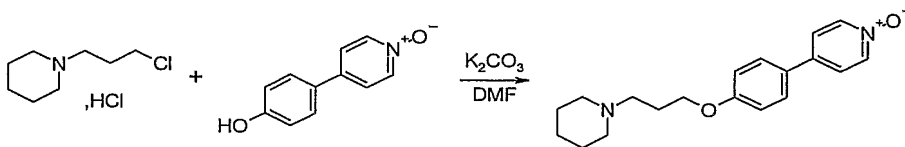
<855> 조 염기를 에탄올에 용해시킨다. 4M 염화 수소 에틸 아세테이트 용액을 가하여, (3*S*)-4-{4-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시]페닐}피리딘 1-옥사이드, 다이하이드로클로라이드(용점 193°C)를 얻는다.

<856> **실시예 53**



<857>

<858> 4-[4-(3-피페리디노프로폭시)페닐]피리딘 1-옥사이드, 옥살레이트



<859>

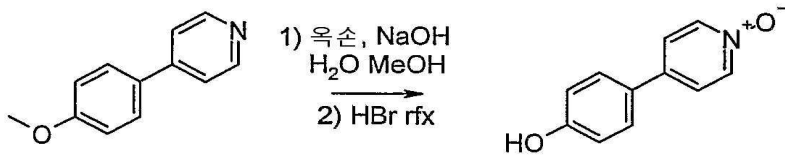
<860> A. *N,N*-다이메틸포름아미드(10 mL) 중의 4-(4-하이드록시페닐)피리딘 1-옥사이드(250 mg), 탄산칼륨(560 mg) 및 1-(3-클로로프로필)피페리딘, 하이드로클로라이드의 혼합물을 65°C에 가까운 온도에서 밤새 동안 가열한 다음, 실온으로 다시 냉각하고 여과한다. 여액을 감압하에 농축하고 잔사를 실리카겔 상에서(100/0부터 90/10까지의 다이클로로메탄/메탄올로 용출) 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 화합물을 포함하는 분획을 모으고 감압하에 농축한다. 조 염기를 에탄올로 희석하고 옥살산(28 mg)를 가하고 감압하에 용매를 제거하여, 40 mg의 4-[4-(3-피페리디노-프로폭시)페닐]피리딘 1-옥사이드, 옥살레이트를 점성이 있는 황색 생성물로서 얻는다.

NMR (DMSO):

8.17 (d, 2H, *Harom*, J=7.0 Hz); 7.70 (d, 2H, *Harom*, J=8.7 Hz); 7.67 (d, 2H, *Harom*, J=7.0 Hz); 7.04 (d, 2H, *Harom*, J=8.7 Hz); 4.10 (t, 2H, CH_2O , J=5.9 Hz); 3.00-3.30 (m, 6H, 3 CH_2N); 2.15 (m, 2H, CH_2); 1.40-1.80 (m, 6H, 3 CH_2).

<861>

<862> B. 4-(4-하이드록시페닐)피리딘 1-옥사이드를 하기와 같이 제조할 수 있다:

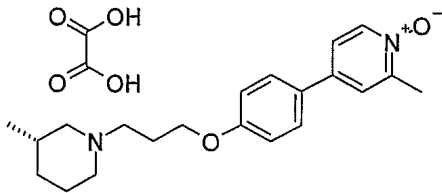


<863>

<864> 물(300 mL) 및 메탄올(590 mL) 중의 옥손(166 g) 용액에 4-(4-메톡시페닐)피리딘(55.6 g)을 분할하여 가한다. 5N 수산화나트륨 수용액을 가하여 6시간 동안 pH를 5.5 부근으로 유지한다. 침전물을 여과하고 메탄올(250 mL)로 행군다. 1M 소듐 메타바이설파이트(60mL) 수용액을 여액에 가한다. 용액을 20분동안 교반하고, 수산화나트륨 5N 수용액으로 pH를 10 부근으로 조절하고 약 300 mL의 부피로 농축한다. 48% 브롬화수소산 수용액을 가하고 용액을 환류하에 3.5시간 동안 가열한다. 실온으로 다시 냉각한 후, 침전물이 나타나면, 이를 여과 및 건조하고, 48% 브롬화수소산 수용액에 용해하고 환류하에 4.5시간 동안 가열한다. 냉각시, 침전물이 나타나고 이를 여과 및 건조하여, 65 g의 4-(4-하이드록시페닐)피리딘 1-옥사이드 하이드로브로마이드를 얻는다.

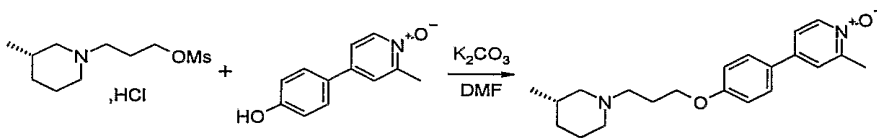
<865> 두번째 획득물을 여과하고 실리카겔 상에서(100/0부터 90/10까지의 다이클로로메탄/메탄올을 용출액으로 하여) 정제하여, 2 g의 4-(4-하이드록시페닐)피리딘 1-옥사이드를 얻는다.

<866> **실시예 54**



<867>

<868> 2-메틸-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리딘 1-옥사이드, 옥살레이트



<869>

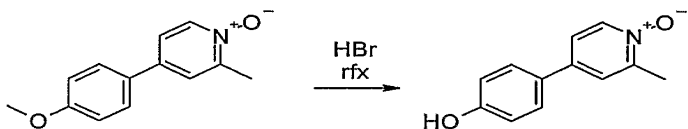
<870> A. *N,N*-다이메틸포름아미드에서 4-(4-하이드록시페닐)-2-메틸피리딘 1-옥사이드(55 mg), 탄산칼륨(187 mg) 및 (3S)-1-(3-메탄설포닐옥시프로필)-3-메틸피페리딘 하이드로클로라이드(3 mL)의 혼합물을 65°C에 가까운 온도에서 밤새동안 가열하고 다시 실온으로 냉각한다. 물(5 mL)를 가한다; 용액을 메틸사이클로헥산(10 mL씩 2회)으로 세척하고 감압하에 농축한다. 잔사를 실리카겔 상에서(95/5부터 80/20까지의 다이클로로메탄/메탄올을 용출액으로 하여) 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고 감압하에 농축한다. 조 염기를 에탄올에서 회석시키고, 옥살산(7 mg)을 가하고 용매를 감압하에 제거하여, 32 mg의 (3S)-2-메틸-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리딘 1-옥사이드, 옥살레이트를 갈색 결정성 물질로서 얻는다.

NMR (DMSO):

8.22 (d, 1H, *Harom*, J=6.9 Hz); 7.81 (s, 1H, *Harom*); 7.73 (d, 2H, *Harom*, J=8.7 Hz); 7.57 (dd, 1H, *Harom*, J=6.9 Hz + J=2.6 Hz); 7.03 (d, 2H, *Harom*, J=8.7 Hz); 4.09 (t, 2H, CH₂O); 2.70-3.60 (m, 6H, 3 CH₂N); 2.37 (s, 3H, CH₃); 2.15 (m, 2H, CH₂); 1.60-1.90 (m, 4H); 1.10 (m, 1H); 0.88 (d, 3H, CH₃)

<871>

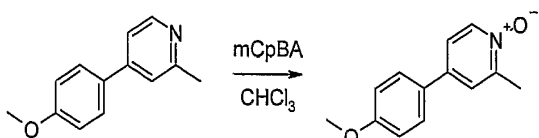
<872> B. 4-(4-하이드록시페닐)-2-메틸피리딘 1-옥사이드를 하기와 같이 얻을 수 있다.



<873>

<874> 48% 브롬화수소산 수용액(2.08 mL) 중의 4-(4-메톡시페닐)-2-메틸피리딘 1-옥사이드(384 mg) 용액을 환류하에 4 시간 동안 가열한다. 혼합물이 실온으로 다시 냉각되도록 하고, 물 및 에틸 아세테이트를 가하고 2개의 상을 디캔팅으로 분리한다. 수상을 감압하에 농축한다. 잔사를 클로로포름(4 mL)에 용해시키고; 트라이에틸아민 (1 당량)을 가하고 메타-클로로퍼벤조산(1당량)을 가한다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고; 메탄올 몇 방울을 가하여 반응물을 용해시키고 다시 실온에서 1시간 동안 교반한다. 감압하에 농축하여, 55 mg의 4-(4-하이드록시페닐)-2-메틸피리딘 1-옥사이드를 추가 정제 없이 사용되는 황색 오일로서 얻는다.

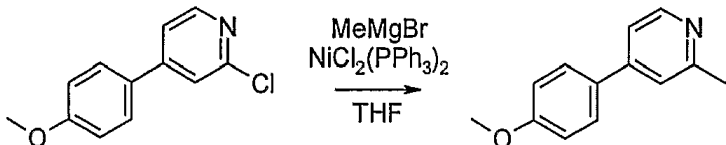
<875> C. 4-(4-메톡시페닐)-2-메틸피리딘 1-옥사이드를 하기와 같이 얻을 수 있다.



<876>

<877> 클로로포름 중의 4-(4-메톡시페닐)-2-메틸피리딘(375 mg) 및 메타-클로로퍼벤조산(70%, 695 mg) 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 농축하고, 실리카겔 상에서(100/0부터 90/10까지의 다이클로로메탄/메탄올을 용출액으로 하여) 정제하여, 384 mg의 4-(4-메톡시페닐)-2-메틸피리딘 1-옥사이드를 추가 정제 없이 사용되는 오렌지색 오일로서 얻는다.

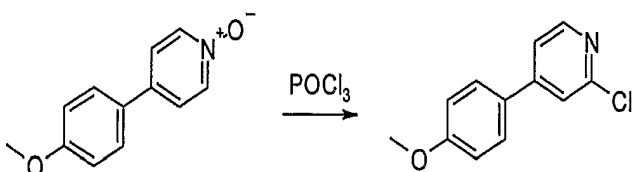
<878> D. 4-(4-메톡시페닐)-2-메틸피리딘을 하기와 같이 얻을 수 있다.



<879>

<880> 무수 테트라하이드로퓨란(7.5 mL) 중의 2-클로로-4-(4-메톡시페닐)피리딘(660 mg) 및 비스(트라이페닐-포스핀)니켈다이클로라이드(200 mg)의 혼합물을 0°C에 가까운 온도로 냉각한다. 메틸마그네슘브로마이드 테트라하이드로퓨란(2.6 M, 2 mL) 용액을 천천히 가한다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 냉각하고, 감압하에 농축하고 메틸 3급-부틸 에테르(10 mL)에 용해한다. 알칼리이드를 3N 염산 수용액으로 추출한다(10 mL씩 3회). 추출물을 모으고 알칼리화하고 다시 메틸 3급-부틸 에테르(20 mL씩 3회) 및 다이클로로메탄(30 mL)으로 추출한다. 유기상을 황산 마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축한 후, 실리카겔 상에서(100/0부터 95/5까지의 다이클로로메탄/메탄올을 용출액으로 하여) 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고 감압하에 농축하여, 385 mg의 4-(4-메톡시페닐)-2-메틸피리딘을 추가 정제 없이 사용되는 선명한 갈색 분말로서 얻는다.

<881> E. 2-클로로-4-(4-메톡시페닐)피리딘을 하기와 같이 얻을 수 있다.

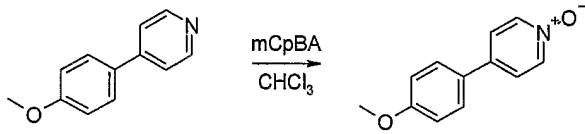


<882>

<883> 옥시염화 인(15 mL) 및 4-(4-메톡시페닐)피리딘 1-옥사이드(1.68 g)의 혼합물을 환류하에 6시간 동안 가열하고 감압하에 농축한다. 톨루엔을 가하고 혼합물을 감압하에 농축한다. 잔사를 뜨거운 톨루엔(20 mL)에 용해하고 유기상을 물(10 mL씩 2회) 및 소듐 하이드로게노카보네이트 포화 수용액(10mL)로 세척하고, 황산 마그네슘 상에

서 건조하고 감압하에 농축하여, 1.45 g의 2-클로로-4-(4-메톡시페닐)피리딘을 오렌지색 결정성 물질로서 얻는다.

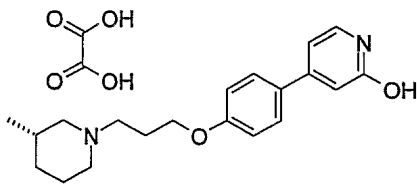
<884> F. 4-(4-메톡시페닐)피리딘 1-옥사이드를 하기와 같이 제조할 수 있다.



<885>

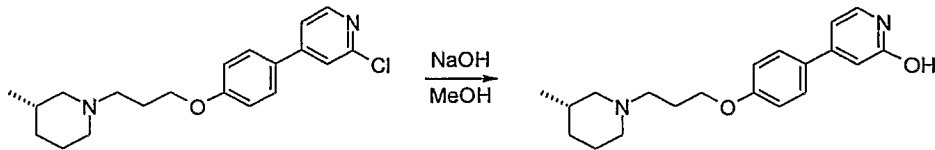
<886> 클로로포름 중의 4-(4-메톡시페닐)피리딘(5.68 g) 및 메타-클로로퍼벤조산(70%, 11.34 g) 용액을 실온에서 2.5 시간 동안 교반하고, 감압하에 농축하고, 실리카겔 상에서(100/0부터 90/10까지의 다이클로로메탄/메탄올을 용출액으로 하여)크로마토그래피에 의하여 정제하여, 추가 정제 없이 사용되는 5.62 g의 4-(4-메톡시페닐)피리딘 1-옥사이드를 얻는다.

<887> **실시예 55**



<888>

<889> 2-하이드록시-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리딘, 옥살레이트



<890>

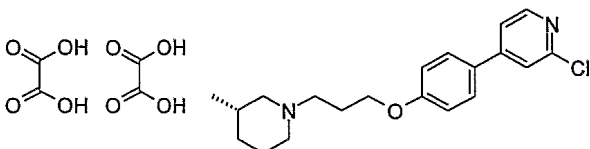
<891> A. 2-클로로-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리딘(345 mg), 수산화나트륨(288 mg) 및 메탄올 (1.55 mL)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 170°C에 가까운 온도로 밤새 동안 가열한다. 혼합물을 0°C에 가까운 온도로 냉각하고, 차가운 진한 염산 수용액으로 중화한다. 메탄올(1.3mL)을 가하고 침전물을 여과에 의하여 분리한다. 여액을 감압하에 농축하고 실리카겔 상에서(100/0부터 80/20까지의 다이클로로메탄/메탄올을 용출액으로하여) 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고 감압하에 농축한다. 조 염기를 에탄올에 용해하고; 옥살산(118 mg)를 가한 후 다이에틸 에테르를 가한다. 나타난 침전물을 여과로 분리하고, 에탄올로 세척하고 감압하에 건조하여, 110 mg의 2-하이드록시-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리딘, 옥살레이트를 융점 110°C의 백색 분말로서 얻는다.

NMR (DMSO):

10.7 (bs, 1H, *NH*); 7.68 (d, 2H, *Harom*, J=8.5 Hz); 7.60 (d, 1H, *Harom*, J=6.7 Hz); 7.04 (d, 2H, *Harom*, J=8.5 Hz); 6.75-6.79 (s + d, 2H, *Harom*, J=6.7 Hz); 4.10 (t, 2H, CH₂O, J=5.9 Hz); 2.50-3.40 (m, 6H, 3 CH₂N); 2.20 (m, 2H, CH₂); 1.60-2.10 (m, 4H); 1.00 (m, 1H); 0.86 (d, 3H, CH₃, J=6.5 Hz)

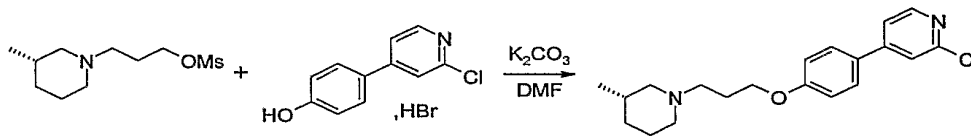
<892>

<893> **실시예 56**



<894>

<895> 2-클로로-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리딘, 다이옥살레이트



<896>

<897> A. 65℃에 가까운 온도로 가열된 *N,N*-다이메틸포름아미드(15 mL) 중의 2-클로로-4-(4-하이드록시페닐)피리딘 하이드로브로마이드(593 mg) 및 탄산칼륨(1.66 g)의 혼합물에 (3S)-1-(3-메탄설포닐옥시프로필)-3-메틸피페리딘 하이드로클로라이드(625 mg)를 가한다. 혼합물을 65℃에 가까운 온도에서 6시간 동안 가열하고 실온으로 다시 냉각되게 하고 여과한다. 침전물을 *N,N*-다이메틸포름아미드로 세척하고 유기상을 감압하에 농축한다. 잔사를 실리카겔 상에서(100/0부터 90/10까지의 다이클로로메탄/메탄올을 용출액으로 하여) 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 434 mg의 2-클로로-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리딘을 오렌지색 오일로서 얻는다. 옥살레이트로의 전환은 조 염기(87 mg)와 옥살산(46 mg)을 에탄올 및 다이에틸 에테르의 혼합물 중에서 혼합함으로써 수행된다. 불용물의 여과 및 감압하에서의 건조에 의하여 82 mg의 2-클로로-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리딘, 다이옥살레이트를 융점 143℃의 회색을 띤 흰색 고체로서 얻는다.

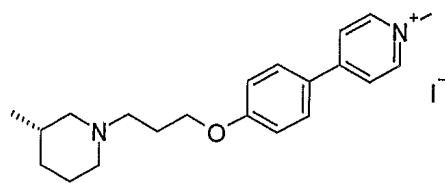
<898> B. 2-클로로-4-(4-하이드록시페닐)피리딘 하이드로브로마이드를 하기와 같이 제조할 수 있다.



<899>

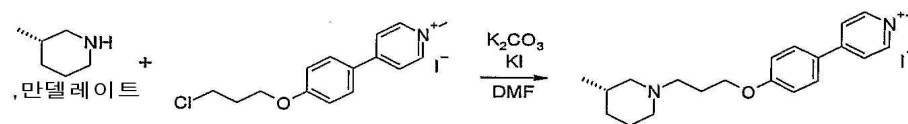
<900> 2-클로로-4-(4-메톡시페닐)피리딘(4.6 g) 및 48% 브롬화수소산 수용액을 환류하에 3.5시간 동안 가열하고, 실온으로 다시 냉각되게 한다. 나타난 침전물을 여과로 분리하고, 물로 세척하고, 감압하에 건조하여, 4.9 g의 2-클로로-4-(4-하이드록시페닐)피리딘 하이드로브로마이드를 추가 정제 없이 사용되는 황색 고체로서 얻는다.

<901> **실시예 57**



<902>

<903> 1-메틸-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리디늄, 요오다이드



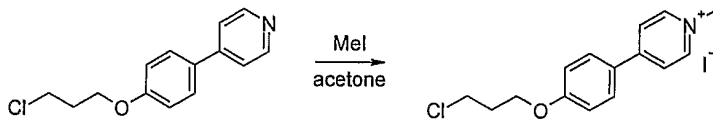
<904>

<905> A. *N,N*-다이메틸포름아미드 (5 mL)에서 1-메틸-4-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]피리디늄, 요오다이드(442 mg), 탄산칼륨 (470 mg), (3S)-3-메틸피페리딘 만델레이트(355 mg) 및 촉매량의 요오드화칼륨의 혼합물을 100℃에 가까운 온도에서 6시간 동안 가열하고, 실온으로 다시 냉각되게 하고 여과한다. 침전물을 *N,N*-다이메틸포름아미드로 행구고 여액을 감압하에 농축한다. 잔사를 실리카겔 상에서(첫번째는 98/2부터 90/10까지의 다이클로로메탄/메탄올, 두번째는 95/5/1부터 90/10/1까지의 다이클로로메탄/메탄올/암모니아를 용출액으로 하여) 크로마토그래피에 의하여 2회 정제하여, 60 mg의 1-메틸-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)-피리디늄, 요오다이드를 얻는다.

NMR (DMSO):

8.88 (d, 2H, *Harom*, J=6.6 Hz); 8.41 (d, 2H, *Harom*, J=6.6Hz); 8.07 (d, 2H, *Harom*, J=8.5 Hz); 7.15 (d, 2H, *Harom*, J=8.5 Hz); 4.25 (s, 3H, CH_3N); 4.13 (t, 2H, CH_2O , J=5.9 Hz); 2.50-3.50 (m, 6H, 3 CH_2N); 2.00 (m, 2H, CH_2); 1.40-1.70 (m, 4H); 0.90 (m, 1H); 0.84 (d, 3H, CH_3 , J=6.1 Hz)

B. 1-메틸-4-(4-(3-클로로프로폭시)페닐)피리디니움, 요오다이드를 하기와 같이 얻을 수 있다.



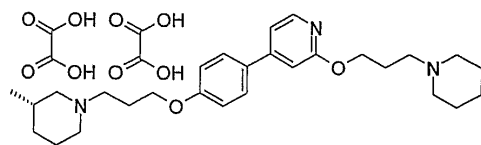
아세톤(1mL) 중의 4-(4-(3-클로로프로폭시)페닐)피리딘(408 mg) 용액에 요오도메탄(0.206 mL)을 가한다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 나타난 침전물을 여과로 분리하고, 다이에틸 에테르로 2회 세척하고 감압하에 건조하여, 추가 정제 없이 사용되는 442mg의 1-메틸-4-(4-(3-클로로프로폭시)페닐)피리디니움, 요오다이드를 얻는다.

C. 4-(4-(3-클로로프로폭시)페닐)피리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다.

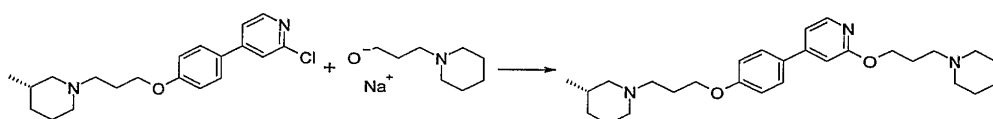


톨루엔 (12 mL) 중의 1-브로모-4-(3-클로로프로폭시)벤젠(1.25 g) 및 테트라키스트라이페닐포스핀팔라듐(58 mg)와 물 (6 mL) 중의 탄산칼륨(2.07 g)의 혼합물에 피리딘-4-보론산(380 mg)을 용해한다. 혼합물을 80°C에 가까운 온도에서 5시간 동안 가열한다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트에 용해한다. 유기상을 10% 수산화칼륨 수용액, 이어서 물로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고 농축한다. 잔사를 실리카겔 상에서(100/0부터 95/5까지의 다이클로로메탄/메탄올을 용출액으로 하여)크로마토그래피에 의하여 정제하여, 408 mg의 4-(4-(3-클로로프로폭시)페닐)피리딘을 추가 정제 없이 사용되는 황토색 오일로서 얻는다.

실시예 58



2-(3-피페리디노프로폭시)-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)-피리딘, 다이옥살레이트



1-(3-하이드록시프로필)피페리딘(287 mg)에 나트륨(46 mg) 및 2-클로로-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리딘(345 mg)을 연속적으로 가한다. 혼합물을 밤새 동안 가열하고 다시 실온으로 냉각하고 다이클로로메탄(20 mL)에 용해한다. 유기상을 물(20mL)로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축하고, 실리카겔 상에서(100/0부터 90/10까지의 다이클로로메탄/메탄올을 용출액으로 하여) 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고 감압하에 농축한다. 조 염기를 에탄올에 용해하고, 옥살산(32 mg)을 가하고

나타난 침전물을 여과로 분리하고 건조하여 70 mg의 2-(3-피페리디노프로폭시)-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리딘, 다이옥살레이트를 용점 122°C의 백색 고체로서 얻는다.

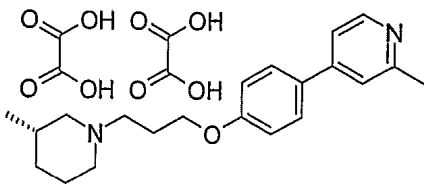
NMR (DMSO):

8.14 (d, 1H, *Harom*, J=5.4 Hz); 7.73 (d, 2H, *Harom*, J=8.7Hz); 7.27 (dd, 1H, *Harom*, J=5.4 Hz + J=1.6 Hz); 7.02 (d, 2H, *Harom*, J=8.7 Hz); 7.01 (d,1H, *Harom*, J=1.6 Hz); 4.31 (t, 2H, CH₂O, J=6.1 Hz); 4.07 (t, 2H, CH₂O, J=5.9 Hz); 2.50-3.40 (m, 12H, 6 CH₂N); 1.40-2.40 (m, 14H); 1.00 (m, 1H); 0.87 (d, 3H, CH₃, J=6.5 Hz)

<919>

<920>

실시예 59



<921>

<922>

2-메틸-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리딘, 다이옥살레이트

<923>

A. 실시예 56A에 기재된 과정에 따라서, 그러나 2-메틸-4-(4-하이드록시페닐)피리딘 하이드로브로마이드(130 mg), 탄산칼륨(415 g), (3S)-1-(3-메탄설폰일옥시프로필)-3-메틸피페리딘하이드로클로라이드(170 mg) 및 *N,N*-다이메틸포름아미드(5 mL)를 출발물질로 하여, 82 mg의 2-메틸-4-(4-{3-[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]프로폭시}페닐)피리딘, 다이옥살레이트를 용점 97°C의 연한 황색 분말로서 얻는다.

<924>

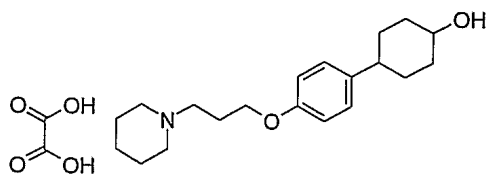
B. 2-메틸-4-(4-하이드록시페닐)피리딘 하이드로브로마이드를 하기와 같이 제조할 수 있다.

<925>

실시예 56B에 기재된 과정에 따라서, 그러나 (4-메톡시페닐)-2-메틸피리딘(141 mg) 및 브롬화수소산 수용액(48%, 0.85 mL)을 출발물질로 하여, 130 mg의 2-메틸-4-(4-하이드록시페닐)피리딘 하이드로브로마이드를 추가 정제 없이 사용되는 황색 분말로서 얻는다.

<926>

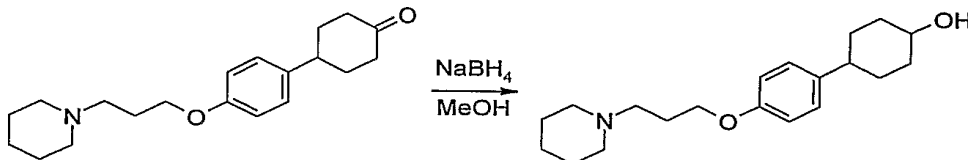
실시예 60



<927>

<928>

1-{3-[4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}피페리딘, 옥살레이트



<929>

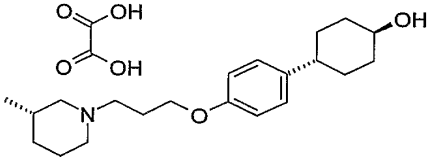
<930>

1-{3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]프로필}피페리딘(250 mg)의 메탄올(3 mL) 용액에 소듐 보로하이드라이드(15 mg)을 가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 감압하에 농축하고, 실리카겔 상에서(99.5/0.5/0.05부터 99/1/0.1까지의 다이클로로메탄/메탄올/암모니아를 용출액으로 하여) 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 179 mg의 조염기를 얻고, 에탄올(2 mL)에 용해시킨다. 에탄올(1 mL) 중의 옥살산(50 g) 용액을 가한다. 나타낸 백색 침전물을 여과하고, 다이에틸 에테르로 행구고, 감압하에 건조하여, 127 mg의 1-{3-[4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}피페리딘을 백색 고체로서 얻는다.

¹H NMR (DMSO): 7.10 (d, 2H, *Harom*, J=8.6 Hz); 6.80 (d, 2H, *Harom*, J=8.6 Hz); 3.96 (t, 2H, CH₂O); 3.40 (m, 1H, CHOH); 2.90-3.20 (m, 6H, 3 CH₂N); 2.40 (m, 1H, CHφ); 1.15-2.10 (m, 16H, 8 CH₂)

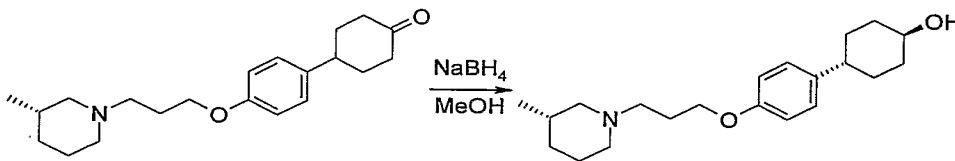
<931>

<932> **실시예 61**



<933>

<934> (3S)-1-{3-[*트랜스*-4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘, 옥살레이트.



<935>

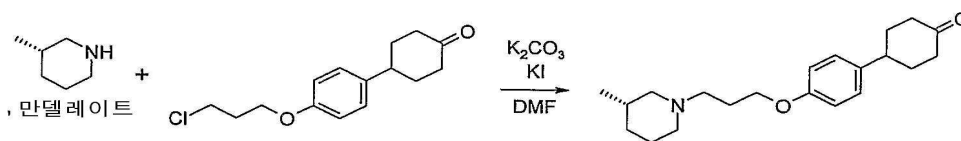
<936> 메탄올(5 mL) 중의 (3S)-1-{3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘(170mg) 용액에 소듐 보로하이드라이드(20 mg)를 가한다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 감압하에 농축한다. 잔사를 물(5 mL) 및 에틸 아세테이트(10 mL) 사이에서 분배시킨다. 수상을 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 유기 추출물을 모으고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 감압하에 농축하여 129 mg의 조 염기를 얻고 에탄올 및 다이에틸 에테르의 혼합물에서 옥살산(35 mg)으로 옥살레이트로 전환하여, 33 mg의 (3S)-1-{3-[*트랜스*-4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘, 옥살레이트를 백색 분말로서 얻는다.

<936>

<937> ¹H NMR (DMSO): 7.10 (d, 2H, *Harom*, J=8.4 Hz); 6.80 (d, 2H, *Harom*, J=8.4 Hz); 3.96 (t, 2H, CH₂O); 2.60-3.50 (m, 7H, CHOH + 3 CH₂N); 2.35 (m, 1H, CHφ); 0.95-2.15 (m, 15H, 7 CH₂ + CHCH₃); 0.87 (d, 3H, CH₃, J=6.3 Hz)

<937>

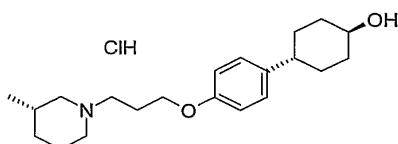
<938> B. (3S)-1-{3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘을 하기과 같이 제조할 수 있다.



<939>

<940> *N,N*-다이메틸포름아미드(20 mL)에서 (3S)-3-메틸피페리딘 만델레이트(1.57 g), 4-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]사이클로헥산온(1.33 g), 탄산칼륨(2.0 g) 및 촉매량의 요오드화칼륨의 혼합물을 100°C에 가까운 온도에서 밤새 교반하고, 다시 실온으로 냉각하고 여과한다. 침전물을 에탄올로 세척하고, 여액을 감압하에 농축하고 실리카 겔 상에서(100/0부터 90/10까지의 다이클로로메탄/메탄올을 용출액으로 하여) 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고 감압하에 농축하여, 1.04 g의 (3S)-1-{3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘을 추가 정제 없이 사용되는 오렌지색 오일로서 얻는다.

<941> **실시예 62**



<942>

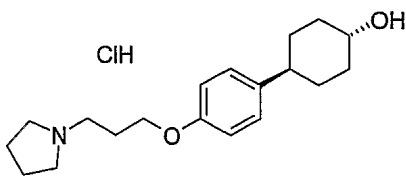
<943> (3S)-1-{3-[4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘, 하이드로클로라이드.

<944> 조 염기를 옥살레이트 염의 제조에서 기재한 바와 같이 제조하되, 실리카겔 상에서(100/0부터 90/10까지의 다이클로로메탄/메탄올을 용출액으로 하여) 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 하이드로클로라이드로의 전환은 4M 염산 에틸 아세테이트 용액을 2/1의 에틸 아세테이트/에탄올 중의 염기 용액에 가하여 수행한다. 하이드로클로라이드를 2/1의 에틸 아세테이트/에탄올로부터 재결정하여, (3S)-1-{3-[4-(4-하이드록시사이클로헥실)-페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘, 하이드로클로라이드를 융점 173°C의 백색 분말로서 얻는다.

¹H NMR (DMSO): 7.10 (d, 2H, *Harom*, J=8.5 Hz); 6.80 (d, 2H, *Harom*, J=8.5 Hz); 4.53 (d, 1H, *CHOH*, J=4.2 Hz); 3.98 (t, 2H, *CH₂O*, J=5.9Hz); 2.60-3.50 (m, 6H, 3 *CH₂N*); 2.35 (m, 1H, *CH ϕ*); 0.90-2.20 (m, 15H, 7 *CH₂* + *CHCH₃*); 0.85 (d, 3H, *CH₃*, J=6.6 Hz)

<945>

<946> 실시예 63



<947>

<948> 1-{3-[트랜스-4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}피롤리딘, 하이드로클로라이드.

<949> A. (3S)-1-{3-[4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘, 하이드로클로라이드에 대하여 기재된 1-{3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]프로필}피롤리딘(456mg)의 환원으로 120 mg의 1-{3-[트랜스-4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}피롤리딘, 하이드로클로라이드를 융점 225°C의 백색 고체로서 얻는다.

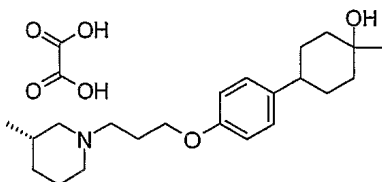
¹H NMR (DMSO): 10.6 (bs, 1H, *OH*); 7.10 (d, 2H, *Harom*, J=8.3 Hz); 6.80 (d, 2H, *Harom*, J=8.3 Hz); 4.53 (d, 1H, *CHOH*, J=3.9 Hz); 3.98 (t, 2H, *CH₂O*, J=5.9Hz); 2.75-3.60 (m, 6H, 3 *CH₂N*); 2.35 (m, 1H, *CH ϕ*); 1.10-2.20 (m, 14H, 7 *CH₂*)

<950>

<951> B. 1-{3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]프로필}피롤리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다.

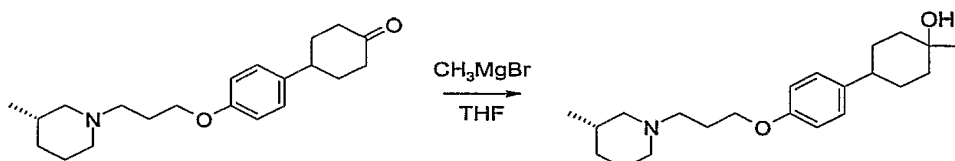
<952> (3S)-1-{3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘의 제조에서 기재한 과정에 따라서, 그러나 아세트니트릴(25 mL)에서 피롤리딘(427 mg), 4-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]사이클로헥산온(1.33 g), 탄산칼륨(1.38 g) 및 촉매량의 요오드화칼륨을 출발물질로 하여 456 mg의 1-{3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]프로필}피롤리딘을 추가 정제 없이 사용되는 황색 오일로서 얻는다.

<953> 실시예 64



<954>

<955> (3S)-1-{3-[4-(4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘, 옥살레이트

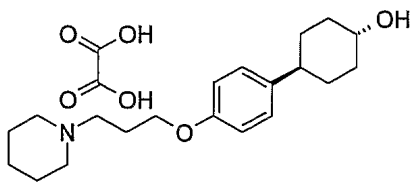


<956>

<957> (3S)-1-{3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘(657mg)의 테트라하이드로퓨란(4 mL) 용액을 0℃에 가까운 온도로 냉각한다. 테트라하이드로퓨란(22%, 1.6 mL) 중의 메틸마그네슘 브로마이드 용액을 적가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 염화암모늄 포화 수용액으로 반응을 정지시킨다. 수상을 에틸 아세테이트로 추출한다. 조합된 추출물을 물로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축한다. 잔사를 실리카겔 상에서(100/0부터 90/10까지의 다이클로로메탄/메탄올을 용출액으로 하여) 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 실리카겔 상에서 두번째 정제(50/50/1부터 0/100/4까지의 석유 에테르/다이에틸 에테르/트라이에틸아민을 용출액으로 하여) 후, 옥살산으로 염을 형성하여, (3S)-1-{3-[4-(4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸피페리딘, 옥살레이트를 백색 분말로서 얻는다.

1H NMR (DMSO): 7.08-7.15 (2d, 2H, *Harom*); 6.80 (d, 2H, *Harom*, J=8.5 Hz); 3.96 (t, 2H, CH₂O, J=5.9Hz); 2.60-3.45 (m, 6H, 3 CH₂N); 2.35 (m, 1H, CH_φ); 0.90-2.20 (m, 18H, 7 CH₂ + CH₃ + CHCH₃); 0.86 (d, 3H, CH₃, J=6.5 Hz)

<958>
<959> 실시예 65

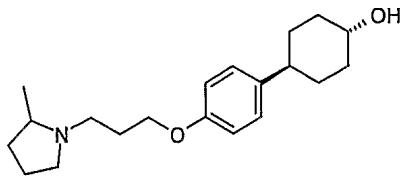


<960>
<961> 1-{3-[트랜스-4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}피페리딘, 옥살레이트.

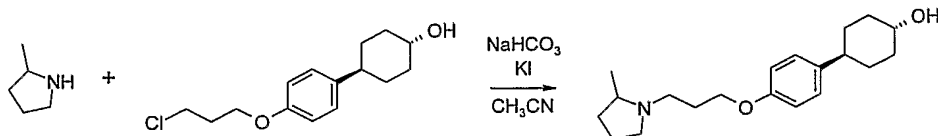
<962> (3S)-1-{3-[트랜스-4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}-3-메틸-피페리딘에 대하여 기재된 1-{3-[4-(4-옥소사이클로헥실)페녹시]프로필}피페리딘(1.57g)을 환원하여, 600 mg의 1-{3-[트랜스-4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]-프로필}피페리딘, 옥살레이트를 융점 182℃의 백색 분말로서 얻는다.

1H NMR (DMSO): 7.10 (d, 2H, *Harom*, J=8.4 Hz); 6.80 (d, 2H, *Harom*, J=8.4 Hz); 3.97 (t, 2H, CH₂O); 3.41 (m, 1H, CHOH); 2.95-3.20 (m, 6H, 3 CH₂N); 2.40 (m, 1H, CH_φ); 1.15-2.10 (m, 16H, 8 CH₂)

<963>
<964> 실시예 66



<965>
<966> 1-{3-[트랜스-4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}-2-메틸피롤리딘, 옥살레이트.



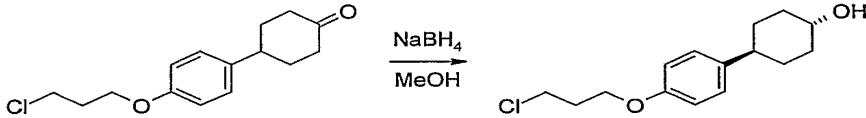
<967>
<968> A. 아세트니트릴(10 mL)에서 트랜스-4-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]사이클로헥산올(403 mg), 소듐 하이드로게노카보네이트(252 mg), 요오드화칼륨(10 mg) 및 2-메틸피롤리딘(153 mg)의 혼합물을 환류 하에 24시간 동안 가열한 다음 감압하에 농축한다. 잔사를 에틸 아세테이트(25 mL)에 용해시킨다. 유기상을 물(5 mL)로 세척하고 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 감압하에 농축하고 실리카겔 상에서(98/2부터 90/10까지의 다이클로로메탄/메탄올을 용출액으로 하여) 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고 감압하에 농축하여, 120 mg의 1-{3-[트랜스-4-(4-하이드록시사이클로헥실)페녹시]프로필}-2-메틸피롤리딘을 융점 80℃의 백색 고체로서 얻는다.

¹H NMR of the free base (CDCl₃): 7.11 (d, 2H, *Harom*, J=8.6 Hz); 6.83 (d, 2H, *Harom*, J=8.6 Hz); 4.02 (t, 2H, CH₂O); 3.68 (m, 1H, CHN); 3.49 (m, 1H, CHN); 3.00 (m, 1H, CHN); 1.20-2.60 (m, 18H); 1.10 (d, 3H, CH₃, J=6.1Hz)

<969>

<970>

B. 트랜스-4-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]사이클로헥산올을 하기와 같이 제조할 수 있다.



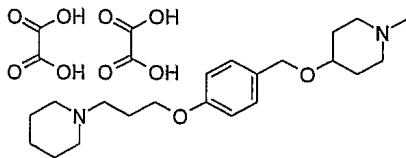
<971>

<972>

메탄올(10 mL) 중의 4-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]사이클로헥산온(800mg) 용액을 0℃에 가까운 온도로 냉각한다. 소듐 보로하이드라이드(57 mg)를 가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축한다. 물(15 mL)를 가하고 불용물을 여과로 분리하고, 다이에틸 에테르로 행구고 감압하에 건조하여, 550 mg의 트랜스-4-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]사이클로헥산올을 추가 정제 없이 사용되는 백색 고체로서 얻는다.

<973>

실시예 67



<974>

<975>

1-메틸-4-[4-(3-피페리디노프로폭시)벤질옥시]피페리딘, 다이옥살레이트

<976>

A. 오일 중의 소듐 하이드라이드 60% 현탁액(168 mg)을 펜탄 세척에 의하여 탈지한다. 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 4-하이드록시-1-메틸피페리딘(164.5 mg)을 가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 테트라하이드로퓨란(3 mL) 중의 1-[3-(4-클로로메틸페녹시)프로필]피페리딘(456.6mg) 용액을 가한다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음 물을 가하여 가수분해하고 다이클로로메탄으로 추출한다. 유기 추출물을 모으고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축한다. 잔사를 실리카겔 상에서(다이클로로메탄/메탄올/암모니아 80/20/0.5를 용출액으로 하여) 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고 감압하에 농축하여, 71 mg의 조 염기를 얻고 흡습성 다이옥살레이트로 전환한다.

¹H NMR (DMSO): 7.24 (d, 2H, *Harom.*, J= 8.3 Hz); 6.88 (d, 2H, *Harom.*, J= 8.3 Hz); 4.39 (s, 2H, φCH₂O); 3.98 (t, 2H, CH₂O, J=5.9 Hz); 3.54 (m, 1H, CHO); 2.8-3.2 (m, 10H, 5 CH₂N); 2.60 (s, 3H, CH₃N); 1.73-2.07 (m, 6H, 3 CH₂); 1.2-1.6 (m, 6H, 3 CH₂)

<977>

<978>

B. 1-[3-(4-클로로메틸페녹시)프로필]피페리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다.

<979>

0℃에 가까운 온도로 냉각된 다이클로로메탄(50 mL) 중의 1-[3-(4-하이드록시메틸페녹시)프로필]피페리딘(5.617 g) 용액에, 티오닐 클로라이드(3 mL)를 적가한다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고 감압하에 농축한다. 잔사를 다이에틸 에테르에서 결정화하여 1-[3-(4-클로로메틸페녹시)프로필]피페리딘을 추가 정제 없이 사용되는 회색을 띤 백색의 고체로서 얻는다.

<980>

C. 1-[3-(4-하이드록시메틸페녹시)프로필]피페리딘을 하기와 같이 제조할 수 있다.

<981>

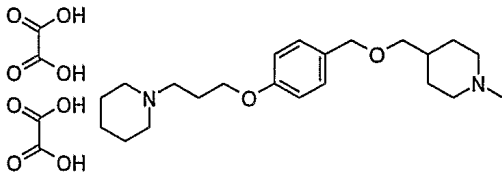
4-(3-클로로프로폭시)벤질 알콜(11.1 g), 탄산칼륨(23.0 g), 피페리딘 (6.57 mL) 및 *N,N*-다이메틸포름아미드(130 mL)의 혼합물을 100℃에 가까운 온도에서 5시간 30분 동안 가열한 다음, 다시 실온으로 냉각한다. 물(130 mL)을 가하고 유기물을 다이클로로메탄으로 추출한다. 조합된 추출물을 모으고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 실리카겔 상에서(미량의 암모니아가 포함된 90/10부터 80/20까지의 다이클로로메탄/메탄올을 용출액으로 하여) 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 5.62 g의 1-[3-(4-하이드록시메틸페녹시)-프로필]피페리딘, 하이드로클로라이드를 추가 정제 없이 사용되는 백색 고체로서 얻는다.

<982> D. 4-(3-클로로프로폭시)벤질 알콜을 하기와 같이 제조할 수 있다.

<983> 0℃에 가까운 온도로 냉각된, 메탄올(250 mL) 중의 4-(3-클로로프로폭시)벤즈알데하이드(30 g) 용액에 소듐 보로하이드라이드(7.72g)을 분할하여 가한다. 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 염화암모늄 포화 수용액으로 가수분해하고 다이에틸 에테르로 추출한다. 조합된 추출물을 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 감압하에 농축하고 실리카겔 상에서(100/0부터 95/5까지의 다이클로로메탄/메탄올을 용출액으로 하여) 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고 감압하에 농축하여, 11.1 g의 4-(3-클로로프로폭시)벤질 알콜을 추가 정제 없이 사용되는 백색 고체로서 얻는다.

<984> 4-(3-클로로프로폭시)벤즈알데하이드는 US2797242(1953년 파크 데이비스)에 기재되어 있다.

<985> **실시예 68**

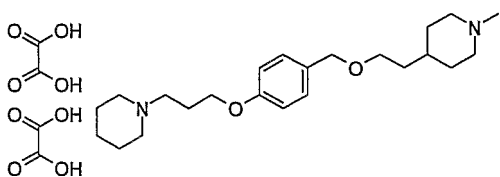


<986> 1-메틸-4-[(4-(3-피페리디노프로폭시)벤질옥시메틸]피페리딘, 다이옥살레이트
 <987> 1-메틸-4-[(4-(3-피페리디노프로폭시)벤질옥시메틸]피페리딘, 다이옥살레이트

<988> 4-하이드록시메틸-1-메틸피페리딘(180.9mg), 포타슘 3급-부틸레이트(4.56 mL, 0.92M 테트라하이드로퓨란 용액) 및 테트라하이드로퓨란(3 mL)의 혼합물을 실온에서 교반한다. 테트라하이드로퓨란 (3 mL) 중의 1-[3-(4-클로로메틸페녹시)프로필]피페리딘(456.4mg) 용액을 가한다. 혼합물을 실온에서 65시간 동안 교반한 다음 물을 가하여 가수분해하고 다이클로로메탄으로 추출한다. 유기 추출물을 모으고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축한다. 잔사를 실리카겔 상에서(다이클로로메탄/메탄올/암모니아 95/5/0.5을 용출액으로 하여) 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고 감압하에 농축하여, 132 mg의 조 염기를 얻고 이를 용점 151℃의 백색 분말인 다이옥살레이트로 전환한다.

¹H NMR (DMSO): 7.21 (d, 2H, *Harom.*, J= 8.2 Hz); 6.88 (d, 2H, *Harom.*, J= 8.2 Hz); 4.35 (s, 2H, φ CH₂O); 3.98 (t, 2H, CH₂O, J=6.1 Hz); 2.7-3.3 (m, 11H, CHO + 5 CH₂N); 2.64 (s, 3H, CH₃N); 1.2-2.1 (m, 12H, 6 CH₂)

<989> **실시예 69**



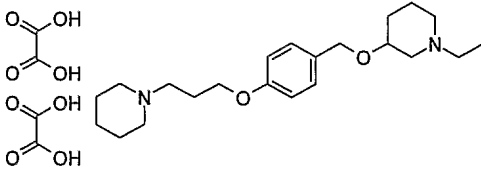
<991> 1-메틸-4-[(2-(4-(3-피페리디노프로폭시)벤질옥시)에틸]피페리딘, 다이옥살레이트
 <992> 1-메틸-4-[(2-(4-(3-피페리디노프로폭시)벤질옥시)에틸]피페리딘, 다이옥살레이트

<993> A. 4-(2-하이드록시에틸)-1-메틸피페리딘(200.5mg), 포타슘 3급-부틸레이트 (4.56 mL, 0.92M 테트라하이드로퓨란 용액) 및 테트라하이드로퓨란(3 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 테트라하이드로퓨란(3 mL) 중의 1-[3-(4-클로로메틸페녹시)프로필]피페리딘(456.4mg) 용액을 가한다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음 물을 가하여 가수분해하고 다이클로로메탄으로 추출한다. 유기 추출물을 모으고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축한다. 잔사를 실리카겔 상에서(95/5/0.5부터 90/10/0.5까지의 다이클로로메탄/메탄올/암모니아를 용출액으로 하여) 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고 감압하에 농축하여, 168 mg의 조 염기를 얻고 이를 용점 106℃의 백색 분말인 다이옥살레이트로 전환한다.

¹H NMR (DMSO): 7.20 (d, 2H, *Harom.*, J= 8.3 Hz); 6.87 (d, 2H, *Harom.*, J= 8.3 Hz); 4.33 (s, 2H, *φ*CH₂O); 3.98 (t, 2H, CH₂O, J=6.0 Hz); 3.42 (t, 2H, CH₂O, J=6.1 Hz); 2.7-3.3 (m, 10H, 5 CH₂N); 2.64 (s, 3H, CH₃N); 2.04 (m, 2H, CH₂); 1.2-1.8 (m, 13H, CH + 6 CH₂)

<994>

<995> 실시예 70



<996>

<997> 1-에틸-3-[4-(3-피페리디노프로폭시)벤질옥시]피페리딘, 다이옥살레이트

<998> 오일 중의 소듐 하이드라이드 60% 현탁액(168 mg)을 펜탄 세척에 의하여 탈지한다. 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 3-하이드록시-1-에틸피페리딘(185 mg) 용액을 가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 테트라하이드로퓨란(3 mL) 중의 1-[3-(4-클로로메틸페녹시)프로필]피페리딘(456.6mg) 용액을 가한다. 혼합물을 19 시간 동안 실온에서 교반하고, 포타슘 3급-부틸레이트(5 mL, 0.92M 테트라하이드로퓨란 용액)을 가한다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음 물을 가하여 가수분해하고 다이클로로메탄으로 추출한다. 유기 추출물을 모으고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축한다. 잔사를 실리카겔 상에서(다이클로로메탄/메탄올/암모니아 90/10/0.5를 용출액으로 하여) 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 예상된 생성물을 포함하는 분획을 모으고 감압하에 농축하여 135 mg의 조 염기를 얻고 이를 융점 178°C의 백색 분말인 다이옥살레이트로 전환한다.

<999>

<1000> 실시예 71: H3 결합

<1001> 인간 히스타민 H3 수용체를 발현하는 막을 실온에서 1시간 동안 50mM Na₂HPO₄/KH₂PO₄를 포함하고 pH 7.5, 최종 부피 200 μl인 결합 완충액에서 배양하였다. 결합 실험을 위한 [¹²⁵I]요오도프록시판(2000 Ci/mmol; 아머삼 과마시아 바이오테크)의 농도는 20 내지 40 pM 범위이었다. 비특이적 결합은 1 μM 이메티트(Imetit)의 존재하에 측정하였다. GF/B 필터(0.3% 폴리에틸렌아민으로 2시간 동안 전욕(pre-soaked))로 급속 여과하고 3회의 빙냉 결합 완충액 세척함으로써 반응을 중지시켰다. 필터에 결합된 방사능을 50 μl의 섬광 유체로 액체 섬광 계측기에서 측정하였다.

<1002> [¹²⁵I]요오도프록시판을 이용하여 hH3 결합을 조사한 결과 Kd가 78±6 pM로 나타난다.

<1003> 본 발명의 화합물의 대표적인 친화도는 하기 표에 제시된다:

실시에 번호	Ki (nM)
1	2.9
3	1.1
7	0.74
8	0.82
17	0.43
18 이성질체 A	0.3
18 이성질체 B	0.21
24	3.5
28	0.53
29	0.88
32	0.22
35	0.1
41	0.13
54	0.4
58	0.061
62	0.554
66	0.83
69	1.19
70	0.35

<1004>

<1005> **실시예 72: 사이토크롬 억제**

<1006> 사이토크롬 P-450(CYPs)은 다양한 생체이물 및 내인성 화합물의 대사에서 중요한 역할을 하는 헴단백질의 슈퍼패밀리를 포함한다. 생체이물을 대사시키는 CYPs 중에서, 5개의 형태, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4가 약물 또는 생체이물의 산화적 대사를 담당하는 주요 CYP 이성형(isoforms)으로 보인다. 종종 약물-약물 상호작용의 기전이 되는 CYP-매개된 대사의 억제는 임상적 부작용 때문에 약물의 사용을 제한할 수 있다. CYP 효소 억제의 잠재력은 통상 시험 분자의 존재 또는 부재하에 프로브 생체변환의 대사 속도를 측정함으로써 시험관내 억제 시험을 수행하여 평가한다.

<1007> 인간에서 사이토크롬 P-450 이성형의 촉매 활성을 억제하는 약물의 능력은 5개의 인간의 주요 CYP 형태의 활성을 위한 마이크로타이터 플레이트-기반의 형광측정 에세이를 이용하여 분석하였다. 억제 잠재력은 증가된 농도 (1nM 내지 100 μM)의 시험 분자의 존재 또는 부재 하에서 인간 재조합 사이토크롬 이성형과 함께 다양한 배양 시간 동안 형광의 모델 기질을 배양한 후, 특정 CYP 이성형 억제제와 비교하여 시험관 내에서 측정하였다. 데이터는 양적 억제 변수[50% 억제를 나타내는 억제 농도(IC₅₀ 수치)]로서 나타내었다.

<1008> 약물의 배양은 인간 재조합 사이토크롬 P-450 이성형 및 NADPH 생성 시스템의 존재 하에 진탕 하, 37°C ± 0.5°C 에서 수행하였다. 각 사이토크롬 이성형의 배양 조건은 다음과 같다:

사이토크롬 P-450 효소					
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
NADPH 재생성 시스템					
NADP+	1.3 mM	1.3 mM	1.3 mM	8.2 μM	1.3 mM
글루코스-6-포스페이트	3.3 mM	3.3 mM	3.3 mM	0.41 mM	3.3 mM
마그네슘 클로라이드 헥사하이드레이트	3.3 mM	3.3 mM	3.3 mM	0.41 mM	3.3 mM
글루코스-6-포스페이트 탈수소효소	0.4 단위/mL	0.4 단위/mL	0.4 단위/mL	0.4 단위/mL	0.4 단위/mL

<1009>

다른 시약들					
KPO ₄ 완충액 pH 7.4	100 mM	25 mM	50 mM	100 mM	200 mM
양성 대조군 (최고 농도)	퓨라필린 100 μM	셀파페나졸 10 μM	누트카톤 100 μM	퀴니딘 10 μM	케토코나졸 10 μM
기질	CEC 5 μM	MFC 75 μM	O-MF 2 μM	AMMC 1.5 μM	BFC 50 μM
효소: 재조합 CYP	0.5 pmol	1.0 pmol	1.0 pmol	1.5 pmol	1.0 pmol

<1010>

<1011>

CEC: 7-에톡시-3-사이아노쿠마린

<1012>

MFC: 7-메톡시-4-(트라이플루오로메틸)-쿠마린

<1013>

O-MF: 3-O-메틸 플루오레세인

<1014>

AMMC: 3-[2-(N,N-다이에틸-N-메틸아미노)에틸]-7-메톡시-4-메틸쿠마린

<1015>

BFC: 7-벤질옥시-4-(트라이플루오로메틸)-쿠마린

<1016>

본 발명의 화합물에 대한 대표적인 사이토크롬 억제(IC₅₀, 50% 억제를 위한 μM 농도)를 하기 표에 제시한다.

N°	CYP3A4	CYP2D6
1	32	>10
2	>10	>10
3	18	32
4	>10	>10
5	67	>10
6	>10	>10
7	4	39
8	20	>100
9	3	8
10	30	47
11	20	5
12	28	>10
13	16	23
14	>10	>10

<1017>

N°	CYP3A4	CYP2D6
15	46	>10
16	22	>100
17	>100	>100
18	43	>10
18	50	>10
19	42	>10
19	48	>10
20	38	>10
20	35	>10
21	>10	>10
22	3	13
23	3	13
24	>10	>10
25	>10	>10
26	8	14
27	>1	>10
28	10	10
29	>100	24
30	11	7
31	4	4
32	9	7
33	7	3
34	10	20
35	5	71
36	3	>10
37	15	>10
38	30	>10
39	11	6
40	66	>100
41	>1	>10
41	13	14
42	>10	>10
43	>10	>1
44	>1	>10
45	5	79
46	12	>100
47	37	107
48	2	2
49	27	>10
51	72	>100
53	57	64
54	>1	>10

<1018>

N°	CYP3A4	CYP2D6
55	>10	>10
56	>1	>10
57	>10	>10
58	>10	>10
59	>10	>10
60	>10	>10
61	>10	>10
62	>10	>10
63	>10	>10
64	>10	>10
65	>10	>10
66	>10	>10
67	>10	>10
68	>10	>10
69	>10	>10

<1019>

<1020> **실시예 73 : 비교 실시예**

<1021> 국제공개특허 제W0 00/06254호의 화합물에 대한 대표적인 친화도 및 사이토크롬 억제(IC50, 50% 억제를 위한 농도)를 하기 표에 제시한다.

실시예 번호	Ki (nM)	CYP3A4	CYP2D6
59	6.9	> 1μM	1μM
74	4.5	1μM	1μM
111	14	> 1μM	1μM
117	2.4	13μM	0.059μM
161	0.53	52%@1μM	67%@1μM

<1022>

산업상 이용 가능성

<1023> 본 발명의 화합물은 놀랍게도 사이토크롬 억제의 감소(더 높은 IC50) 및/또는 향상된 친화도(더 낮은 Ki)를 나타냄이 분명하다.