



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년06월17일
(11) 등록번호 10-0903248
(24) 등록일자 2009년06월09일

(51) Int. Cl.
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7012486
(22) 출원일자 2007년06월01일
심사청구일자 2007년06월01일
번역문제출일자 2007년06월01일
(65) 공개번호 10-2007-0085672
(43) 공개일자 2007년08월27일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/012556
국제출원일자 2005년11월24일
(87) 국제공개번호 WO 2006/058649
국제공개일자 2006년06월08일
(30) 우선권주장
04106265.4 2004년12월03일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
EP1156045 A1
US20040009988 A1
WO2006004200 A1

(73) 특허권자
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
(72) 발명자
네데코벤 마티아스 하인리치
독일 데-79639 그렌짜-빌렌 빈켈마텐 9
로체 올리비에르
프랑스 에프-68220 폴겐부르그 튀 데 툴레우스 6
로드리게즈-사미엔토 로사 마리아
스위스 체하-4056 바젤 클링겔베르그스트라쎄 87
(74) 대리인
김창세

전체 청구항 수 : 총 27 항

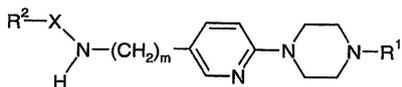
심사관 : 김성길

(54) H3 길항제로서 3-치환된 피리딘 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 그의 제조 방법에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

R¹, R² 및 A는 설명 및 청구의 범위에서 정의한 바와 같다.

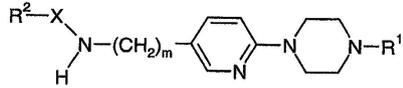
상기 화합물은 H3 수용체의 조절과 관련 있는 질병의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

R¹은 C₁-C₈-알킬 또는 C₃-C₇-사이클로알킬이고;

X는 C(O) 또는 SO₂이고;

m은 0 또는 1이고;

R²는 C₁-C₈-알킬, C₃-C₇-알케닐, C₃-C₇-알키닐, 할로젠-C₁-C₈-알킬, 하이드록시-C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알콕시-C₁-C₈-알킬, 비 치환된 C₃-C₇-사이클로알킬, 또는 페닐에 의해 치환된 C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₈-알킬,

페닐-C₁-C₈-알킬(여기에서 페닐은 비 치환되거나 또는 C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알콕시, 할로젠 또는 할로젠-C₁-C₈-알킬로 일- 또는 이치환된다),

비 치환된 피리딜, 또는 C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알콕시, 할로젠 또는 할로젠-C₁-C₈-알킬에 의해 일- 또는 이치환된 피리딜, 및

-NR³R⁴로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나, 또는

X가 C(O)인 경우, R²는 추가로 C₁-C₈-알콕시 또는 C₁-C₈-알콕시-C₁-C₈-알콕시일 수 있거나, 또는

m이 1인 경우, R²는 추가로 비 치환된 페닐, 또는 C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알콕시, 할로젠 또는 할로젠-C₁-C₈-알킬에 의해 일- 또는 이치환된 페닐일 수 있고,

R³은 수소 또는 C₁-C₈-알킬이고;

R⁴는 C₁-C₈-알킬, C₃-C₇-알케닐, C₃-C₇-알키닐, C₁-C₈-알콕시-C₁-C₈-알킬,

C₃-C₇-사이클로알킬,

페닐에 의해 치환된 C₃-C₇-사이클로알킬,

C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₈-알킬,

비 치환된 페닐, 또는 C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알콕시, 할로젠 또는 할로젠-C₁-C₈-알킬에 의해 일- 또는 이치환된 페닐, 및

페닐-C₁-C₈-알킬(여기에서 페닐은 비 치환되거나 또는 C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알콕시, 할로젠 또는 할로젠-C₁-C₈-알킬에 의해 일- 또는 이치환된다)

로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; 또는

R³ 및 R⁴가 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 추가의 헤테로원자를 함유하거나

함유하지 않는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 헤테로사이클릭 고리는 비 치환되거나 C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알콕시, C₁-C₈-알콕시카보닐, 옥소, 할로젠 및 할로젠알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3 개의 그룹에 의해 치환되거나, 또는 C₅-C₆-사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리와 축합되고, 상기 사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리는 비 치환되거나 C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알콕시, 할로젠 및 할로젠알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3 개의 그룹에 의해 치환되나, 단

2,2-다이메틸-N-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-프로피온아미드는 제외한다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R¹이 C₃-C₇-사이클로알킬인 화학식 I의 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

R¹이 에틸 또는 아이소프로필인 화학식 I의 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

m이 1인 화학식 I의 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

m이 0인 화학식 I의 화합물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

R²가 C₁-C₈-알킬, C₃-C₇-알케닐, C₃-C₇-알키닐, 할로젠-C₁-C₈-알킬, 하이드록시-C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알콕시-C₁-C₈-알킬, 비 치환된 C₃-C₇-사이클로알킬, 또는 페닐에 의해 치환된 C₃-C₇-사이클로알킬,

C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₈-알킬,

페닐-C₁-C₈-알킬(여기에서 페닐은 비 치환되거나 또는 C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알콕시, 할로젠 또는 할로젠-C₁-C₈-알킬에 의해 일- 또는 이치환된다),

비 치환된 피리딜, 또는 C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알콕시, 할로젠 또는 할로젠-C₁-C₈-알킬에 의해 일- 또는 이치환된 피리딜, 및

-NR³R⁴로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나, 또는

X가 C(O)인 경우, R²가 추가로 C₁-C₈-알콕시 또는 C₁-C₈-알콕시-C₁-C₈-알콕시일 수 있는

화학식 I의 화합물.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

R²가 C₁-C₈-알킬, C₃-C₇-사이클로알킬, 및 페닐에 의해 치환된 C₃-C₇-사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택

되는 화학식 I의 화합물.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

R^2 가 페닐-C₁-C₈-알킬이고, 이때 페닐이 비 치환되거나 또는 C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알콕시, 할로젠 또는 할로젠-C₁-C₈-알킬에 의해 일- 또는 이치환되는 화학식 I의 화합물.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

R^2 가 -NR³R⁴이고, R³ 및 R⁴가 제 1 항에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

R³이 수소 또는 C₁-C₈-알킬이고;

R⁴가 C₁-C₈-알킬, C₃-C₇-알케닐, C₃-C₇-알키닐,

C₃-C₇-사이클로알킬,

페닐에 의해 치환된 C₃-C₇-사이클로알킬,

C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₈-알킬,

비 치환된 페닐, 또는 C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알콕시, 할로젠 또는 할로젠-C₁-C₈-알킬에 의해 일- 또는 이치환된 페닐, 및

페닐-C₁-C₈-알킬(여기에서 페닐은 비 치환되거나 또는 C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알콕시, 할로젠 또는 할로젠-C₁-C₈-알킬에 의해 일- 또는 이치환된다)

로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; 또는

R³ 및 R⁴가 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 추가의 헤테로원자를 함유하거나 함유하지 않는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 헤테로사이클릭 고리는 비 치환되거나, C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알콕시, 옥소, 할로젠 및 할로젠알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3 개의 그룹에 의해 치환되거나, 또는 페닐 고리와 축합되고, 상기 페닐 고리는 비 치환되거나 C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알콕시, 할로젠 및 할로젠알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3 개의 그룹에 의해 치환되는

화학식 I의 화합물.

청구항 11

제 9 항에 있어서,

R³ 및 R⁴가 C₁-C₈-알킬인 화학식 I의 화합물.

청구항 12

제 9 항에 있어서,

R³이 수소이고, R⁴가 C₁-C₈-알킬, C₃-C₇-알케닐, C₃-C₇-알키닐,

C₃-C₇-사이클로알킬,

페닐에 의해 치환된 C₃-C₇-사이클로알킬,

C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₈-알킬,

비 치환된 페닐, 또는 C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알콕시, 할로젠 또는 할로젠-C₁-C₈-알킬에 의해 일- 또는 이치환된 페닐, 및

페닐-C₁-C₈-알킬(여기에서 페닐은 비 치환되거나 또는 C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알콕시, 할로젠 또는 할로젠-C₁-C₈-알킬에 의해 일- 또는 이치환된다)

로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화학식 I의 화합물.

청구항 13

제 9 항에 있어서,

R³이 수소이고, R⁴가 페닐-C₁-C₈-알킬이며, 이때 페닐이 비 치환되거나 또는 C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알콕시, 할로젠 또는 할로젠-C₁-C₈-알킬에 의해 일- 또는 이치환되는 화학식 I의 화합물.

청구항 14

제 1 항에 있어서,

m이 1이고, R²가 비 치환된 페닐, 또는 C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알콕시, 할로젠 또는 할로젠-C₁-C₈-알킬에 의해 일- 또는 이치환된 페닐인 화학식 I의 화합물.

청구항 15

제 1 항에 있어서,

X가 SO₂인 화학식 I의 화합물.

청구항 16

제 1 항에 있어서,

X가 C(0)인 화학식 I의 화합물.

청구항 17

제 1 항에 있어서,

X가 C(0)이고 R²가 -NR³R⁴인 화학식 I의 화합물.

청구항 18

제 1 항에 있어서,

하기로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

1-[6-(4-에틸피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-프로필-유레아,

1-사이클로헥실-3-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,

1-벤질-3-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,

1-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-p-톨릴-유레아,

1-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-((1R,2S)-2-페닐-사이클로프로필)-유레아,

1-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(3-메톡시-페닐)-유레아,
 1-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(4-플루오로-페닐)-유레아,
 1-사이클로헥실-3-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,
 1-벤질-3-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,
 1-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(4-메틸-벤질)-유레아,
 1-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-((1R,2S)-2-페닐-사이클로프로필)-유레아,
 1-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(4-플루오로-페닐)-유레아,
 1-사이클로헥실-3-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,
 1-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-페닐-유레아,
 1-벤질-3-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,
 1-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-o-톨릴-유레아,
 1-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-m-톨릴-유레아,
 1-(2-클로로-페닐)-3-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,
 1-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(4-메틸-벤질)-유레아,
 1-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-((1R,2S)-2-페닐-사이클로프로필)-유레아,
 1-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(3-메톡시-페닐)-유레아,
 1-(4-플루오로-페닐)-3-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,
 1-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-프로필-유레아,
 1-사이클로헥실-3-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,
 1-벤질-3-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,
 1-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-m-톨릴-유레아,
 1-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-p-톨릴-유레아,
 1-(2-클로로-페닐)-3-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,
 1-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(4-메틸-벤질)-유레아,
 1-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-((1R,2S)-2-페닐-사이클로프로필)-유레아,
 1-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(3-메톡시-페닐)-유레아,
 1-(4-플루오로-페닐)-3-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,
 N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-다이메틸아미노설포아미드,
 N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-다이메틸아미노설포아미드,
 N-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-다이메틸아미노설포아미드,
 사이클로헥산카복실산 [6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
 N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-페닐-아세트아미드,
 N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-(4-플루오로-페닐)-아세트아미드,
 N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-(3-메톡시-페닐)-아세트아미드,
 2-(3,4-다이메톡시-페닐)-N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아세트아미드,
 [6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카밤산 2-메톡시-에틸 에스터,

[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카밤산 아이소부틸 에스터,
 사이클로프로판카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
 N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-부티르아미드,
 사이클로부탄카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
 사이클로펜탄카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
 N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-에틸-부티르아미드,
 사이클로헥산카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
 2-클로로-N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-니코틴아미드,
 N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-페닐-아세트아미드,
 N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-(4-플루오로-페닐)-아세트아미드,
 N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-(3-메톡시-페닐)-아세트아미드,
 N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-(3,4-다이메톡시-페닐)-아세트아미드,
 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카밤산 에틸 에스터,
 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카밤산 2-메톡시-에틸 에스터,
 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카밤산 아이소부틸 에스터,
 사이클로헥산카복실산 [6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
 2-(3,4-다이메톡시-페닐)-N-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아세트아미드,
 [6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카밤산 에틸 에스터,
 [6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카밤산 아이소부틸 에스터,
 N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-부티르아미드,
 N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-메톡시-벤즈아미드,
 N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-2-페닐-아세트아미드,
 N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-2-(4-플루오로-페닐)-아세트아미드,
 에탄설폰산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-아미드,
 프로판-1-설폰산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-아미드,
 N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-다이메틸아미노설폰아미드,
 N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-벤젠설폰아미드,
 N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-C-페닐-메탄설폰아미드,
 C-(4-클로로-페닐)-N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-메탄설폰아미드,
 N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-2-플루오로-벤젠설폰아미드,
 N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-플루오로-벤젠설폰아미드,
 N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-4-플루오로-벤젠설폰아미드,
 2-클로로-N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-벤젠설폰아미드,
 4-클로로-N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-벤젠설폰아미드,
 1-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-(4-플루오로-벤질)-유레아,
 N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-메톡시-벤즈아미드,

N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-2-페닐-아세트아미드,
 N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-2-(4-플루오로-페닐)-아세트아미드,
 에탄설향산 [6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-아미드,
 프로판-1-설향산 [6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-아미드,
 N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-다이메틸아미노설향산아미드,
 N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-벤젠설향산아미드,
 N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-C-페닐-메탄설향산아미드,
 C-(4-클로로-페닐)-N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-메탄설향산아미드,
 N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-2-플루오로-벤젠설향산아미드,
 N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-플루오로-벤젠설향산아미드,
 N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-4-플루오로-벤젠설향산아미드,
 2-클로로-N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-벤젠설향산아미드, 및
 4-클로로-N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-벤젠설향산아미드.

청구항 19

제 1 항에 있어서,

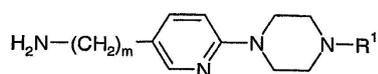
하기로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

1-벤질-3-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-우레아,
 1-벤질-3-[6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-우레아,
 1-[6-(4-바이사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(4-메틸-벤질)-우레아,
 1-벤질-3-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-우레아,
 N-[6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-다이메틸아미노설향산아미드,
 N-[6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-(3,4-다이메톡시-페닐)-아세트아미드,
 N-[6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-메톡시-벤즈아미드,
 N-[6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-2-페닐-아세트아미드,
 N-[6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-다이메틸아미노설향산아미드,
 N-[6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-C-페닐-메탄설향산아미드, 및
 C-(4-클로로-페닐)-N-[6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-메탄설향산아미드.

청구항 20

하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 설포닐클로라이드 또는 설향모일클로라이드와 반응시켜 하기 화학식 IA의 화합물을 수득하고:

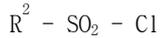
화학식 II



[상기 식에서,

R¹ 및 m은 제 1 항에서 정의한 바와 같다]

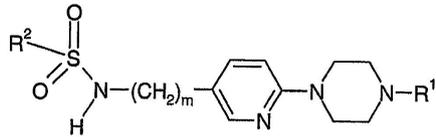
화학식 III



[상기 식에서,

R^2 는 제 1 항에서 정의한 바와 같다]

화학식 IA



[상기 식에서,

R^1 , R^2 및 m 은 제 1 항에서 정의한 바와 같다];

경우에 따라 화학식 IA의 화합물을 약학적으로 허용 가능한 염으로 전환시킴

을 포함하는, 화학식 IA의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법.

청구항 21

삭제

청구항 22

비만, 심혈관 질환, 인지 장애, 알츠하이머 병, 신경 질환, 발작, 경련, 수면 장애, 기면증, 통증, 위장 장애, 진정 기능장애, 약물 남용 및 멀미로 구성된 군에서 선택되는 H3 수용체의 조절과 관련된 질병을 치료 또는 예방하기 위한,

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 보조제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 23

삭제

청구항 24

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,

치료 활성 물질로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 25

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,

비만, 심혈관 질환, 인지 장애, 알츠하이머 병, 신경 질환, 발작, 경련, 수면 장애, 기면증, 통증, 위장 장애, 진정 기능장애, 약물 남용 및 멀미로 구성된 군에서 선택되는 H3 수용체의 조절과 관련된 질병을 치료 또는 예방하기 위한 치료 활성 물질로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 26

인간을 제외한 동물에게 제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는, 비만, 심혈관 질환, 인지 장애, 알츠하이머 병, 신경 질환, 발작, 경련, 수면 장애, 기면증, 통증, 위장 장애, 진정 기능장애, 약물 남용 및 멀미로 구성된 군에서 선택되는 H3 수용체의 조절과 관련된 질병을 치료 또는 예방하기 위한 방법.

청구항 27

삭제

청구항 28

제 22 항에 있어서,
비만을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 29

삭제

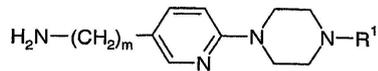
청구항 30

삭제

청구항 31

하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 IV의 클로라이드와 반응시켜 하기 화학식 IB의 화합물을 수득하고:

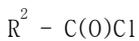
화학식 II



[상기 식에서,

R¹ 및 m은 제 1 항에서 정의한 바와 같다]

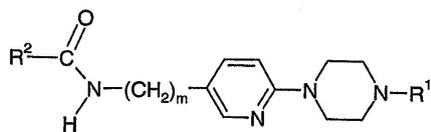
화학식 IV



[상기 식에서,

R²는 제 1 항에서 정의한 바와 같다]

화학식 IB



[상기 식에서,

R¹, R² 및 m은 제 1 항에서 정의한 바와 같다];

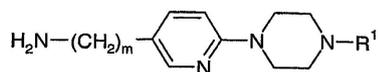
경우에 따라 화학식 IB의 화합물을 약학적으로 허용 가능한 염으로 전환시킴

을 포함하는, 화학식 IB의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법.

청구항 32

하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 V의 아이소시아네이트와 반응시켜 하기 화학식 IC의 화합물을 수득하고:

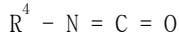
화학식 II



[상기 식에서,

R^1 및 m 은 제 1 항에서 정의한 바와 같다]

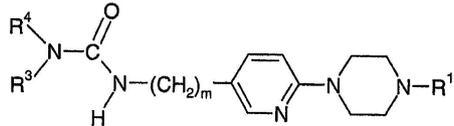
화학식 V



[상기 식에서,

R^4 는 제 1 항에서 정의한 바와 같다]

화학식 IC



[상기 식에서,

R^3 은 수소이고, R^1 , R^4 및 m 은 제 1 항에서 정의한 바와 같다];

경우에 따라 화학식 IC의 화합물을 약학적으로 허용 가능한 염으로 전환시킴

을 포함하는, 화학식 IC의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법.

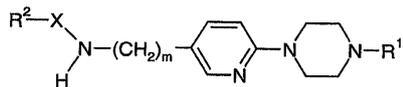
명세서

기술분야

<1> 본 발명은 신규의 3-치환된 6-피페라지닐-피리딘 유도체, 그의 제조 방법, 상기를 함유하는 약학 조성물 및 약제로서 그의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 활성 화합물은 비만 및 다른 질환에 유용하다.

<2> 특히, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:

화학식 I



<3>

<4> 상기 식에서,

<5> R^1 은 수소, 저급 알킬, C_3-C_7 -알케닐, C_3-C_7 -알키닐, 저급 할로젠알킬, 저급 하이드록시알킬, 저급 알콕시알킬, C_3-C_7 -사이클로알킬 및 저급 C_3-C_7 -사이클로알킬알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

<6> X는 C(O) 또는 SO_2 이고;

<7> m 은 0 또는 1이고;

<8> R^2 는 저급 알킬, C_3-C_7 -알케닐, C_3-C_7 -알키닐, 저급 할로젠알킬, 저급 하이드록시알킬, 저급 알콕시알킬, 비 치환된 C_3-C_7 -사이클로알킬, 또는 페닐에 의해 치환된 C_3-C_7 -사이클로알킬, 저급 C_3-C_7 -사이클로알킬알킬,

<9> 저급 페닐알킬(여기에서 페닐은 비 치환되거나 또는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 또는 저급 할로젠알킬로 일- 또는 이치환된다),

<10> 비 치환된 피리딜, 또는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 또는 저급 할로젠알킬에 의해 일- 또는 이치환된 피리딜, 및

- <11> -NR³R⁴로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나, 또는
- <12> X가 C(0)인 경우,
- <13> R²는 또한 저급 알콕시 또는 저급 알콕시알콕시이거나, 또는
- <14> m이 1인 경우,
- <15> R²는 또한 비 치환된 페닐, 또는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 또는 저급 할로젠알킬에 의해 일- 또는 이치환된 페닐일 수 있고,
- <16> R³은 수소 또는 저급 알킬이고;
- <17> R⁴는 저급 알킬, C₃-C₇-알케닐, C₃-C₇-알키닐, 저급 알콕시알킬,
- <18> C₃-C₇-사이클로알킬,
- <19> 페닐에 의해 치환된 C₃-C₇-사이클로알킬,
- <20> 저급 C₃-C₇-사이클로알킬알킬,
- <21> 비 치환된 페닐, 또는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 또는 저급 할로젠알킬에 의해 일- 또는 이치환된 페닐, 및
- <22> 저급 페닐알킬(여기에서 페닐은 비 치환되거나 또는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 또는 저급 할로젠알킬에 의해 일- 또는 이치환된다)
- <23> 로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; 또는
- <24> R³ 및 R⁴가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 헤테로사이클릭 고리는 비 치환되거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시카보닐, 옥소, 할로젠 및 할로젠알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3 개의 그룹에 의해 치환되거나, 또는 C₅-C₆-사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리와 축합되고, 상기 사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리는 비 치환되거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 및 할로젠알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3 개의 그룹에 의해 치환되나, 단
- <25> 2,2-다이메틸-N-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-프로피온아미드는 제외한다.
- <26> 2,2-다이메틸-N-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-프로피온아미드는 NK-1 수용체 길항제로서 유용한 4-페닐피리딘 유도체의 합성에 대한 중간체로서 EP 1 035 115 A1(F. Hoffmann-La Roche AG)에 개시되어 있다.
- <27> 화학식 I의 화합물은 히스타민 3 수용체(H3 수용체)에 대한 길항제 및/또는 역 작용물질인 것으로 밝혀졌다.

배경 기술

- <28> 히스타민(2-(4-이미다졸릴)에틸아민)은 신체 전체에, 예를 들어 위장 관에 널리 분포된 아민성 신경전달물질들 중 하나이다(Burks 1994 in Johnson L.R. ed., Physiology of the Gastrointestinal Tract, Raven Press, NY, pp. 211-242). 히스타민은 위산 분비, 장 운동성(Leurs et al., Br J. Pharmacol. 1991, 102, pp 179-185), 혈관 운동 반응, 장 염증 반응 및 알러지 반응(Raithel et al., Int. Arch. Allergy Immunol. 1995, 108, 127-133)과 같은 다양한 병태생리학 사건들을 조절한다. 포유동물의 뇌에서, 히스타민은 후방 기저 시상하부의 조면유두체핵에서 중심적으로 발견되는 히스타민성 세포체에서 합성된다. 상기로부터, 상기 세포체는 다양한 뇌 부위들로 투입된다(Panula et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984, 81, 2572-2576; Inagaki et al., J. Comp. Neurol 1988, 273, 283-300).
- <29> 현재의 지식에 따라, 히스타민은 4 개의 독특한 히스타민 수용체들, 히스타민 H1, H2, H3 및 H4 수용체를 통해 CNS 및 말초 모두에서 그의 모든 작용을 매개한다.
- <30> H3 수용체는 CNS에 우세하게 집중되어 있다. 자가수용체로서, H3 수용체는 히스타민성 뉴런으로부터 히스타민

의 합성 및 분비를 조직적으로 억제한다(Arrang et al., Nature 1983, 302, 832-837; Arrang et al., Neuroscience 1987, 23, 149-157). 이중수용체로서, H3 수용체는 또한 중추 신경계 및 말초 기관, 예를 들어 폐, 심혈관계 및 위장관 모두에서 다른 신경전달물질들, 예를 들어 특히 아세틸콜린, 도파민, 세로토닌 및 노르 에피네프린의 방출을 조절한다(Clapham & Kilpatrick, Br. J. Pharmacol. 1982, 107, 919-923; Blandina et al., in The Histamine H3 Receptor(Leurs RL and Timmermann H eds, 1998, pp 27-40, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands). H3 수용체는 구조적으로 활성이며, 이는 외부 히스타민이 없는 경우에조차, 상기 수용체가 지속적으로 활성화됨을 의미한다. H3 수용체와 같은 억제성 수용체의 경우에, 상기 고유의 활성은 신경전달물질 방출의 지속적인 억제를 유발한다. 따라서, H3R 길항제이 또한 외부 히스타민 영향을 차단하고 상기 수용체를 그의 구조적으로 활성인(억제성) 형태에서 중성 상태로 이동시키는 것 모두에 대해 역 작용물질 활성을 가질 수 있음은 중요할 수 있다.

- <31> 포유동물 CNS에서 H3 수용체의 광범위한 분포는 상기 수용체의 생리적 역할을 가리킨다. 따라서, 다양한 적응 증들에서 신약 개발 표적으로서의 치료학적 가능성이 제안되었다.
- <32> H3R 리간드-길항제, 역 작용물질, 작용물질 또는 부분 작용물질로서-의 투여는 뇌 및 말초에서의 신경전달물질의 분비 또는 히스타민 수준에 영향을 미칠 수 있으며, 따라서 이는 여러 가지 질환의 치료에 유용할 수 있다. 상기와 같은 질환에는 비만(Masaki et al; Endocrinol. 2003, 144, 2741-2748; Hancock et al., European J. of Pharmacol. 2004, 487, 183-197), 심혈관 질환, 예를 들어 급성 심근 경색, 치매 및 인지 장애, 예를 들어 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD) 및 알츠하이머 병, 신경 질환, 예를 들어 정신분열증, 우울증, 간질, 파킨슨 병, 및 발작 또는 경련, 수면 장애, 기면증, 통증, 위장 장애, 전정 기능장애, 예를 들어 메니에르 병, 약물 남용 및 멀미(Timmermann, J. Med. Chem. 1990, 33, 4-11)가 있다.
- <33> 따라서 본 발명의 목적은 선택적이고, 직접 작용하는 H3 수용체 길항제, 각각의 역 작용물질을 제공하는 것이다. 상기와 같은 길항제/역 작용물질은 치료 활성 물질로서, 특히 H3 수용체의 조절과 관련 있는 질병의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

발명의 상세한 설명

- <34> 본 설명에서, "알킬"이란 용어는 단독으로 또는 다른 그룹들과 함께 탄소수 1 내지 20, 바람직하게는 1 내지 16, 보다 바람직하게는 1 내지 10의 분지되거나 직쇄인 1 개의 포화된 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다.
- <35> "저급 알킬" 또는 "C₁-C₈-알킬"이란 용어는 단독으로 또는 함께 탄소수 1 내지 8의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 그룹, 바람직하게는 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 그룹, 특히 바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 그룹을 나타낸다. 직쇄 및 분지된 C₁-C₈ 알킬 그룹의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, 3급-부틸, 이성체성 펜틸, 이성체성 헥실, 이성체성 헵틸 및 이성체성 옥틸, 바람직하게는 메틸, 에틸 및 아이소프로필, 및 가장 바람직하게는 메틸 및 에틸이다.
- <36> "저급 알케닐" 또는 "C₃-C₈-알케닐"이란 용어는 단독으로 또는 함께, 올레핀 결합 및 탄소수 8 이하, 바람직하게는 6 이하, 특히 바람직하게는 4 이하를 포함하는 직쇄 또는 분지된 알킬 그룹을 나타낸다. 알케닐 그룹의 예로는 1-프로페닐, 2-프로페닐, 아이소프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐 및 아이소부테닐이 있다. 바람직한 예는 2-프로페닐이다.
- <37> "저급 알키닐" 또는 "C₃-C₈-알키닐"이란 용어는 단독으로 또는 함께, 삼중 결합 및 탄소수 8 이하, 바람직하게는 6 이하, 특히 바람직하게는 4 이하를 포함하는 직쇄 또는 분지된 알킬 그룹을 나타낸다. 알키닐 그룹의 예로는 2-프로피닐(프로파길), 1-메틸-2-프로피닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 2-펜티닐 및 1-펜틴-3-일이 있다.
- <38> "알콕시"란 용어는 그룹 R'-O를 지칭하며, 여기에서 R'는 알킬이다. "저급 알콕시"란 용어는 그룹 R'-O를 지칭하며, 이때 R'는 저급 알킬이고 "저급 알킬"이란 용어는 앞서 주어진 의미("C₁-C₈-알콕시")를 갖는다. 저급 알콕시 그룹의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소프로폭시, n-부톡시, 아이소부톡시, 2급 부톡시 및 3급 부톡시, 바람직하게는 메톡시 및 에톡시, 및 가장 바람직하게는 메톡시이다.
- <39> "저급 알콕시알킬" 또는 "C₁-C₈-알콕시-C₁-C₈-알킬"이란 용어는 저급 알킬 그룹의 수소 원자들 중 하나 이상이 상기 정의한 바와 같은 알콕시 그룹에 의해 치환된 상기 정의한 바와 같은 저급 알킬 그룹을 지칭한다. 바람직한 저급 알콕시알킬 그룹들 중에는 메톡시메틸, 메톡시에틸 및 에톡시메틸이 있으며, 메톡시메틸이 특히 바람

직하다.

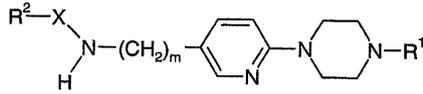
- <40> "저급 알콕시알콕시" 또는 " C_1-C_8 -알콕시- C_1-C_8 -알콕시"란 용어는 저급 알콕시 그룹의 수소 원자들 중 하나 이상이 상기 정의한 바와 같은 알콕시 그룹에 의해 치환된 상기 정의한 바와 같은 저급 알콕시 그룹을 지칭한다. 바람직한 저급 알콕시알콕시 그룹들 중에는 메톡시에톡시, 메톡시프로필옥시 및 에톡시에톡시가 있으며, 메톡시에톡시가 특히 바람직하다.
- <41> "할로겐"이란 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 지칭하며, 불소, 염소 및 브롬이 바람직하다.
- <42> "저급 할로겐알킬" 또는 "할로겐- C_1-C_8 -알킬"이란 용어는 저급 알킬 그룹의 수소 원자들 중 하나 이상이 할로겐 원자, 바람직하게는 플루오로 또는 클로로, 가장 바람직하게는 플루오로에 의해 치환된 상기 정의한 바와 같은 저급 알킬 그룹을 지칭한다. 바람직한 할로겐화된 저급 알킬 그룹 중에는 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 플루오로메틸 및 클로로메틸이 있으며, 트라이플루오로메틸이 특히 바람직하다.
- <43> "저급 하이드록시알킬" 또는 "하이드록시- C_1-C_8 -알킬"이란 용어는 저급 알킬 그룹의 수소 원자들 중 하나 이상이 하이드록시 그룹에 의해 치환된 상기 정의한 바와 같은 저급 알킬 그룹을 지칭한다. 저급 하이드록시알킬 그룹의 예는 하이드록시메틸 또는 하이드록시에틸이다.
- <44> "사이클로알킬" 또는 " C_3-C_7 -사이클로알킬"이란 용어는 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬 고리, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헥틸을 의미한다. 상기 사이클로알킬 고리는 본 발명에 정의한 바와 같이 치환될 수 있다. 사이클로프로필 또는 사이클로펜틸이 특히 바람직하다.
- <45> "저급 사이클로알킬알킬" 또는 " C_3-C_7 -사이클로알킬- C_1-C_8 -알킬"이란 용어는 저급 알킬 그룹의 수소 원자들 중 하나 이상이 상기 정의한 바와 같은 사이클로알킬 그룹에 의해 치환된 상기 정의한 바와 같은 저급 알킬 그룹을 지칭한다. 바람직한 저급 사이클로알킬알킬 그룹의 예는 사이클로프로필메틸 또는 사이클로프로필메틸이다.
- <46> "저급 페닐알킬" 또는 "페닐- C_1-C_8 -알킬"이란 용어는 저급 알킬 그룹의 수소 원자들 중 하나 이상이 페닐 그룹에 의해 치환된 상기 정의한 바와 같은 저급 알킬 그룹을 지칭한다. 상기 페닐 고리는 본 발명에 정의한 바와 같이 치환될 수 있다. 바람직한 저급 페닐알킬 그룹의 예는 벤질, 4-메틸벤질, 4-플루오로벤질, 3-메톡시벤질 및 3,4-다이메톡시벤질이다.
- <47> "질소, 산소 및 황 중에서 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 포화된 헤테로 사이클릭 고리를 형성한다"란 용어는 추가의 질소, 산소 또는 황 원자를 임의로 함유할 수 있는 포화된 N-헤테로 사이클릭 고리, 예를 들어 아제티디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 아이소옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 아이소티아졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐 또는 아제파닐을 지칭한다. 상기 헤테로사이클릭 고리는 비 치환되거나 또는 저급 알킬, 저급 알콕시, 옥소, 할로겐 및 할로겐알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3 개의 그룹에 의해 치환될 수 있다. 상기 헤테로사이클릭 고리는 또한 C_5-C_6 -사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리와 축합될 수 있으며, 상기 사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리는 비 치환되거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐 및 할로겐알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3 개의 그룹에 의해 치환된다. 상기와 같은 축합된 헤테로사이클릭 고리의 예는 3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린, 1,3-다이하이드로-아이소인돌 및 옥타하이드로퀴놀린이다.
- <48> "약학적으로 허용 가능한 염"이란 용어는 생물학적 유효성과, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않은 유리 염기 또는 유리산의 성질을 유지하는 염들을 지칭한다. 상기 염은 무기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 바람직하게는 염산, 및 유기산, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 살리실산, 숙신산, 푸마르산, 타타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, N-아세틸시스테인 등과 형성된다. 또한 이들 염을 유리산에 무기 염기 또는 유기 염기를 첨가하여 제조할 수 있다. 무기 염기로부터 유도되는 염으로는 비 제한적으로 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘 염 등이 있다. 유기 염기로부터 유도되는 염에는 비 제한적으로 1급, 2급 및 3급 아민, 치환된 아민, 예를 들어 천연 치환된 아민, 환상 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 에탄올아민, 리신, 아르기닌, N-에틸피페리딘, 피페리딘, 폴리민 수지 등의 염이 있다. 화학식 I의 화합물은 또한 양쪽성 이온의 형태로 존재할 수 있다. 화학식 I 화합물의 특히 바람직한 약학적으로 허용 가능한 염은 하이드로클로라이드 염이다.

<49> 화학식 I의 화합물을 또한 용매화, 예를 들어 수화시킬 수 있다. 상기 용매화는 제조 과정 중에 수행되거나 또는 예를 들어 초기에는 무수성인 화학식 I 화합물의 흡습성의 결과(수화)로서 발생할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염이란 용어는 또한 생리학적으로 허용 가능한 용매화물을 포함한다.

<50> "이성체"는 동일한 분자식을 갖지만 성질 또는 원자들의 결합 순서 또는 원자들의 공간 배열이 상이한 화합물이다. 원자들의 공간 배열이 상이한 이성체를 "입체이성체"라 칭한다. 서로 거울상이지 않은 입체이성체를 "부분 입체 이성체"라 칭하고, 겹쳐지지 않는 거울상인 입체이성체를 "거울상 이성체" 또는 때때로 광학 이성체라 칭한다. 4 개의 동일하지 않은 치환체들에 결합된 탄소 원자를 "키랄 중심"이라 칭한다.

<51> 상세하게는, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:

<52> 화학식 I



<53>

<54> 상기 식에서,

<55> R¹은 수소, 저급 알킬, C₃-C₇-알케닐, C₃-C₇-알키닐, 저급 할로젠알킬, 저급 하이드록시알킬, 저급 알콕시알킬, C₃-C₇-사이클로알킬 및 저급 C₃-C₇-사이클로알킬알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

<56> X는 C(O) 또는 SO₂이고;

<57> m은 0 또는 1이고;

<58> R²는 저급 알킬, C₃-C₇-알케닐, C₃-C₇-알키닐, 저급 할로젠알킬, 저급 하이드록시알킬, 저급 알콕시알킬, 비 치환된 C₃-C₇-사이클로알킬, 또는 페닐에 의해 치환된 C₃-C₇-사이클로알킬, 저급 C₃-C₇-사이클로알킬알킬,

<59> 저급 페닐알킬(여기에서 페닐은 비 치환되거나 또는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 또는 저급 할로젠알킬로 일- 또는 이치환된다),

<60> 비 치환된 피리딜, 또는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 또는 저급 할로젠알킬에 의해 일- 또는 이치환된 피리딜, 및

<61> -NR³R⁴로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나, 또는

<62> X가 C(O)인 경우,

<63> R²는 또한 저급 알콕시 또는 저급 알콕시알콕시이거나, 또는

<64> m이 1인 경우,

<65> R²는 또한 비 치환된 페닐, 또는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 또는 저급 할로젠알킬에 의해 일- 또는 이치환된 페닐일 수 있고,

<66> R³은 수소 또는 저급 알킬이고;

<67> R⁴는 저급 알킬, C₃-C₇-알케닐, C₃-C₇-알키닐, 저급 알콕시알킬,

<68> C₃-C₇-사이클로알킬,

<69> 페닐에 의해 치환된 C₃-C₇-사이클로알킬,

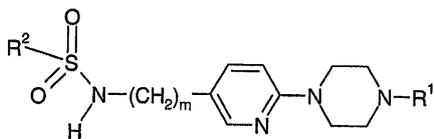
<70> 저급 C₃-C₇-사이클로알킬알킬,

<71> 비 치환된 페닐, 또는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 또는 저급 할로젠알킬에 의해 일- 또는 이치환된 페닐, 및

- <72> 저급 페닐알킬(여기에서 페닐은 비 치환되거나 또는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 또는 저급 할로젠알킬에 의해 일- 또는 이치환된다)
- <73> 로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; 또는
- <74> R^3 및 R^4 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 헤테로사이클릭 고리는 비 치환되거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시카보닐, 옥소, 할로젠 및 할로젠알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3 개의 그룹에 의해 치환되거나, 또는 C_5-C_6 -사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리와 축합되고, 상기 사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리는 비 치환되거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 및 할로젠알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3 개의 그룹에 의해 치환되나, 단
- <75> 2,2-다이메틸-N-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-프로피온아미드는 제외한다.
- <76> 따라서, 치환체 R^1 은 수소, 저급 알킬, C_3-C_7 -알케닐, C_3-C_7 -알키닐, 저급 할로젠알킬, 저급 하이드록시알킬, 저급 알콕시알킬, C_3-C_7 -사이클로알킬 및 저급 C_3-C_7 -사이클로알킬알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 본 발명에 따른 화학식 I의 바람직한 화합물은 R^1 이 저급 알킬 또는 C_3-C_7 -사이클로알킬인 화합물이고, R^1 이 C_3-C_7 -사이클로알킬인 화합물이 보다 바람직하며, R^1 이 사이클로펜틸인 화합물이 가장 바람직하다. R^1 이 에틸 또는 아이소프로필인 화학식 I의 화합물이 또한 매우 바람직하다.
- <77> m은 0 또는 1의 정수이다. m이 1인 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다. 그러나, m이 0인 화학식 I의 화합물도 또한 본 발명의 바람직한 실시태양이다.
- <78> R^2 가 저급 알킬, C_3-C_7 -알케닐, C_3-C_7 -알키닐, 저급 할로젠알킬, 저급 하이드록시알킬, 저급 알콕시알킬, 비 치환된 C_3-C_7 -사이클로알킬, 또는 페닐에 의해 치환된 C_3-C_7 -사이클로알킬, 저급 C_3-C_7 -사이클로알킬알킬,
- <79> 저급 페닐알킬(여기에서 페닐은 비 치환되거나 또는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 또는 저급 할로젠알킬에 의해 일- 또는 이치환된다),
- <80> 비 치환된 피리딜, 또는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 또는 저급 할로젠알킬에 의해 일- 또는 이치환된 피리딜, 및
- <81> $-NR^3R^4$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나, 또는
- <82> X가 C(0)인 경우,
- <83> R^2 가 또한 저급 알콕시 또는 저급 알콕시알콕시일 수 있는
- <84> 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물이 추가로 바람직하다.
- <85> 상기 그룹 내에서, R^2 가 저급 알킬, C_3-C_7 -사이클로알킬 및 페닐에 의해 치환된 C_3-C_7 -사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화학식 I의 화합물이 바람직하다.
- <86> 더욱 또한, R^2 가 저급 페닐알킬이고, 이때 페닐이 비 치환되거나 또는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 또는 저급 할로젠알킬에 의해 일- 또는 이치환되는 화학식 I의 화합물이 바람직하다.
- <87> R^2 가 그룹 $-NR^3R^4$ 인 본 발명의 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.
- <88> R^2 가 그룹 $-NR^3R^4$ 이고, R^3 이 수소 또는 저급 알킬이고;
- <89> R^4 가 저급 알킬, C_3-C_7 -알케닐, C_3-C_7 -알키닐,
- <90> C_3-C_7 -사이클로알킬,

- <91> 페닐에 의해 치환된 C₃-C₇-사이클로알킬,
- <92> 저급 C₃-C₇-사이클로알킬알킬,
- <93> 비 치환된 페닐, 또는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 또는 저급 할로겐알킬에 의해 일- 또는 이치환된 페닐, 및
- <94> 저급 페닐알킬(여기에서 페닐은 비 치환되거나 또는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 또는 저급 할로겐알킬에 의해 일- 또는 이치환된다)
- <95> 로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; 또는
- <96> R³ 및 R⁴가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 헤테로사이클릭 고리는 비 치환되거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 옥소, 할로젠 및 할로겐알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3 개의 그룹에 의해 치환되거나, 또는 페닐 고리와 축합되고, 상기 페닐 고리는 비 치환되거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 및 할로겐알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3 개의 그룹에 의해 치환되는
- <97> 화학식 I의 화합물이 더욱 바람직하다.
- <98> R³ 및 R⁴가 저급 알킬인 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.
- <99> 화학식 I 화합물의 또 다른 바람직한 그룹은
- <100> R²가 그룹 -NR³R⁴이고, R³이 수소이고, R⁴가 저급 알킬, C₃-C₇-알케닐, C₃-C₇-알키닐,
- <101> C₃-C₇-사이클로알킬,
- <102> 페닐에 의해 치환된 C₃-C₇-사이클로알킬,
- <103> 저급 C₃-C₇-사이클로알킬알킬,
- <104> 비 치환된 페닐 또는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 또는 저급 할로겐알킬에 의해 일- 또는 이치환된 페닐, 및
- <105> 저급 페닐알킬(여기에서 페닐은 비 치환되거나 또는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 또는 저급 할로겐알킬에 의해 일- 또는 이치환된다)
- <106> 로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것이다.
- <107> R³이 수소이고, R⁴가 저급 페닐알킬이며, 이때 페닐이 비 치환되거나 또는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 또는 저급 할로겐알킬에 의해 일- 또는 이치환되는 화합물이 특히 바람직하다.
- <108> 더욱 또한, m이 1이고, R²가 비 치환된 페닐, 또는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 또는 저급 할로겐알킬에 의해 일- 또는 이치환된 페닐인 본 발명의 화학식 I의 화합물이 바람직하다.
- <109> 화학식 I 화합물의 바람직한 그룹은 X가 SO₂인 것이다. 상기는 하기 화학식 IA를 갖는 화합물이다:

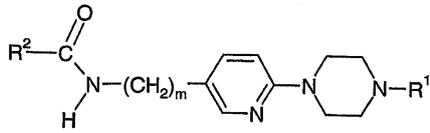
화학식 IA



- <110>
- <111> 상기 식에서,
- <112> R¹, R² 및 m은 앞서 정의한 바와 같다.

<113> 더욱 또한, X가 C(O)인 화학식 I의 화합물이 바람직하다. 상기는 하기 화학식 IB를 갖는 화합물이다:

화학식 IB



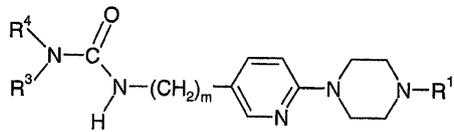
<114>

<115> 상기 식에서,

<116> R¹, R² 및 m은 앞서 정의한 바와 같다.

<117> 상기 그룹 내에서, X가 C(O)이고 R²가 -NR³R⁴인 화합물이 특히 바람직하며, 따라서 이는 하기 화학식 IC의 화합물을 의미한다:

화학식 IC



<118>

<119> 상기 식에서,

<120> R¹, R³, R⁴ 및 m은 앞서 정의한 바와 같다.

<121> 바람직한 화학식 I 화합물의 예는 하기와 같다:

<122> 1-[6-(4-에틸피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-프로필-유레아,

<123> 1-사이클로헥실-3-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,

<124> 1-벤질-3-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,

<125> 1-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-p-톨릴-유레아,

<126> 1-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-((1R,2S)-2-페닐-사이클로프로필)-유레아,

<127> 1-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(3-메톡시-페닐)-유레아,

<128> 1-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(4-플루오로-페닐)-유레아,

<129> 1-사이클로헥실-3-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,

<130> 1-벤질-3-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,

<131> 1-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(4-메틸-벤질)-유레아,

<132> 1-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-((1R,2S)-2-페닐-사이클로프로필)-유레아,

<133> 1-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(4-플루오로-페닐)-유레아,

<134> 1-사이클로헥실-3-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,

<135> 1-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-페닐-유레아,

<136> 1-벤질-3-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,

<137> 1-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-o-톨릴-유레아,

<138> 1-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-m-톨릴-유레아,

<139> 1-(2-클로로-페닐)-3-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,

- <140> 1-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(4-메틸-벤질)-유레아,
- <141> 1-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-((1R,2S)-2-페닐-사이클로프로필)-유레아,
- <142> 1-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(3-메톡시-페닐)-유레아,
- <143> 1-(4-플루오로-페닐)-3-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,
- <144> 1-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-프로필-유레아,
- <145> 1-사이클로헥실-3-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,
- <146> 1-벤질-3-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,
- <147> 1-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-m-톨릴-유레아,
- <148> 1-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-p-톨릴-유레아,
- <149> 1-(2-클로로-페닐)-3-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,
- <150> 1-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(4-메틸-벤질)-유레아,
- <151> 1-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-((1R,2S)-2-페닐-사이클로프로필)-유레아,
- <152> 1-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(3-메톡시-페닐)-유레아,
- <153> 1-(4-플루오로-페닐)-3-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,
- <154> N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-다이메틸아미노설포아미드,
- <155> N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-다이메틸아미노설포아미드,
- <156> N-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-다이메틸아미노설포아미드,
- <157> 사이클로헥산카복실산 [6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
- <158> N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-페닐-아세트아미드,
- <159> N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-(4-플루오로-페닐)-아세트아미드,
- <160> N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-(3-메톡시-페닐)-아세트아미드,
- <161> 2-(3,4-다이메톡시-페닐)-N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아세트아미드,
- <162> [6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카밤산 2-메톡시-에틸 에스터,
- <163> [6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카밤산 아이소부틸 에스터,
- <164> 사이클로프로판카복실산 [6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
- <165> N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-부티르아미드,
- <166> 사이클로부탄카복실산 [6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
- <167> 사이클로헥탄카복실산 [6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
- <168> N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-에틸-부티르아미드,
- <169> 사이클로헥산카복실산 [6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
- <170> 2-클로로-N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-니코틴아미드,
- <171> N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-페닐-아세트아미드,
- <172> N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-(4-플루오로-페닐)-아세트아미드,
- <173> N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-(3-메톡시-페닐)-아세트아미드,
- <174> N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-(3,4-다이메톡시-페닐)-아세트아미드,
- <175> [6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카밤산 에틸 에스터,

- <176> [6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카밤산 2-메톡시-에틸 에스터,
- <177> [6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카밤산 아이소부틸 에스터,
- <178> 사이클로헥산카복실산 [6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
- <179> 2-(3,4-다이메톡시-페닐)-N-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아세트아미드,
- <180> [6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카밤산 에틸 에스터,
- <181> [6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카밤산 아이소부틸 에스터,
- <182> N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-부티르아미드,
- <183> N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-메톡시-벤즈아미드,
- <184> N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-2-페닐-아세트아미드,
- <185> N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-2-(4-플루오로-페닐)-아세트아미드,
- <186> 에탄설펜산 [6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-아미드,
- <187> 프로판-1-설펜산 [6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-아미드,
- <188> N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-다이메틸아미노설펜아미드,
- <189> N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-벤젠설펜아미드,
- <190> N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-C-페닐-메탄설펜아미드,
- <191> C-(4-클로로-페닐)-N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-메탄설펜아미드,
- <192> N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-2-플루오로-벤젠설펜아미드,
- <193> N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-플루오로-벤젠설펜아미드,
- <194> N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-4-플루오로-벤젠설펜아미드,
- <195> 2-클로로-N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-벤젠설펜아미드,
- <196> 4-클로로-N-[6-(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-벤젠설펜아미드,
- <197> 1-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-(4-플루오로-벤질)-유레아,
- <198> N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-메톡시-벤즈아미드,
- <199> N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-2-페닐-아세트아미드,
- <200> N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-2-(4-플루오로-페닐)-아세트아미드,
- <201> 에탄설펜산 [6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-아미드,
- <202> 프로판-1-설펜산 [6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-아미드,
- <203> N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-다이메틸아미노설펜아미드,
- <204> N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-벤젠설펜아미드,
- <205> N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-C-페닐-메탄설펜아미드,
- <206> C-(4-클로로-페닐)-N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-메탄설펜아미드,
- <207> N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-2-플루오로-벤젠설펜아미드,
- <208> N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-플루오로-벤젠설펜아미드,
- <209> N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-4-플루오로-벤젠설펜아미드,
- <210> 2-클로로-N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-벤젠설펜아미드,
- <211> 4-클로로-N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-벤젠설펜아미드,

- <212> 4-메틸-피페리딘-1-카복실산 [6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
- <213> 2,6-다이메틸-피페리딘-1-카복실산 [6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
- <214> 4-트라이플루오로메틸-피페리딘-1-카복실산 [6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
- <215> 1-[6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일카바모일]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스터,
- <216> 옥타하이드로-퀴놀린-1-카복실산 [6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
- <217> 옥타하이드로-아이소퀴놀린-2-카복실산 [6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
- <218> 2-트라이플루오로메틸-피롤리딘-1-카복실산 [6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
- <219> 2-아이소프로필-피롤리딘-1-카복실산 [6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
- <220> 1,3-다이하이드로-아이소인돌-2-카복실산 [6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
- <221> 3-[6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-1-아이소프로필-1-(2-메톡시-에틸)-우레아,
- <222> 아제판-1-카복실산 [6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
- <223> 3-[6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-1-에틸-1-페닐-우레아,
- <224> 3-[6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-1-(4-메톡시-페닐)-1-메틸-우레아,
- <225> 3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 [6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
- <226> 3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 [6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
- <227> 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.
- <228> 본 발명의 특허 바람직한 화학식 I의 화합물은 하기와 같다:
- <229> 1-벤질-3-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-우레아,
- <230> 1-벤질-3-[6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-우레아,
- <231> 1-[6-(4-바이사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(4-메틸-벤질)-우레아,
- <232> 1-벤질-3-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-우레아,
- <233> N-[6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-다이메틸아미노설포나미드,
- <234> N-[6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-(3,4-다이메톡시-페닐)-아세트아미드,
- <235> N-[6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-메톡시-벤즈아미드,
- <236> N-[6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-2-페닐-아세트아미드,
- <237> N-[6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-다이메틸아미노설포나미드,
- <238> N-[6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-C-페닐-메탄설포나미드,
- <239> C-(4-클로로-페닐)-N-[6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-메탄설포나미드,
- <240> 2,6-다이메틸-피페리딘-1-카복실산 [6-(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드,
- <241> 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.
- <242> 더욱 또한, 화학식 I 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염 및 화학식 I 화합물의 약학적으로 허용 가능한 에스터는 개별적으로 본 발명의 바람직한 실시태양을 구성한다.
- <243> 화학식 I의 화합물은 산, 예를 들어 통상적인 약학적으로 허용 가능한 산과의 산 부가염, 예를 들어 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 포스페이트, 아세테이트, 푸마레이트, 말리에이트, 살리실레이트, 설페이트, 피루베이트, 시트레이트, 락테이트, 만델레이트, 타르트레이트, 및 메탄설포네이트를 형성할 수 있다. 하이드로클로라이드 염이 바람직하다. 또한 화학식 I 화합물의 용매화물 및 수화물 및 이들의 염은 본 발명의 일부를 형성한다.

<244> 더욱 또한, 피리딘 고리의 N-원자는 N-옥사이드 그룹으로서 존재할 수 있다. 상기와 같은 화학식 I 화합물의 N-옥사이드도 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

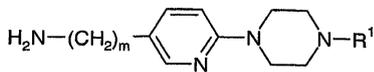
<245> 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있으며 광학적으로 순수한 거울상 이성체, 거울상 이성체들의 혼합물, 예를 들어 라세메이트, 광학적으로 순수한 부분입체이성체, 부분입체이성체들의 혼합물, 부분입체이성체성 라세메이트 또는 부분입체이성체성 라세메이트들의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 상기 광학적으로 활성인 형태를 예를 들어 상기 라세메이트들의 분리, 비대칭 합성 또는 비대칭 크로마토그래피(키랄 흡착제 또는 용리제를 사용하는 크로마토그래피)에 의해 수득할 수 있다. 본 발명은 이들 형태를 모두 포함한다.

<246> 본 발명에서 화학식 I의 화합물을 생체 내에서 모 화합물로 다시 전환될 수 있는 유도체를 제공하도록 작용기에서 유도체화할 수 있음을 알 것이다. 생체 내에서 화학식 I의 모 화합물을 생성시킬 수 있는 생리학적으로 허용 가능하고 대사적으로 불안정한 유도체가 또한 본 발명의 범위 내에 있다.

<247> 본 발명의 추가의 태양은

<248> a) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 설포닐클로라이드 또는 설포모일클로라이드와 반응시켜 화학식 IB의 화합물을 수득하거나:

화학식 II



<249>

<250> 상기 식에서,

<251> R¹ 및 m은 앞서 본 발명에서 정의한 바와 같다

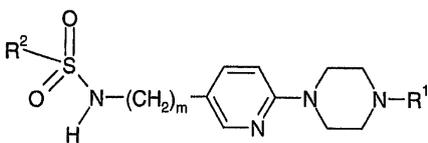
화학식 III

<252> R² - SO₂ - Cl

<253> 상기 식에서,

<254> R²는 앞서 본 발명에서 정의한 바와 같다

<255> 화학식 IA



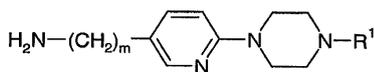
<256>

<257> 상기 식에서,

<258> R¹, R² 및 m은 앞서 본 발명에서 정의한 바와 같다; 또는

<259> b) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 IV의 클로라이드와 반응시켜 화학식 IA의 화합물을 수득하거나:

<260> 화학식 II



<261>

<262> 상기 식에서,

<263> R¹ 및 m은 앞서 본 발명에서 정의한 바와 같다

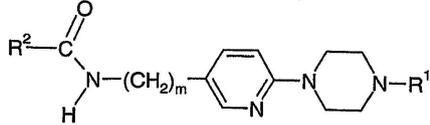
화학식 IV

<264> $R^2 - C(O)Cl$

<265> 상기 식에서,

<266> R^2 는 앞서 본 발명에서 정의한 바와 같다

<267> 화학식 IB



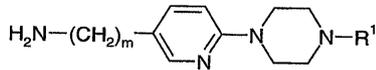
<268>

<269> 상기 식에서,

<270> R^1 , R^2 및 m 은 앞서 본 발명에서 정의한 바와 같다; 또는

<271> c) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 V의 아이소시아네이트와 반응시켜 하기 화학식 IC의 화합물을 수득하고:

<272> 화학식 II



<273>

<274> 상기 식에서,

<275> R^1 및 m 은 앞서 본 발명에서 정의한 바와 같다

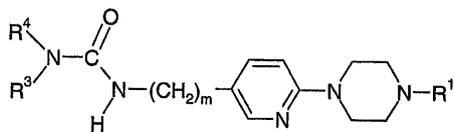
화학식 V

<276> $R^4 - N = C = O$

<277> 상기 식에서,

<278> R^4 는 앞서 본 발명에서 정의한 바와 같다

<279> 화학식 IC



<280>

<281> 상기 식에서,

<282> R^3 은 수소이고, R^1 , R^4 및 m 은 앞서 본 발명에서 정의한 바와 같다;

<283> 경우에 따라 화학식 IA, IB 또는 IC의 화합물을 약학적으로 허용 가능한 염으로 전환시킴

<284> 을 포함하는, 상기 정의한 바와 같은 화학식 I 화합물의 제조 방법이다.

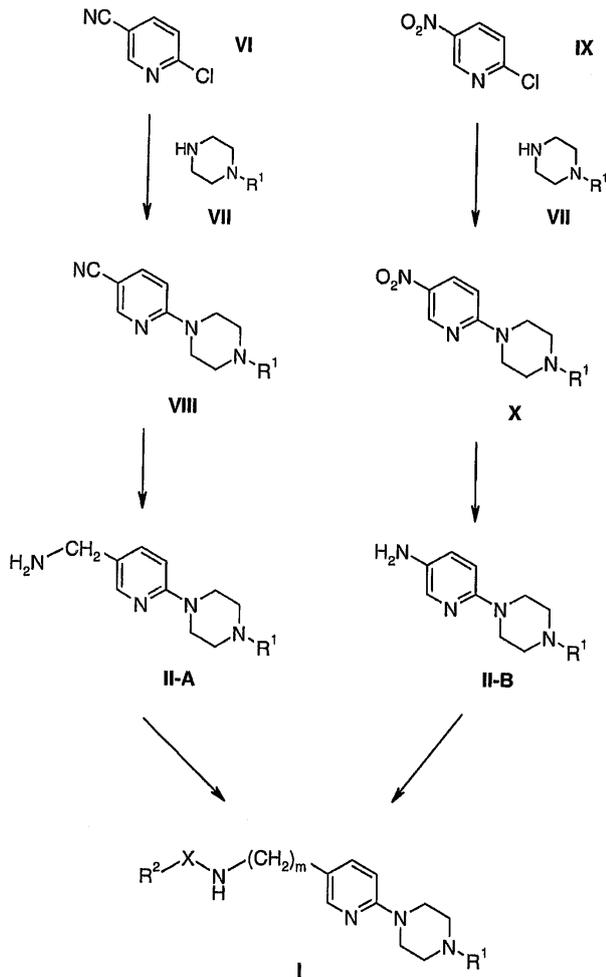
<285> 보다 상세하게는, 화학식 I의 화합물을 하기 제공되는 방법에 의해, 실시예에 제공된 방법에 의해, 또는 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 개별적인 반응 단계들에 적합한 반응 조건들은 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있다. 출발 물질을 상업적으로 입수할 수 있거나 또는 하기에 제공되는 방법과 유사한 방법에 의해, 본문 또는 실시예에 인용된 참고문헌에 개시된 방법에 의해, 또는 당해 분야에 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다.

<286> 본 발명의 화학식 I 화합물의 제조를 연속적이거나 수렴적인 합성 경로로 수행할 수 있다. 본 발명의 합성을 하기 반응식에 나타낸다. 상기 반응 및 생성되는 생성물의 정제를 수행하는데 필요한 기술들은 당해 분야의 숙련가들에게 공지되어 있다. 하기 공정 설명에 사용된 치환체 및 지수들은 달리 나타내지 않는 한 앞서 본 발명에서 제공된 의미를 갖는다.

<287> 화학식 I의 화합물을 하기와 같이 반응식 1에 따라 제조할 수 있다:

<288> a) 클로로 치환된 피리딘 유도체와 피페라진과의 커플링은 문헌에 널리 개시되어 있으며 그 과정은 당해 분야의 숙련자들에게 공지되어 있다(상기와 같은 반응에 영향을 미치는 문헌 개시된 반응 조건들에 대해 예를 들어 하기를 참조하십시오: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY, 1999). 2-클로로-5-시아노피리딘(VI) 또는 2-클로로-5-나이트로피리딘(IX)을 편의상 피페라진 유도체 VII(경우에 따라, 상업적으로 입수할 수 있거나 참고 문헌에 개시된 방법에 의해 또는 당해 분야에 공지된 방법에 의해 입수할 수 있다)와의 반응을 통해 각각의 피리딘 유도체 VIII 또는 X로 전환시킬 수 있다. 상기 반응을 용매의 존재 또는 부재 하에서 및 염기의 존재 또는 부재 하에서 수행할 수 있다. 상기 반응을 물 및/또는 다이메틸폼아미드(DMF)와 같은 용매 중에서 다이아 이소프로필-에틸아민(DIPEA)과 같은 염기의 존재 하에서 수행하는 것이 편리함을 발견하였다. 사용되는 용매의 성질에 대한 특별한 제한은 없으나, 단 상기는 상기 반응 또는 관련된 시약들에 불리한 영향을 미치지 않고 상기 시약을 적어도 어느 정도 용해시킬 수 있어야 한다. 적합한 용매의 예로는 DMF, 다이클로로메탄(DCM), 다이옥산, 테트라하이드로퓨란(THF) 등이 있다. 상기 단계에 사용되는 염기의 성질에 대한 특별한 제한은 없으며, 이러한 유형의 반응에 통상적으로 사용되는 임의의 염기를 본 발명에서도 동등하게 사용할 수 있다. 상기와 같은 염기의 예로는 트라이에틸아민 및 다이아 이소프로필에틸아민 등이 있다. 상기 반응은 광범위한 온도 범위에 걸쳐 일어날 수 있으며, 정확한 반응 온도는 본 발명에 중요하지 않다. 상기 반응을 주변 온도 내지 환류 온도로 가열하여 수행하는 것이 편리함을 발견하였다. 상기 반응에 필요한 시간도 또한 다수의 인자들, 특히 반응 온도 및 시약들의 성질에 따라 광범위하게 변할 수 있다. 대개는 0.5 시간 내지 수일의 기간이면 피리딘 유도체 VIII 또는 X를 수득하기에 충분할 것이다.

반응식 1



<289>

<290> 그러나, 목적하는 피페라진 유도체를 쉽게 입수할 수 없는 경우에, 피리딘 유도체 VIII 또는 X로의 또 다른 경로를 수행할 수 있다. 피페라진(VII; R¹ = H)을 2-클로로-5-시아노피리딘(VI) 또는 2-클로로-5-나이트로피리

딘(IX)과 반응시켜 각각의 피리딘 유도체 VIII 또는 $X(R^1 = H)$ 를 수득한다. 상기 반응을 용매의 존재 또는 부재 하에서 및 염기의 존재 또는 부재 하에서 수행할 수 있다. 상기 반응을 물 및/또는 다이메틸폼아미드(DMF)와 같은 용매 중에서 트라이에틸아민과 같은 염기의 존재 하에서 수행하는 것이 편리함을 발견하였다. 사용되는 용매의 성질에 대한 특별한 제한은 없으나, 단 상기는 상기 반응 또는 관련된 시약들에 불리한 영향을 미치지 않고 상기 시약을 적어도 어느 정도 용해시킬 수 있어야 한다. 적합한 용매의 예로는 DMF, 다이클로로메탄(DCM), 다이옥산, THF 등이 있다. 상기 단계에 사용되는 염기의 성질에 대한 특별한 제한은 없으며, 이러한 유형의 반응에 통상적으로 사용되는 임의의 염기를 본 발명에서도 동등하게 사용할 수 있다. 상기와 같은 염기의 예로는 트라이에틸아민 및 다이아이소프로필에틸아민 등이 있다. 상기 반응은 광범위한 온도 범위에 걸쳐 일어날 수 있으며, 정확한 반응 온도는 본 발명에 중요하지 않다. 상기 반응을 주변 온도 내지 환류 온도로 가열하여 수행하는 것이 편리함을 발견하였다. 상기 반응에 필요한 시간도 또한 다수의 인자들, 특히 반응 온도 및 시약들의 성질에 따라 광범위하게 변할 수 있다. 그러나, 대개는 0.5 시간 내지 수일의 기간이면 피리딘 유도체 VIII 또는 X를 수득하기에 충분할 것이다. 후속적으로, 피리딘 유도체 VIII 또는 $X(R^1 \neq H)$ 를 수득하기 위해서 상기 중간체에 적합한 알데하이드를 사용하는 환원적 아민화 반응 조건 또는 적합한 알킬화 시약을 사용하는 알킬화 반응 조건을 가한다. 상기 두 반응에 대한 반응 조건들은 문헌에 널리 개시되어 있으며 그 과정은 당해 분야의 숙련자들에게 공지되어 있다(상기와 같은 반응에 영향을 미치는 문헌 개시된 반응 조건들에 대해 예를 들어 하기를 참조하십시오: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999).

<291>

b) VIII 또는 X 각각에서 시아노 또는 나이트로 작용기의 환원을 다양한 환원 반응 조건 하에서 수행하여 아미노메틸 피리딘 유도체 IIA(m이 1인 화학식 II의 화합물) 또는 아미노피리딘 유도체 IIB(m이 0인 화학식 II의 화합물)를 수득할 수 있다. 상기 두 반응에 대한 반응 조건들은 문헌에 널리 개시되어 있으며 그 과정은 당해 분야의 숙련자들에게 공지되어 있다(상기와 같은 반응에 영향을 미치는 문헌 개시된 반응 조건들에 대해 예를 들어 하기를 참조하십시오: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). VIII 또는 X를 용매 중에서 산의 존재 또는 부재 하에 라니 니켈 또는 팔라듐/목탄(Pd/C) 상에서 수소화시키는 것이 편리함을 발견하였다. 상기 반응을 메탄올 또는 에틸 아세테이트와 같은 용매 중에서 수행하는 것이 편리함을 발견하였다. 사용되는 용매의 성질에 대한 특별한 제한은 없으나, 단 상기는 상기 반응 또는 관련된 시약들에 불리한 영향을 미치지 않고 상기 시약을 적어도 어느 정도 용해시킬 수 있어야 한다. 적합한 용매의 예로는 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트 등이 있다. 상기 단계에 사용되는 염기의 성질에 대한 특별한 제한은 없으며, 이러한 유형의 반응에 통상적으로 사용되는 임의의 염기를 본 발명에서도 동등하게 사용할 수 있다. 상기와 같은 염기의 예로는 아세트산 또는 HCl 등이 있다. 상기 환원을 수소를 통해 성취할 수 있지만, 상기와 같은 반응에 사용되는 임의의 다른 환원제들도 본 발명에서 동등하게 사용할 수 있다. 정확한 수소 압이나 정확한 반응 시간은 본 발명에 중요하지 않다. 상기 반응은 광범위한 온도 범위 및 광범위한 수소 압에 걸쳐 일어날 수 있다. 상기 반응을 주변 온도 내지 환류 온도로 가열하여 수행하는 것이 편리함을 발견하였다. 상기 반응에 필요한 시간도 또한 다수의 인자들, 특히 반응 온도 및 시약들의 성질에 따라 광범위하게 변할 수 있다. 그러나, 대개는 0.5 시간 내지 수일의 기간이면 피리딘 유도체 IIA(m이 1이다)를 수득하기에 충분할 것이다.

<292>

c) 설펜아미드, 아미드, 카바메이트 및 유레아를 당해 분야에 공지된 방법에 따라 적합한 출발 물질로부터 제조할 수 있다. IIA 또는 IIB 중의 아미노 잔기를 전환시켜 설펜아미드, 아미드, 카바메이트 및 유레아를 수득하는 반응을 문헌에 개시된 방법에 의해 수행할 수 있다. 예를 들어 아민 유도체 II를 전환시켜 화학식 I의 화합물을 수득하는 반응은 II와 적합한 설포닐 클로라이드 또는 설펜모일 클로라이드(화학식 III의 화합물) 또는 산 클로라이드, 클로로포메이트 또는 카보네이트 에스터(앞서 정의한 바와 같은 화학식 IV의 화합물) 또는 아이소시아네이트(화학식 V의 화합물) 각각을 다이클로로메탄과 같은 용매 중에서 염기의 존재 또는 부재 하에 반응시킴으로써 수행한다. 화학식 III, IV 또는 V의 화합물은 공지되어 있거나 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 사용되는 용매의 성질에 대한 특별한 제한은 없으나, 단 상기는 상기 반응 또는 관련된 시약들에 불리한 영향을 미치지 않고 상기 시약을 적어도 어느 정도 용해시킬 수 있어야 한다. 적합한 용매의 예로는 클로로폼, 또는 다이옥산, THF 등이 있다. 상기 단계에 사용되는 염기의 성질에 대한 특별한 제한은 없으며, 이러한 유형의 반응에 통상적으로 사용되는 임의의 염기를 본 발명에서도 동등하게 사용할 수 있다. 상기와 같은 염기의 예로는 트라이에틸아민 및 다이아이소프로필에틸아민 등이 있다. 상기 반응은 광범위한 온도 범위에 걸쳐 일어날 수 있으며, 정확한 반응 온도는 본 발명에 중요하지 않다. 상기 반응을 주변 온도 내지 환류 온도로 가열하여 수행하는 것이 편리함을 발견하였다. 상기 반응에 필요한 시간도 또한 다수의 인자들, 특

히 반응 온도 및 시약들의 성질에 따라 광범위하게 변할 수 있다. 그러나, 대개는 0.5 시간 내지 수일의 기간이면 피리딘 유도체 I를 수득하기에 충분할 것이다. 상기와 같은 반응에 영향을 미치는 문헌 개시된 반응 조건들에 대해 예를 들어 하기를 참조하시오: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999.

- <293> 상술한 바와 같이, 본 발명의 화학식 I 화합물을 H3 수용체의 조절과 관련 있는 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 약제로서 사용할 수 있다. 상기와 같은 질병의 예로는 비만, 대사 증후군(증후군 X), 신경병, 예를 들어 알츠하이머병, 치매, 연령 관련된 기억력 장애, 순환 인지 손상, 인지 결핍, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 간질, 신경병 통증, 염증성 통증, 편두통, 파킨슨병, 다발성 경화증, 발작, 현기증, 정신분열증, 우울증, 중독, 멀미 및 수면 장애, 예를 들어 기면증, 및 다른 질병, 예를 들어 천식, 알러지, 알러지 유발된 기도 반응, 울혈, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 위장 장애가 있다. 비만의 치료 및/또는 예방을 위한 약제로서의 용도가 바람직하다.
- <294> 따라서 본 발명은 또한 상기 정의한 바와 같은 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 보조제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- <295> 더욱이, 본 발명은 치료 활성 물질로서, 특히 H3 수용체의 조절과 관련 있는 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 치료 활성 물질로서 사용하기 위한 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다. 상기와 같은 질병의 예로는 비만, 대사 증후군(증후군 X), 신경병, 예를 들어 알츠하이머병, 치매, 연령 관련된 기억력 장애, 순환 인지 손상, 인지 결핍, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 간질, 신경병 통증, 염증성 통증, 편두통, 파킨슨병, 다발성 경화증, 발작, 현기증, 정신분열증, 우울증, 중독, 멀미 및 수면 장애, 예를 들어 기면증, 및 다른 질병, 예를 들어 천식, 알러지, 알러지 유발된 기도 반응, 울혈, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 위장 장애가 있다.
- <296> 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 H3 수용체의 조절과 관련 있는 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 방법에 관한 것이다. 상기와 같은 질병의 예로는 비만, 대사 증후군(증후군 X), 신경병, 예를 들어 알츠하이머병, 치매, 연령 관련된 기억력 장애, 순환 인지 손상, 인지 결핍, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 간질, 신경병 통증, 염증성 통증, 편두통, 파킨슨병, 다발성 경화증, 발작, 현기증, 정신분열증, 우울증, 중독, 멀미 및 수면 장애, 예를 들어 기면증, 및 다른 질병, 예를 들어 천식, 알러지, 알러지 유발된 기도 반응, 울혈, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 위장 장애가 있다. 상기 비만의 치료 및/또는 예방을 위한 방법이 바람직하다.
- <297> 본 발명은 또한 H3 수용체의 조절과 관련 있는 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 상기 정의한 바와 같은 화학식 I 화합물의 용도에 관한 것이다. 상기와 같은 질병의 예로는 비만, 대사 증후군(증후군 X), 신경병, 예를 들어 알츠하이머병, 치매, 연령 관련된 기억력 장애, 순환 인지 손상, 인지 결핍, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 간질, 신경병 통증, 염증성 통증, 편두통, 파킨슨병, 다발성 경화증, 발작, 현기증, 정신분열증, 우울증, 중독, 멀미 및 수면 장애, 예를 들어 기면증, 및 다른 질병, 예를 들어 천식, 알러지, 알러지 유발된 기도 반응, 울혈, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 위장 장애가 있다. 상기 비만의 치료 및/또는 예방을 위한 상기 정의한 바와 같은 화학식 I 화합물의 용도가 바람직하다.
- <298> 또한, 본 발명은 H3 수용체의 조절과 관련 있는 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 상기 정의한 바와 같은 화학식 I 화합물의 용도에 관한 것이다. 상기와 같은 질병의 예로는 비만, 대사 증후군(증후군 X), 신경병, 예를 들어 알츠하이머병, 치매, 연령 관련된 기억력 장애, 순환 인지 손상, 인지 결핍, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 간질, 신경병 통증, 염증성 통증, 편두통, 파킨슨병, 다발성 경화증, 발작, 현기증, 정신분열증, 우울증, 중독, 멀미 및 수면 장애, 예를 들어 기면증, 및 다른 질병, 예를 들어 천식, 알러지, 알러지 유발된 기도 반응, 울혈, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 위장 장애가 있다. 상기 비만의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 상기 정의한 바와 같은 화학식 I 화합물의 용도가 바람직하다.
- <299> 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 귀중한 약물학적 성질을 갖는다. 구체적으로, 본 발명의 화합물은 양호한 히스타민 3 수용체(H3R) 길항제 및/또는 역 작용물질인 것으로 밝혀졌다.
- <300> 하기의 시험을 화학식 I 화합물의 활성을 측정하기 위해 수행하였다.
- <301> ³H-(R) α-메틸히스타민과의 결합 분석
- <302> 포화 결합 실험을 문헌[Takahashi, K, Tokita, S., Kotani, H.(2003) J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 307, 213-218]에 개시된 바와 같이 제조된 HR3-CHO 멤브레인을 사용하여 수행하였다.
- <303> 적합한 양의 멤브레인(60 내지 80 μg 단백질/웰)을 증가하는 농도의 ³H-(R) α-메틸히스타민 다이-하이드로클로

라이드(0.10 내지 10 nM)와 함께 배양하였다. 비 특이적인 결합을 200 배 과잉의 저온 (R) α-메틸히스타민 다이하이드로브로마이드(500 nM 최종 농도)를 사용하여 측정하였다. 상기 배양을 실온에서 수행하였다(깊은 웰 플레이트에서 3 시간 동안 진탕시킴). 각 웰 중의 최종 부피는 250 μl이었다. 상기 배양에 이어서 GF/B 필터(200 rpm에서 2 시간 동안 진탕하면서 트리스 50 mM 중의 0.5% PEI 100 μl로 예비 침지시킨 것) 상에서 급속히 여과하였다. 상기 여과는 세포-수확기를 사용하여 수행하였으며 이어서 필터 플레이트를 0.5M NaCl을 함유하는 빙냉 세척 완충액으로 5 회 세척하였다. 수확 후, 상기 플레이트를 55 °C에서 60 분간 건조시키고, 이어서 섬광 유체(Microscint 40, 각 웰 중 40 마이크로)를 가하고 상기 필터 상의 방사능의 양을, 실온에서 200 rpm에서 2 시간 동안 상기 플레이트를 진탕시킨 후에 팩카드(Packard) 탐-카운터로 측정하였다.

<304> 결합 완충액: 50 mM 트리스-HCl pH 7.4 및 5 mM MgCl₂ x 6H₂O pH 7.4. 세척 완충액: 50 mM 트리스-HCl pH 7.4 및 5 mM MgCl₂ x 6H₂O 및 0.5 M NaCl pH 7.4.

<305> H3R 역 작용물질의 친화성의 간접적인 측정: 12 개의 증가하는 농도(10 μM 내지 0.3 nM의 범위)의 선택된 화합물들을 항상 인간 HR3-CHO 세포 주의 멤브레인을 사용하여 경쟁 결합 실험에서 시험하였다. 적합한 양의 단백질, 예를 들어 적합하게는 Kd에서 대략 500 cpm 결합의 RAMH를 실온에서 ³H-(R) α-메틸히스타민의 존재 하에 96-웰 플레이트 중의 250 μl 최종 부피로 1 시간 동안 배양하였다(1 nM 최종 농도 = Kd). 비 특이적인 결합을 200 배 과잉의 저온 (R) α-메틸히스타민 다이하이드로브로마이드를 사용하여 측정하였다.

<306> 모든 화합물들을 단일 농도로 중복 시험하였다. 50% 초과 [³H]-RAMH의 억제율 나타낸 화합물들을 일련의 희석 실험으로 다시 시험하여 IC₅₀을 측정하였다. Ki를 쉹-프루소프(Cheng-Prusoff) 식(Cheng, Y, Prusoff, WH(1973) Biochem Pharmacol 22, 3099-3108)을 근거로 IC₅₀으로부터 계산하였다.

<307> 본 발명의 화합물은 약 1 nM 내지 약 1000 nM, 바람직하게는 약 1 nM 내지 약 100 nM, 보다 바람직하게는 약 1 nM 내지 약 30 nM의 범위 내에서 K_i 값을 나타낸다. 하기의 표는 본 발명의 일부 선택된 화합물들에 대해 측정된 값들을 나타낸다.

<308> 하기의 표는 본 발명의 일부 선택된 화합물들에 대해 측정된 값들을 나타낸다.

	Ki(nM)
실시예 3	39
실시예 34	81
실시예 53	40

<309>

<310> 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및 에스터를 약제로서, 예를 들어 경구, 비 경구 또는 국소 투여용 약학 제제의 형태로 사용할 수 있다. 상기를 예를 들어 경구로, 예를 들어 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유화액 또는 현탁액의 형태로, 직장에 의해, 예를 들어 좌약의 형태로, 비 경구로, 예를 들어 주사액 또는 주입액의 형태로, 또는 국소로, 예를 들어 연고, 크림 또는 오일의 형태로 투여할 수 있다.

<311> 상기 약학 제제의 제조를, 상기 개시된 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 적합한 무독성, 불활성의 치료학적으로 상용성인 고체 또는 액체 담체 물질 및 경우에 따라 통상적인 약학 보조제와 함께 생약 투여형으로 만듦으로써 당해 분야의 임의의 숙련자에게 친숙한 방식으로 수행할 수 있다.

<312> 적합한 담체 물질은 무기 담체 물질뿐만 아니라 유기 담체 물질이다. 따라서, 예를 들어 락토오스, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 그의 염을 정제, 코팅된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐용 담체 물질로서 사용할 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 담체 물질은 예를 들어 식물성 오일, 왁스, 지방 및 반 고체 및 액체 폴리올(그러나 활성 성분의 성질에 따라 연질 젤라틴 캡슐의 경우 담체가 필요하지 않다)이다. 용액 및 시럽의 제조에 적합한 담체 물질은 예를 들어 물, 폴리올, 슈크로스, 전화당 등이다. 주사액에 적합한 담체 물질은 예를 들어 물, 알콜, 폴리올, 글리세롤 및 식물성 오일이다. 좌약에 적합한 담체 물질은 예를 들어 천연 또는 경화유, 왁스, 지방 및 반 액체 또는 액체 폴리올이다. 국소 제제에 적합한 담체 물질은 글리세라이드, 반 합성 및 합성 글리세라이드, 수소화된 오일, 액체 왁스, 액체 파라핀, 액체 지방 알콜, 스테롤, 폴리에틸렌 글리콜 및 셀룰로스 유도체이다.

<313> 통상적인 안정제, 보존제, 습윤 및 유화제, 점조도 개선제, 풍미 개선제, 삼투압 변화용 염, 완충 물질, 용해제, 착색제 및 마스킹제 및 산화 방지제를 약학 보조제로서 고려한다.

- <314> 화학식 1 화합물의 투여량은 억제하려는 질병, 환자의 연령 및 개인적인 조건 및 투여 방식에 따라 넓은 한계 내에서 변할 수 있으며, 이는 물론 각각의 특정한 경우의 개별적인 요건에 맞출 것이다. 성인 환자의 경우, 약 1 내지 1000 mg, 특히 약 1 내지 100 mg의 1일 투여량을 고려한다. 상기 투여량에 따라, 1일 용량을 수회 용량 단위로 투여하는 것이 편리하다.
- <315> 상기 약학 제제는 편의상 약 0.1 내지 500 mg, 바람직하게는 0.5 내지 100 mg의 화학식 1의 화합물을 함유한다.
- <316> 하기의 실시예들은 본 발명을 보다 상세히 예시하기 위한 것이다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명의 범위를 어떠한 방식으로든 제한하고자 하지 않는다.

실시예

- <317> 중간체 1
- <318> 1-에틸-4-(5-나이트로-피리딘-2-일)-피페라진
- <319> 물 21 ml 및 DMF 4 ml 중의 2-클로로-5-나이트로-피리딘 2 g(13 밀리몰) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민 0.76 g(6 밀리몰)의 혼합물을 80 °C로 가열하였다. 2 분 동안 N-에틸피페라진 1.73 g(15 밀리몰)을 가하고 상기 혼합물을 추가로 1 시간 동안 80 °C에서 유지시켰다. 황색 침전물을 여과하고 물 4 ml로 3 회 세척하고 진공 하에서 16 시간 동안 건조시켜 황색 결정으로서 표제 화합물 2.48 g(83%)을 수득하였다. (m/e): 237.1(MH⁺; 100%).
- <320> 중간체 2
- <321> 6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민
- <322> 메탄올 25 ml 중의 1-에틸-4-(5-나이트로-피리딘-2-일)-피페라진 2.47 g(10 밀리몰) 및 Pd/C(10%) 0.247 g의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 1 바 수소로 처리하였다. 여과 후에 상기 혼합물을 증발 건조시켜 무색 고체로서 표제 화합물 2.12 g(98%)을 수득하였다. (m/e): 207.3(MH⁺; 100%).
- <323> 중간체 3
- <324> 1-아이소프로필-4-(5-나이트로-피리딘-2-일)-피페라진
- <325> 중간 1의 합성에 대해 개시된 과정에 따라 1-아이소프로필-4-(5-나이트로-피리딘-2-일)-피페라진을 2-클로로-5-나이트로-피리딘 및 N-아이소프로필피페라진으로부터 합성하여 황색 결정으로서 표제 화합물 97%를 수득하였다. (m/e): 251.1(MH⁺; 100%).
- <326> 중간체 4
- <327> 6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민
- <328> 중간 2의 합성에 대해 개시된 과정에 따라 6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민을 수소화를 통해 1-아이소프로필-4-(5-나이트로-피리딘-2-일)-피페라진으로부터 합성하여 표제 화합물을 수득하고 이를 다음 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다. (m/e): 221.1(MH⁺; 100%).
- <329> 중간체 5
- <330> 1-사이클로펜틸-4-(5-나이트로-피리딘-2-일)-피페라진
- <331> 중간 1의 합성에 대해 개시된 과정에 따라 1-사이클로펜틸-4-(5-나이트로-피리딘-2-일)-피페라진을 2-클로로-5-나이트로-피리딘 및 N-사이클로펜틸피페라진으로부터 합성하여 황색 결정으로서 표제 화합물 87%를 수득하였다. (m/e): 277.1(MH⁺; 100%).
- <332> 중간체 6
- <333> 6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민
- <334> 중간체 2의 합성에 대해 개시된 과정에 따라 2-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민을 수소화를 통해 1-사이클로펜틸-4-(5-나이트로-피리딘-2-일)-피페라진으로부터 합성하여 무색 결정으로서 표제 화합물 98%를

수득하였다. (m/e): 247.1(MH⁺; 100%).

<335> 중간체 7

<336> 1-아이소부틸-4-(5-나이트로-피리딘-2-일)-피페라진

<337> THF 140 ml 및 아세트산 3 ml 중의 1-(5-나이트로-피리딘-2-일)-피페라진(상업적으로 입수할 수 있다) 7 g(34 밀리몰), 아이소부티르알데하이드 3.15 g(44 밀리몰), 나트륨 트리스아세톡시보로하이드라이드 10.7 g(50 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 물 50 ml을 가한 후에, THF를 진공 하에서 제거하였다. 잔사를 물 300 ml 및 에틸 아세테이트 400 ml에 용해시키고 2M 수성 Na₂CO₃ 용액을 가하여 알칼리성으로 만들었다. 상기 혼합물을 그 후에 각각 에틸 아세테이트 300 ml로 2 회 추출하였다. 합한 유기 상들을 각각 물 200 ml로 2 회 세척하고, MgSO₄로 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔사를 중간체 9의 합성에서 추가의 정제 없이 사용하였다. (m/e): 265.0(MH⁺; 100%).

<338> 중간체 8

<339> 6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민

<340> 메탄올 30 ml 중의 1-아이소부틸-4-(5-나이트로-피리딘-2-일)-피페라진(중간체 7) 2.48 g 및 Pd/C(10%) 0.8 g의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 1 바 수소로 처리하였다. 여과 후 상기 혼합물을 증발 건조시켜 무색 고체로서 표제 화합물 2.09 g(95%)을 수득하였다. (m/e): 235.0(MH⁺; 100%).

<341> 실시예 1

<342> 1-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-프로필-우레아

<343> DCM 1 ml 중의 6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민 20 mg(0.1 밀리몰), 트라이에틸아민 15 mg(0.15 밀리몰) 및 1-아이소시아네이트-프로판 9.4 mg(0.11 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후에 잔사를 메탄올/아세트나이트릴 1/1 1 ml에 용해시키고 아세트나이트릴/물의 구배(0.05% 트라이에틸아민)로 용출시키는 역상 예비 HPLC 정제를 수행하였다. 상기 합한 생성물 분획들을 증발 건조시켜 표제 화합물 15.5 mg(53%)을 수득하였다. (m/e): 292.3(MH⁺; 100%).

<344> 실시예 1의 합성에 대해 개시한 과정에 따라, 각각 중간체 2, 4, 6 및 8, 및 표 1에 나타난 상업적으로 입수할 수 있는 시약들로부터 추가의 피리딘 유도체들을 합성하였다. 이들 실시예들을 표 1에 편집하였으며 실시예 2 내지 60을 포함한다.

표 1

번호	MW	명칭	출발 물질	MH+ 실측치
2	331.46	1-사이클로헥실-3-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아	6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 2) 및 1-아이소시아네이토-사이클로헥산	332
3	339.44	1-벤질-3-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,	6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 2) 및 아이소시아네이토메틸-벤젠	340.3
4	339.44	1-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-p-톨릴-유레아,	6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 2) 및 1-아이소시아네이토-4-메틸-벤젠	340.3
5	365.48	1-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-((1R,2S)-2-페닐-사이클로프로필)-유레아,	6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 2) 및 ((1R,2S)-2-아이소시아네이토-사이클로프로필)-벤젠	366.3
6	355.44	1-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(3-메톡시-페닐)-유레아,	6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 2) 및 1-아이소시아네이토-3-메톡시-벤젠	355.8
7	343.41	1-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(4-플루오로-페닐)-유레아,	6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 2) 및 1-아이소시아네이토-4-플루오로-벤젠	344.2
8	371.53	1-사이클로헥실-3-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,	6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 6) 및 아이소시아네이토-사이클로헥산	372.3
9	379.51	1-벤질-3-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,	6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 6) 및 아이소시아네이토-메틸벤젠	380.4
10	393.53	1-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(4-메틸-벤질)-유레아,	6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 6) 및 1-아이소시아네이토메틸-4-메틸벤젠	394.2
11	405.55	1-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-((1R,2S)-2-페닐-사이클로프로필)-유레아,	6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 6) 및 ((1R,2S)-2-아이소시아네이토-사이클로프로필)-벤젠	406.5
12	383.47	1-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(4-플루오로-페닐)-유레아,	6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 6) 및 1-아이소시아네이토-4-플루오로벤젠	383.9
13	345.49	1-사이클로헥실-3-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아,	6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 4) 및 아이소시아네이토-사이클로헥산	345.3

14	339.44	1-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-페닐-우레아	6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일 아민(중간체 4) 및 아이소시아네이토-벤젠	340.2
15	353.47	1-벤질-3-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-우레아	6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일 아민(중간체 4) 및 아이소시아네이토메틸-벤젠	354.3
16	353.47	1-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-o-톨릴-우레아	6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일 아민(중간체 4) 및 1-아이소시아네이토-2-메틸-벤젠	353.9
17	353.47	1-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-m-톨릴-우레아	6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일 아민(중간체 4) 및 1-아이소시아네이토-3-메틸-벤젠	354.3
18	373.89	1-(2-클로로-페닐)-3-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-우레아	6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일 아민(중간체 4) 및 1-아이소시아네이토-2-클로로-벤젠	374.2
19	367.5	1-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(4-메틸-벤질)-우레아	6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일 아민(중간체 4) 및 아이소시아네이토메틸-4-메틸-벤젠	368.2
20	379.51	1-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-((1R,2S)-2-페닐-사이클로프로필)-우레아	6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일 아민(중간체 4) 및 ((1R,2S)-2-아이소시아네이토-사이클로프로필)-벤젠	379.9
21	369.47	1-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(3-메톡시-페닐)-우레아	6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일 아민(중간체 4) 및 1-아이소시아네이토-3-메톡시-벤젠	370.3
22	357.43	1-(4-플루오로-페닐)-3-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-우레아	6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일 아민(중간체 4) 및 1-아이소시아네이토-4-플루오로-벤젠	358.2
23	319.45	1-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-프로필-우레아	6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일 아민(중간체 8) 및 1-아이소시아네이토-프로판	327.3
24	359.52	1-사이클로헥실-3-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-우레아	6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일 아민(중간체 8) 및 아이소시아네이토-사이클로헥산	359.9
25	367.5	1-벤질-3-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-우레아	6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일 아민(중간체 8) 및 아이소시아네이토메틸-벤젠	368.2

26	367.5	1-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-m-톨릴-유레아	6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 8) 및 1-아이소시아네이트-3-메틸-벤젠	368.2
27	367.5	1-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-p-톨릴-유레아	6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 8) 및 1-아이소시아네이트-4-메틸-벤젠	368.2
28	387.91	1-(2-클로로-페닐)-3-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아	6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 8) 및 1-아이소시아네이트-2-클로로-벤젠	387.9
29	381.52	1-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(4-메틸-벤질)-유레아	6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 8) 및 아이소시아네이트-4-메틸-벤젠	382
30	393.53	1-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-((1R,2S)-2-페닐-사이클로프로필)-유레아	6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 8) 및 ((1R,2S)-2-아이소시아네이트-사이클로프로필)-벤젠	393.9
31	383.5	1-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(3-메톡시-페닐)-유레아	6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 8) 및 1-아이소시아네이트-3-메톡시-벤젠	384.3
32	371.46	1-(4-플루오로-페닐)-3-[6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-유레아	6-(4-아이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 8) 및 1-아이소시아네이트-4-플루오로-벤젠	371.4
33	313.42	N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-다이메틸아미노설폰아미드	6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 2) 및 다이메틸아미노설폰아미드	
34	353.49	N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-다이메틸아미노설폰아미드	6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 6) 및 다이메틸아미노설폰아미드	
35	327.45	N-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-다이메틸아미노설폰아미드	6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 4) 및 다이메틸아미노설폰아미드	
36	316.45	사이클로헥산카복실산 [6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드	6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 2) 및 사이클로헥산카보닐 클로라이드	317.3
37	324.43	N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-페닐-아세트아미드	6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 2) 및 페닐-아세트 클로라이드	325.4
38	342.42	N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-(4-플루오로-페닐)-아세트아미드	6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 2) 및 (4-플루오로-페닐)-아세트 클로라이드	343.2

<347>

39	354.45	N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-(3-메톡시-페닐)-아세트아미드	6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 2) 및 (3-메톡시-페닐)-아세트클로라이드	355.4
40	384.48	2-(3,4-다이메톡시-페닐)-N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아세트아미드	6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 2) 및 (3,4-다이메톡시-페닐)-아세트클로라이드	385.3
41	308.38	[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카바산 2-메톡시-에틸 에스터	6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 2) 및 2-메톡시-에탄올 카보닐클로라이드	309.4
42	306.41	[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카바산 아이소부틸 에스터	6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 2) 및 카바산 클로라이드 모노 아이소부틸 에스터	307.4
43	314.43	사이클로프로판카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드	6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 6) 및 사이클로프로판카보닐 클로라이드	315.2
44	316.45	N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-부티르아미드	6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 6) 및 부티릴클로라이드	317.3
45	328.46	사이클로부탄카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드	6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 6) 및 사이클로부탄카보닐 클로라이드	329.4
46	342.49	사이클로펜탄카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드	6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 6) 및 사이클로펜탄카보닐 클로라이드	343.4
47	344.5	N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-에틸-부티르아미드	6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 6) 및 2-에틸-부티릴 클로라이드	345.3
48	356.51	사이클로헥산카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드	6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 6) 및 사이클로헥산카보닐 클로라이드	357.3
49	385.9	2-클로로-N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-니코틴아미드	6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 6) 및 2-클로로-니코티노일 클로라이드	386.3

50	364.49	N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-페닐-아세트아미드	6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 6) 및 페닐-아세틸 클로라이드	365.4
51	382.48	N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-(4-플루오로-페닐)-아세트아미드	6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 6) 및 (4-플루오로-페닐)-아세틸 클로라이드	383.3
52	394.52	N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-(3-메톡시-페닐)-아세트아미드	6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 6) 및 (3-메톡시-페닐)-아세틸 클로라이드	395.3
53	424.54	N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-(3,4-다이메톡시-페닐)-아세트아미드	6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 6) 및 (3,4-다이메톡시-페닐)-아세틸 클로라이드	425.3
54	318.42	[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카복산 에틸 에스터	6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 6) 및 카복산 모노에틸 에스터	319.3
55	348.45	[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카복산 2-메톡시-에틸 에스터	6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 6) 및 카복산 모노(2-메톡시에틸)에스터	349.4
56	346.47	[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카복산 아이소부틸 에스터	6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 6) 및 카복산 모노아이소부틸 에스터	347.3
57	330.48	사이클로헥산카복실산 [6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드	6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 4) 및 사이클로헥산카복실 클로라이드	331.3
58	398.51	2-(3,4-다이메톡시-페닐)-N-[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아세트아미드	6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 4) 및 (3,4-다이메톡시-페닐)-아세틸 클로라이드	399.2
59	292.38	[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카복산 에틸 에스터	6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 4) 및 카복산 모노에틸 에스터	293.3
60	320.44	[6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카복산 아이소부틸 에스터	6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일아민(중간체 4) 및 카복산 모노아이소부틸 에스터	321.3

<349>

<350>

중간체 9

<351>

6-(4-에틸-피페라진-1-일)-니코티노나이트릴

<352>

물 20 ml 및 DMF 4 ml 중의 6-클로로니코티노나이트릴(상업적으로 입수할 수 있다) 2 g(14 밀리몰) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민 0.88 g(7 밀리몰)의 혼합물을 80 °C로 가열하였다. 2 분 동안 N-에틸피페라진 1.98 g(17 밀리몰)을 가하고 80 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 1M 수성 Na₂CO₃ 용액 100 ml을 가하고 상기 혼합물을 각각 에틸 아세테이트로 100 ml로 3 회 추출하였다. 합한 유기 상들을 각각 염수 100 ml로 2 회 세척하고 MgSO₄로 건조시켰다. 증발 후 잔사를 에틸 아세테이트/헵탄의 구배로 용출시키면서 알록스(Al₂O₃) 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 약간 황색의 결정으로서 표제 화합물 1.4 g(45%)을 수득하였다. (m/e): 21702(MH⁺; 100%).

<353>

중간체 10

<354>

C-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민

<355>

메탄올 25 ml, 에틸 아세테이트 15 ml 및 수성 암모니아(약 25%) 5 ml 중의 6-(4-에틸-피페라진-1-일)-니코티노나이트릴 2 g(8 밀리몰), 라니 니켈(B113Z, Degussa)의 혼합물을 30 내지 35 °C에서 1 바 수소로 처리하였다. 상기 혼합물을 여과하고 잔사를 각각 에틸 아세테이트 20 ml로 3 회 세척하고 합한 유기상들을 증발 건조시켜 백색 결정으로서 표제 화합물 1.83 g(97%)을 수득하였다. (m/e): 261.1(MH⁺; 100%).

<356>

중간체 11

- <357> 6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-니코티노나이트릴
- <358> 물 5 ml 및 DMF 15 ml 중의 6-클로로니코티노나이트릴(상업적으로 입수할 수 있다) 2 g(14 밀리몰), N-사이클로펜틸피페라진(상업적으로 입수할 수 있다) 2.45 g(16 밀리몰) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민 1.86 g(14 밀리몰)의 혼합물을 90 °C로 24 시간 동안 가열하였다. 1M NaHCO₃ 수용액 250 ml을 첨가한 후에, 상기 혼합물을 각각 에틸 아세테이트 250 ml로 3 회 추출하였다. 합한 유기상들을 각각 염수 150 ml로 2 회 세척하고 건조시키고 증발 건조시켰다. 에틸 아세테이트로부터 재결정시켜 백색 결정 2.83 g의 제 1 배치를 수득하였다. 상기 여액으로부터 추가의 배치를 수득하였으며 총 3.14 g(85%)의 표제 화합물을 백색 결정으로서 수득하였다. (m/e): 257.1(MH⁺; 100%).
- <359> 중간체 12
- <360> C-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민
- <361> 중간체 10의 합성에 대해 개시한 과정에 따라 C-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민을 라니 니켈 상에서 수소화를 통해 6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-니코티노나이트릴로부터 합성하였다. 표제 화합물 1.99 g(98%)을 백색 결정으로서 수득하였다. (m/e): 261.1(MH⁺; 100%).
- <362> 실시예 61
- <363> N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-부티르아미드
- <364> DCM 중의 C-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민 26 mg(0.1 밀리몰), 트라이에틸아민 20 mg(0.2 밀리몰) 및 부티릴 클로라이드 12 mg(0.11 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 증발 후에 아세트나이트릴/DMF를 가하고 상기 혼합물에 대해 아세트나이트릴/물의 구배(0.05% 트라이에틸아민)로 용출시키는 역상 예비 HPLC 정제를 수행하였다. 상기 합한 생성물 분획들을 증발 건조시켜 표제 화합물 20.3 mg(61%)을 수득하였다. (m/e): 331.3.
- <365> 실시예 73의 합성에 대해 개시한 과정에 따라, C-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민 및 C-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민, 및 표 2에 언급된 상업적으로 입수할 수 있는 시약들로부터 추가의 피리딘 유도체들을 합성하였다. 이들 실시예들을 표 2에 나타내며 실시예 62 내지 90을 포함한다.

표 2

번호	MW	명칭	출발 물질	MH+ 실측치
62	394.52	N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-메톡시-벤즈아미드	C-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 12) 및 3-메톡시-벤조일 클로라이드	395.3
63	378.52	N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-2-페닐-아세트아미드	C-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 12) 및 페닐-아세트 클로라이드	379.4
64	396.51	N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-2-(4-플루오로-페닐)-아세트아미드	C-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 12) 및 (4-플루오로-페닐)-아세트 클로라이드	397.4
65	352.5	에탄설폰산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-아미드	C-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 12) 및 에탄설폰 클로라이드	353.3
66	366.53	프로판-1-설폰산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-아미드	C-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 12) 및 프로판설폰 클로라이드	367.2
67	367.52	N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-다이메틸아미노설폰아미드	C-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 12) 및 다이메틸아미노설폰아미드	368.2
68	400.54	N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-벤젠설폰아미드	C-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 12) 및 벤젠설폰 클로라이드	401.5
69	414.57	N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-C-페닐-메탄설폰아미드	C-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 12) 및 페닐-메탄설폰 클로라이드	415.4
70	449.02	C-(4-클로로-페닐)-N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-메탄설폰아미드	C-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 12) 및 4-클로로-페닐-메탄설폰 클로라이드	449.3
71	418.53	N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-2-플루오로-벤젠설폰아미드	C-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 12) 및 2-플루오로-벤젠설폰 클로라이드	419.3

72	418.53	N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-플루오로-벤젠설포나미드	C-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 12) 및 3-플루오로-벤젠설포닐 클로라이드	419.3
73	418.53	N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-4-플루오로-벤젠설포나미드	C-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 12) 및 4-플루오로-벤젠설포닐 클로라이드	419.3
74	434.99	2-클로로-N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-벤젠설포나미드	C-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 12) 및 2-클로로-벤젠설포닐 클로라이드	435.3
75	434.99	4-클로로-N-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-벤젠설포나미드	C-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 12) 및 4-클로로-벤젠설포닐 클로라이드	435.3
76	371.46	1-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-(4-플루오로-벤질)-유레아	C-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 10) 및 1-플루오로-4-아이소시아네이토메틸-벤젠	372.3
77	354.45	N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-메톡시-벤즈아미드	C-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 10) 및 3-메톡시벤조일클로라이드	355.3
78	338.45	N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-2-페닐-아세트아미드	C-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 10) 및 페닐-아세트클로라이드	339.2
79	356.44	N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-2-(4-플루오로-페닐)-아세트아미드	C-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 10) 및 4-플루오로-페닐 아세트 클로라이드	357.3
80	312.44	에탄설포산 [6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-아미드	C-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 10) 및 에탄설포닐클로라이드	313
81	326.46	프로판-1-설포산 [6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-아미드	C-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 10) 및 프로판설포닐 클로라이드	327.3
82	327.45	N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-다이메틸아미노설포나미드	C-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 10) 및 다이메틸아미노설포파모일클로라이드	328.2

83	360.48	N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-벤젠설포나미드	C-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 10) 및 벤젠설포닐 클로라이드	361.3
84	374.51	N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-C-페닐-메탄설포나미드	C-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 10) 및 페닐-메탄설포닐 클로라이드	375.4
85	408.95	C-(4-클로로-페닐)-N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-메탄설포나미드	C-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 10) 및 4-클로로-페닐-메탄설포닐 클로라이드	409.3
86	378.47	N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-2-플루오로-벤젠설포나미드	C-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 10) 및 2-플루오로-벤젠설포닐 클로라이드	379.3
87	378.47	N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-플루오로-벤젠설포나미드	C-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 10) 및 3-플루오로-벤젠설포닐 클로라이드	379.3
88	378.47	N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-4-플루오로-벤젠설포나미드	C-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 10) 및 4-플루오로-벤젠설포닐 클로라이드	379.3
89	394.92	2-클로로-N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-벤젠설포나미드	C-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 10) 및 2-클로로-벤젠설포닐 클로라이드	395.3
90	394.92	4-클로로-N-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일메틸]-벤젠설포나미드	C-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-메틸아민(중간체 10) 및 4-클로로-벤젠설포닐 클로라이드	395.3

<367>

<368>

- <369> 실시예 91
- <370> 4-메틸-피페리딘-1-카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드
- <371> DCM 1 ml 및 DMF 0.1 ml 중의 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-카복산 페닐 에스터(중간체 6 및 페닐클로로포메이트로부터 중간에 형성된 것) 29 mg(0.08 밀리몰) 및 4-메틸-피페리딘(상업적으로 입수할 수 있다) 12 mg(0.12 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 증발 후에 잔사를 메탄올/DMF에 용해시키고 아세토나이트릴/물의 구배(0.05% 트라이에틸아민)로 용출시키면서 역상 예비 HPLC 정제를 수행하였다. 합한 생성물 분획들을 증발 건조시켜 표제 화합물 13.6 mg(46%)을 수득하였다. (m/e): 372.3(MH⁺; 100%).
- <372> 실시예 92
- <373> 2,6-다이메틸-피페리딘-1-카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드
- <374> 실시예 91의 합성에 대해 개시한 과정에 따라 2,6-다이메틸-피페리딘-1-카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드를 중간체 6 및 2,6-다이메틸-피페리딘(상업적으로 입수할 수 있다)으로부터 합성하였다. (m/e): 372.3(MH⁺; 100%).
- <375> 실시예 93
- <376> 4-트라이플루오로메틸-피페리딘-1-카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드
- <377> 실시예 91의 합성에 대해 개시한 과정에 따라 4-트라이플루오로메틸-피페리딘-1-카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드를 중간체 6 및 4-트라이플루오로메틸-피페리딘(상업적으로 입수할 수 있다)으로부터 합성하였다. (m/e): 426.3(MH⁺; 100%).
- <378> 실시예 94
- <379> 1-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일카바모일]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스터
- <380> 실시예 91의 합성에 대해 개시한 과정에 따라 1-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일카바모일]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스터를 중간체 6 및 피페리딘-4-카복실산 에틸 에스터(상업적으로 입수할 수 있다)로부터 합성하였다. (m/e): 430.4(MH⁺; 100%).
- <381> 실시예 95
- <382> 옥타하이드로-퀴놀린-1-카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드
- <383> 실시예 91의 합성에 대해 개시한 과정에 따라 옥타하이드로-퀴놀린-1-카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드를 중간체 6 및 2,6-다이메틸-피페리딘(상업적으로 입수할 수 있다)로부터 합성하였다. (m/e): 412.5(MH⁺; 100%).
- <384> 실시예 96
- <385> 옥타하이드로-아이소퀴놀린-2-카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드
- <386> 실시예 91의 합성에 대해 개시한 과정에 따라 옥타하이드로-아이소퀴놀린-2-카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드를 중간체 6 및 옥타하이드로-아이소퀴놀린(상업적으로 입수할 수 있다)으로부터 합성하였다. (m/e): 412.5(MH⁺; 100%).
- <387> 실시예 97
- <388> 2-트라이플루오로메틸-피롤리딘-1-카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드
- <389> 실시예 91의 합성에 대해 개시한 과정에 따라 2-트라이플루오로메틸-피롤리딘-1-카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드를 중간체 6 및 2-트라이플루오로메틸-피롤리딘(상업적으로 입수할 수 있다)으로부터 합성하였다. (m/e): 412.4(MH⁺; 100%).
- <390> 실시예 98
- <391> 2-아이소프로필-피롤리딘-1-카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드

- <392> 실시예 91의 합성에 대해 개시한 과정에 따라 2-아이소프로필-피롤리딘-1-카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드를 중간체 6 및 2-아이소프로필-피롤리딘(상업적으로 입수할 수 있다)으로부터 합성하였다. (m/e): 386.3(MH⁺; 100%).
- <393> 실시예 99
- <394> 1,3-다이하이드로-아이소인돌-2-카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드
- <395> 실시예 91의 합성에 대해 개시한 과정에 따라 1,3-다이하이드로-아이소인돌-2-카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드를 중간체 6 및 1,3-다이하이드로-아이소인돌(상업적으로 입수할 수 있다)로부터 합성하였다. (m/e): 392.2(MH⁺; 100%).
- <396> 실시예 100
- <397> 3-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-1-아이소프로필-1-(2-메톡시-에틸)-유레아
- <398> 실시예 91의 합성에 대해 개시한 과정에 따라 3-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-1-아이소프로필-1-(2-메톡시-에틸)-유레아를 중간체 6 및 아이소프로필-2-메톡시에틸-아민(상업적으로 입수할 수 있다)으로부터 합성하였다. (m/e): 390.4(MH⁺; 100%).
- <399> 실시예 101
- <400> 아제판-1-카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드
- <401> 실시예 91의 합성에 대해 개시한 과정에 따라 아제판-1-카복실산 [6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드를 중간체 6 및 아제핀(상업적으로 입수할 수 있다)으로부터 합성하였다. (m/e): 372.3(MH⁺; 100%).
- <402> 실시예 102
- <403> 3-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-1-에틸-1-페닐-유레아
- <404> 실시예 91의 합성에 대해 개시한 과정에 따라 3-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-1-에틸-1-페닐-유레아를 중간체 6 및 에틸페닐아민(상업적으로 입수할 수 있다)으로부터 합성하였다. (m/e): 394.4(MH⁺; 100%).
- <405> 실시예 103
- <406> 3-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-1-(4-메톡시-페닐)-1-메틸-유레아
- <407> 실시예 91의 합성에 대해 개시한 과정에 따라 3-[6-(4-사이클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-1-(4-메톡시-페닐)-1-메틸-유레아를 중간체 6 및 (4-메톡시-페닐)-메틸-아민(상업적으로 입수할 수 있다)으로부터 합성하였다. (m/e): 410.4(MH⁺; 100%).
- <408> 실시예 104
- <409> 3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 [6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드
- <410> 실시예 91의 합성에 대해 개시한 과정에 따라 3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 [6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드를 중간체 6 및 3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린(상업적으로 입수할 수 있다)으로부터 합성하였다. (m/e): 366.3(MH⁺; 100%).
- <411> 실시예 105
- <412> 3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 [6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드
- <413> 실시예 91의 합성에 대해 개시한 과정에 따라 3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 [6-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드를 중간체 4 및 3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린(상업적으로 입수할 수 있다)로부터 합성하였다. (m/e): 380.3(MH⁺; 100%).

<414> 실시예 A

<415> 하기의 성분들을 함유하는 필름 코팅된 정제를 통상적인 방식으로 제조할 수 있다.

성분	정제 당(mg)	
알맹이:		
화학식 I의 화합물	10.0	200.0
미정질 셀룰로스	23.5	43.5
수화 락토오스	60.0	70.0
포비돈 K30	12.5	15.0
나트륨 전분 글리콜레이트	12.5	17.0
마그네슘 스테아레이트	1.5	4.5
(알맹이 중량)	120.0	350.0
필름 외피:		
하이드록시프로필 메틸 셀룰로스	3.5	7.0
폴리에틸렌 글리콜 6000	0.8	1.6
활석	1.3	2.6
산화 철(황색)	0.8	1.6
이산화 티탄	0.8	1.6

<416>

<417> 활성 성분을 체질하고 미정질 셀룰로스와 혼합하며 상기 혼합물을 수중 폴리비닐피롤리돈 용액과 함께 과립화한다. 상기 과립을 나트륨 전분 글리콜레이트 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합하고 압착시켜 각각 120 또는 350 mg의 알맹이를 수득한다. 상기 알맹이를 상기 언급한 필름 외피의 수용액/현탁액으로 칠한다.

<418> 실시예 B

<419> 하기의 성분들을 함유하는 캡슐을 통상적인 방식으로 제조할 수 있다:

성분	캡슐 당(mg)
화학식 I의 화합물	25.0
락토오스	150.0
옥수수 전분	20.0
활석	5.0

<420>

<421> 상기 성분들을 체질하고 혼합하고 크기 2의 캡슐에 충전한다.

<422> 실시예 C

<423> 주사액은 하기의 조성을 가질 수 있다:

화학식 I의 화합물	3.0 mg
젤라틴	150.0 mg
폐놀	4.7 mg
탄산 나트륨	최종 pH 7을 얻기 위한 양
주사액용 수	1.0 ml이 되도록 하는 양

<424>

<425> 실시예 D

<426> 하기의 성분들을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 통상적인 방식으로 제조할 수 있다:

캡슐 내용물	
화학식 I의 화합물	5.0 mg
황색 왁스	8.0 mg
수소화된 대두 오일	8.0 mg
부분 수소화된 식물성 오일	34.0 mg
대두 오일	110.0 mg
캡슐 내용물의 중량	165.0 mg
젤라틴 캡슐	
젤라틴	75.0 mg
글리세롤 85%	32.0 mg
카리온(Karion) 83	8.0 mg(건조 물질)
이산화 티탄	0.4 mg
황색 산화 철	1.1 mg

<427>

<428> 상기 활성 성분을 다른 성분들의 가온 용융물에 용해시키고 상기 혼합물을 적합한 크기의 연질 젤라틴 캡슐에 충전시킨다. 상기 충전된 연질 젤라틴 캡슐을 통상적인 과정에 따라 처리한다.

<429> 실시예 E

<430> 하기의 성분들을 함유하는 향낭을 통상적인 방식으로 제조할 수 있다:

화학식 I의 화합물	50.0 mg
락토오스, 미세 분말	1015.0 mg
미정질 셀룰로스(AVICEL PH 102)	1400.0 mg
나트륨 카복시메틸 셀룰로스	14.0 mg
폴리비닐피롤리돈 K30	10.0 mg
마그네슘 스테아레이트	10.0 mg
풍미 첨가제	1.0 mg

<431>

<432> 상기 활성 성분을 락토오스, 미정질 셀룰로스 및 나트륨 카복시메틸 셀룰로스와 혼합하고 수중 폴리비닐피롤리돈의 혼합물과 과립화한다. 상기 과립을 마그네슘 스테아레이트 및 풍미 첨가제와 혼합하고 향낭에 충전한다.