



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년04월04일
(11) 등록번호 10-0819381
(24) 등록일자 2008년03월28일

(51) Int. Cl.
C07D 401/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-7001878
(22) 출원일자 2003년02월08일
심사청구일자 2006년08월04일
번역문제출일자 2003년02월08일

(65) 공개번호 10-2003-0038692
(43) 공개일자 2003년05월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2001/024655
국제출원일자 2001년08월06일
(87) 국제공개번호 WO 2002/12214
국제공개일자 2002년02월14일

(30) 우선권주장
60/223,768 2000년08월08일 미국(US)
09/922,631 2001년08월06일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌
EP 0982300 A
EP 0978512 A

(73) 특허권자
오르트-맥네일 파마슈티칼, 인코퍼레이티드
미합중국 뉴저지 08869-0602 라리탄 피.오. 박스 300 유. 에스. 루트 #202

(72) 발명자
아포다카리처드
미국캘리포니아92108샌디에고#2216스테이션빌리지 레인8248
카루터스니콜라스아이.
미국캘리포니아92064포웨이실버하이츠로드14370
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
이은선, 최규팔

전체 청구항 수 : 총 64 항

심사관 : 유준석

(54) 비-이미다졸 아릴옥시알킬아민

(57) 요약

일반식 (I)의 치환된 아릴옥시알킬아민, 이를 함유하는 조성물 및 히스타민-매개 증상을 치료하기 위해 이를 제조하고 사용하는 방법.

(72) 발명자

드보락커트에이.

미국캘리포니아92126샌디에고앤젤레노로드7657

루돌프데일에이.

미국캘리포니아92126샌디에고#11205

힐러리드라이브9350

샤찬드라바단알.

미국캘리포니아92129샌디에고달하우시에로드14213

시아오웨이

미국캘리포니아92130샌디에고카멜스프링웨이4043

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리즈, 캐나다, 스위스, 중국, 콜롬비아, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에쿠아도르, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

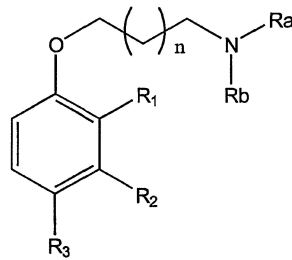
EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 터키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 적도 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고

특허청구의 범위

청구항 1

일반식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 또는 아마이드:



상기 식에서,

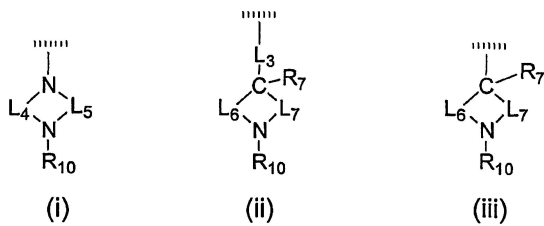
R_a 및 R_b는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₃₋₈ 알케닐, C₃₋₈ 사이클로알킬, (C₃₋₈ 사이클로알킬)C₁₋₆ 알킬이거나, 이들이 결합된 질소와 함께 N, O, SO, SO₂, (C=O) 및 S로 구성된 그룹으로부터 선택된 3 개 이하의 추가의 헤테로원자를 포함하는 4-7 원 헤테로사이클릴을 형성하며;

n은 0-4이고;

R₁, R₂ 및 R₃ 중 하나는 G이며, 나머지 2 개는 수소 또는 할로이고;

G는 하기한 그룹 중 하나로부터 선택된 질소-함유 그룹이며:

-OL₁Q, -L₂Q, -N(L₁Q)R₅, -L₃C(L₁Q)R₆R₇, -C(L₁Q)R₆R₇,



여기에서,

L₁은 C₂₋₆ 알킬렌, C₃₋₈ 사이클로알킬렌, C₄₋₆ 알케닐렌, C₄₋₆ 알키닐렌, C₂₋₅ 알카노일, (페닐)C₁₋₆ 알킬렌, (나프틸)C₁₋₆ 알킬렌, (C₂₋₅ 헤테로아릴)C₁₋₆ 알킬렌, (페녹시)C₁₋₆ 알킬렌, 또는 (C₂₋₅ 헤테로아릴옥시)C₁₋₆ 알킬렌이며;

L₂는 C₁₋₆ 알킬렌, C₃₋₈ 사이클로알킬렌, C₃₋₆ 알케닐렌, C₃₋₆ 알키닐렌, C₂₋₅ 알카노일, (페닐)C₁₋₆ 알킬렌, (나프틸)C₁₋₆ 알킬렌, (C₁₋₅ 헤테로아릴)C₁₋₆ 알킬렌, (페녹시)C₁₋₆ 알킬렌, (C₁₋₅ 헤테로아릴옥시)C₁₋₆ 알킬렌, 또는 (C₁₋₅ 헤테로아릴티오)C₁₋₆ 알킬렌이고;

L₃는 C₁₋₆ 알킬렌, C₂₋₆ 알케닐렌, C₂₋₆ 알키닐렌, C₂₋₅ 알카노일, (페닐)C₁₋₆ 알킬렌, 페닐, 나프틸, (나프틸)C₁₋₆ 알킬렌, (C₁₋₅ 헤테로아릴)C₁₋₆ 알킬렌, (페녹시)C₁₋₆ 알킬렌, (C₁₋₅ 헤테로아릴옥시)C₁₋₆ 알킬렌, 또는 C₂₋₅ 헤테로아릴이며;

L₄는 C₁₋₅ 알킬렌이고;

L₅는 C₁₋₅ 알킬렌이며;

L₆는 C₁₋₅ 알킬렌이고;

L₇은 C₁₋₅ 알킬렌이거나 존재하지 않으며;

Q는 $-NR_8R_9$ 또는 적어도 하나의 질소 원자를 함유하는 비방향족 C_{2-15} 헤테로사이클릴 환 시스템이고;

R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, $(C_{3-7}$ 사이클로알킬) C_{1-6} 알킬렌, C_{2-15} 헤테로사이클릴 및 $(C_{2-7}$ 헤테로사이클릴) C_{1-6} 알킬렌으로부터 선택되며;

R_7 은 H, 하이드록실, 할로, C_{2-6} 알콕시이거나, 탄소 결합 L_6 및 L_7 (또는 R_6 에 결합됨)이 이중 결합에 관여하는 경우 존재하지 않으며;

R_8 및 R_9 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, C_{3-8} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, $(C_{3-7}$ 사이클로알킬) C_{1-6} 알킬렌, C_{2-15} 헤테로사이클릴, 페닐, $(C_{2-15}$ 헤테로사이클릴) C_{1-6} 알킬렌 및 (페닐) C_{1-6} 알킬렌으로부터 선택되고;

R_{10} 은 H, C_{1-8} 알킬, C_{3-8} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, $(C_{3-7}$ 사이클로알킬) C_{1-6} 알킬렌, $(C_{2-15}$ 헤테로사이클릴) C_{1-6} 알킬렌 또는 (페닐) C_{1-6} 알킬렌이며;

상기한 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 알키닐, 알키닐렌, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬 및 아릴 그룹은 각각 독립적이고 할로, 아미노, 니트로, 하이드록실 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환체에 의해 치환되거나 비치환되고;

Q의 치환체는 카복스아미드, C_{2-6} 알킬, C_{1-8} 헤테로사이클릴, $N(C_{1-6}$ 알킬)(C_{1-8} 헤테로사이클릴), $NH(C_{1-8}$ 헤테로사이클릴), $(C_{1-8}$ 헤테로사이클릴) C_{1-3} 알킬렌, $O(C_{1-8}$ 헤테로사이클릴), C_{1-6} 알콕시, (페닐) C_{3-6} 사이클로알킬-O-, 페닐, (페닐) C_{1-3} 알킬렌, $N(C_{1-6}$ 알킬)[(페닐) C_{1-3} 알킬렌] 및 (페닐) C_{1-3} 알킬렌-O-로부터 추가로 선택될 수 있으며, 여기서 상기한 헤테로사이클릴, 페닐 및 알킬 그룹은 할로젠, 니트로, 시아노 및 C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환체에 의해 치환되거나 비치환되며,

상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 N, O, SO, SO_2 , (C=O) 및 S로 구성된 그룹으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유한다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, NR_aR_b 가 피페리딜, 메틸피페리딜, 디메틸아미노, 피롤리디닐, 디에틸아미노, 메틸에틸아미노, 에틸프로필아미노 또는 디프로필아미노를 형성하는 화합물.

청구항 3

제 2 항에 있어서, NR_aR_b 가 함께 피페리딜, 피롤리디닐 또는 디에틸아미노를 형성하는 화합물.

청구항 4

제 3 항에 있어서, NR_aR_b 가 함께 피페리딜 또는 피롤리디닐을 형성하는 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, R_2 및 R_3 중 하나가 G인 화합물.

청구항 6

제 5 항에 있어서, R_2 가 G인 화합물.

청구항 7

제 5 항에 있어서, R_3 이 G인 화합물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, n이 1 내지 4 인(1 및 4도 포함함) 화합물.

청구항 9

제 8 항에 있어서, n이 1인 화합물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, L₁이 C₂₋₃ 알킬렌인 화합물.

청구항 11

제 1 항에 있어서, L₂가 C₁₋₆ 알킬렌, (C₁₋₅ 헤테로아릴)C₁₋₆ 알킬렌 또는 -페닐-C₁₋₆ 알킬렌인 화합물.

청구항 12

제 11 항에 있어서, L₂가 메틸렌인 화합물.

청구항 13

제 1 항에 있어서, L₃가 에틸렌, 비닐렌, 에틸렌 및 페닐렌인 화합물.

청구항 14

제 1 항에 있어서, Q가 비방향족 질소-함유 C₂₋₅ 헤테로사이클릴인 화합물.

청구항 15

제 14 항에 있어서, Q가 피페리딜, N-(C₁₋₆ 알킬)피페라지닐, 피페라지닐, 피롤리닐, 피롤리디닐 및 모르폴리닐로부터 선택된 화합물.

청구항 16

제 14 항에 있어서, Q가 하이드록실, 카복스아미드, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₈ 헤테로사이클릴, N(C₁₋₆ 알킬)(C₁₋₈ 헤테로사이클릴), NH(C₁₋₈ 헤테로사이클릴), (C₁₋₈ 헤테로사이클릴)C₁₋₃ 알킬렌, C₁₋₈ 헤테로사이클릴-O-, C₁₋₆ 알콕시, (C₃₋₆ 사이클로알킬)-O-, 페닐, (페닐)C₁₋₃ 알킬렌, N(C₁₋₆ 알킬)[(페닐)C₁₋₃ 알킬렌] 및 (페닐)C₁₋₃ 알킬렌-O-로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환체에 의해 치환되거나 비치환된 N-모르폴리닐 또는 N-피페리디닐이고, 여기서 상기 헤테로사이클릴, 페닐 및 알킬 그룹이 할로겐, 니트로, 시아노 및 C₁₋₃ 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환체에 의해 치환되거나 비치환된 화합물.

청구항 17

제 16 항에 있어서, Q가 피리딜, 피리미딜, 푸릴, 티오푸릴, 이미다졸릴, (이미다졸릴)C₁₋₆ 알킬렌, 옥사졸릴, 티아졸릴, 2,3-디하이드로-인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 2-옥소벤즈이미다졸릴, (테트라졸릴)C₁₋₆ 알킬렌, 테트라졸릴, (트리아졸릴)C₁₋₆ 알킬렌, 트리아졸릴, (피롤릴)C₁₋₆ 알킬렌 및 피롤릴로부터 선택된 C₁₋₆ 헤테로사이클릴 그룹을 포함하는 치환체에 의해 치환된 화합물.

청구항 18

제 17 항에 있어서, Q가 치환되거나 비치환된 N-모르폴리닐인 화합물.

청구항 19

제 1 항에 있어서, Q가, R₈ 또는 R₉이 각각 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, C₃₋₈ 알케닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, (C₃₋₇ 사이클로알킬)C₁₋₆ 알킬렌, C₂₋₅ 헤테로사이클릴, 페닐, (C₂₋₅ 헤테로사이클릴)C₁₋₆ 알킬렌 및 (페닐)C₁₋₆ 알킬렌으로부터 독립적으로 선택된 NR₈R₉인 화합물.

청구항 20

제 19 항에 있어서, R₈ 및 R₉ 중 하나가 수소인 화합물.

청구항 21

제 20 항에 있어서, R₈이 H이고, R₉가 할로, 니트로, 시아노 및 C₁₋₃ 알킬로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환체에 의해 치환되거나 비치환된 방향족 C₁₋₈ 헤테로사이클릴 또는 페닐인 화합물.

청구항 22

제 21 항에 있어서, R₉가 페닐, 피리딜, 피리미딜, 푸릴, 티오푸릴, 이미다졸릴, (이미다졸릴)_{C₁₋₆} 알킬렌, 옥사졸릴, 티아졸릴, 2,3-디하이드로-인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 2-옥소벤즈이미다졸릴, (테트라졸릴)_{C₁₋₆} 알킬렌, 테트라졸릴, (트리아졸릴)_{C₁₋₆} 알킬렌, 트리아졸릴, (피롤릴)_{C₁₋₆} 알킬렌 및 피롤릴인 화합물.

청구항 23

제 20 항에 있어서, NR_aR_b가 함께 피페리딜, 메틸피페리딜, 디메틸아미노, 피롤리디닐, 디에틸아미노, 메틸에틸아미노, 에틸프로필아미노 또는 디프로필아미노를 형성하는 화합물.

청구항 24

제 22 항에 있어서, NR_aR_b가 함께 피페리딜, 피롤리디닐 또는 디에틸아미노를 형성하는 화합물.

청구항 25

제 20 항에 있어서, n이 1인 화합물.

청구항 26

제 1 항에 있어서 G가 하기 (4) 내지 (7)로부터 선택되는 화합물:

- (4) L₄ 및 L₅가 독립적으로 C₂₋₃ 알킬렌으로부터 선택된 일반식 (i),
- (5) L₆가 C₂₋₃ 알킬렌이고 L₇이 C₂₋₃ 알킬렌이거나 존재하지 않는 일반식 (iii);
- (6) L₂가 C₁₋₆ 알킬렌, 페닐 C₁₋₄ 알킬렌 또는 (방향족 C₁₋₅ 헤테로사이클릴)_{C₁₋₄} 알킬렌인 L₂Q, 및
- (7) L₁이 C₂₋₃ 알킬렌인 OL₁Q.

청구항 27

제 26 항에 있어서, G가 하기 (8) 내지 (10)으로부터 선택되는 화합물:

- (8) L₄ 및 L₅가 각각 C₂ 알킬렌인 일반식 (i),
- (9) L₆ 및 L₇이 각각 C₂ 알킬렌인 일반식 (iii),
- (10) L₂가 메틸렌인 L₂Q.

청구항 28

제 27 항에 있어서, G가 L₂Q인 화합물.

청구항 29

제 26 항에 있어서, R₁₀이 H, 측쇄 C₃₋₆ 알킬 또는 벤질인 화합물.

청구항 30

제 29 항에 있어서, R₁₀이 이소프로필 또는 벤질인 화합물.

청구항 31

제 26 항에 있어서, Q가 비방향족 C₂₋₅ 헤테로사이클릭인 화합물.

청구항 32

제 31 항에 있어서, Q가 피페리딘, N-(C₁₋₆ 알킬)피페라지닐, 피페라지닐, 피롤리닐, 피롤리디닐 및 모르폴리닐로부터 선택되는 화합물.

청구항 33

제 27 항에 있어서, Q가 비방향족 C₂₋₅ 헤테로사이클릭인 화합물.

청구항 34

제 33 항에 있어서, Q가 피페리딘, N-(C₁₋₆ 알킬)피페라지닐, 피페라지닐, 피롤리닐, 피롤리디닐 및 모르폴리닐로부터 선택되는 화합물.

청구항 35

삭제

청구항 36

제 28 항에 있어서, NR_aR_b가 함께 피페리딘, 피롤리디닐 또는 디에틸아미노를 형성하는 화합물.

청구항 37

제 26 항에 있어서, n이 1인 화합물.

청구항 38

제 25 항에 있어서, R₇이 하이드록실 또는 할로이거나, L₆ 및 L₇ 중 하나가 R₆ 및 R₇이 부착된 탄소원자에 이중 결합을 제공하는 경우 존재하지 않는 화합물.

청구항 39

제 19 항에 있어서, 메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-(2-피리딘-2-일-에틸)-아민, 벤질-메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 에틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피리딘-4-일메틸-아민, [2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 메틸-벤에틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 디메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 디메틸-(2-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페녹시]-에틸)-아민, 메틸-벤에틸-[3-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민 및 디벤질-(3-{2-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피롤-1-일}-프로필)-아민으로부터 선택되는 화합물.

청구항 40

제 19 항에 있어서, 인단-1-일-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 사이클로헥실-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 사이클로프로필-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 피리딘-2-일-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, [4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피리딘-2-일-아민, 페닐-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, [3-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피리딘-2-일-아민, (4-클로로-페닐)-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민 및 (4-클로로-페닐)-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민으로부터 선택되는 화합물.

청구항 41

제 1 항에 있어서, 4-[3-(3-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-모르폴린, 1-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-피페리딘, 벤질-메틸-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-아민, 1-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-데카듀테리오-피페리딘, 1-(3-{4-[5-(3-피페리딘-1-일-프로필설페닐)-테트라졸-1-일]-페녹시}-프로필)-피페리딘, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-올, 4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-모르폴린, 2-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린, {1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-피리딘-2-일-아민, 1-벤질-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진, 인단-1-일-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 사이클로헥실-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 사이클로프로필-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 8-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-1,4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데칸, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 아마이드, 메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-(2-피리딘-2-일-에틸)-아민, 벤질-메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 4-페닐-1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-올, 1-페닐-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진, 메틸-벤에틸-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-아민, 2-메틸-1-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-피페리딘, 메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, {1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]피페리딘-4-일}-피리딘-2-일-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-아민, 2-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-에탄올, 1-[3-(4-피롤리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-피페리딘, 1-{3-[4-(4-벤질리덴-피페리딘-1-일메틸)-페녹시]-프로필}-피페리딘, 에틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피리딘-4-일메틸-아민, 1-{3-[4-(4-벤질-피페리딘-1-일메틸)-페녹시]-프로필}-피페리딘, 2-(4-클로로-페닐)-5-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄, 1-[3-(2'-피페리딘-1-일메틸-비페닐-4-일옥시)-프로필]-피페리딘, 1-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-1,3-디하이드로-벤조이미다졸-2-온, 1-(3-{4-[1-(3-피페리딘-1-일-프로필)-1H-피롤-2-일]-페녹시}-프로필)-피페리딘로부터 선택되는 화합물.

청구항 42

제 1 항에 있어서, 1-(3-페닐-알릴)-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진, [2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 메틸-벤에틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 1-{3-[3-(4-벤질리덴-피페리딘-1-일메틸)-페녹시]-프로필}-피페리딘, 4-(4-클로로-페닐)-1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-올, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-4-(3-페닐-프로필)-피페리딘, 디메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 1-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-1H-벤조이미다졸, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-[2,3']비피리디닐, 1-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-2,3-디하이드로-1H-인돌, 1-이소프로필-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아자사이클로트리데칸, 1-메틸-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진, 5-브로모-1-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-2,3-디하이드로-1H-인돌, 메틸-벤에틸-[3-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 2-{1-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-피페리딘-2-일}-에탄올, 4-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-모르폴린, 2-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-벤질]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린, 피리딘-2-일-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린, [4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피리딘-2-일-아민, 1-[2-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-에틸]-피페리딘, 디벤질-(3-{2-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피롤-1-일}-프로필)-아민, 디메틸-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-아민, 페닐-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, [3-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피리딘-2-일-아민, 5-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-2-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피리미딘, (4-클로로-페닐)-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 1-메틸-4-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-피페라진, 1-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-벤질]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린 및 (4-클로로-페닐)-[3-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민 으로부터 선택되는 화합물.

청구항 43

제 1 항에 있어서, 4-[3-(3-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-모르폴린, 1-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-피페리딘, 벤질-메틸-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-아민, 1-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-데카듀테리오-피페리딘, 1-(3-{4-[5-(3-피페리딘-1-일-프로필설페닐)-테트라졸-1-

일]-페녹시}-프로필)-피페리딘, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-올, 4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-모르폴린, 2-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린, {1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-피리딘-2-일-아민, 1-벤질-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진, 인단-1-일-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 사이클로헥실-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 사이클로프로필-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 8-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-1,4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데칸, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 아마이드, 메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-(2-피리딘-2-일-에틸)-아민, 벤질-메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 4-페닐-1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-올, 1-페닐-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진, 메틸-펜에틸-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-아민, 2-메틸-1-[3-(4-피페리딘-1-일메틸)-페녹시]-프로필}-피페리딘, 메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, {1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-피리딘-2-일-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-아민, 2-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-에탄올, 1-[3-(4-피롤리딘-1-일메틸)-페녹시]-프로필}-피페리딘, 1-{3-[4-(4-벤질리덴-피페리딘-1-일메틸)-페녹시]-프로필}-피페리딘 및 에틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피리딘-4-일메틸-아민으로부터 선택되는 화합물.

청구항 44

제 1 항에 있어서, 1-{3-[4-(4-벤질-피페리딘-1-일메틸)-페녹시]-프로필}-피페리딘, 2-(4-클로로-페닐)-5-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵탄, 1-[3-(2'-피페리딘-1-일메틸-비페닐-4-일옥시)-프로필]-피페리딘, 1-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-1,3-디하이드로-벤조이미다졸-2-온, 1-(3-{4-[1-(3-피페리딘-1-일-프로필)-1H-피롤-2-일]-페녹시}-프로필)-피페리딘, 1-(3-페닐-알틸)-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진, [2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 메틸-펜에틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 1-{3-[3-(4-벤질리덴-피페리딘-1-일메틸)-페녹시]-프로필}-피페리딘, 4-(4-클로로-페닐)-1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-올, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-4-(3-페닐-프로필)-피페리딘, 디메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 1-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-1H-벤조이미다졸, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-[2,3']비피리디닐, 1-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-2,3-디하이드로-1H-인돌, 1-이소프로필-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아자사이클로트리데칸, 1-메틸-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진, 5-브로모-1-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-2,3-디하이드로-1H-인돌, 메틸-펜에틸-[3-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 2-{1-[3-(4-피페리딘-1-일 메틸)-페녹시]-프로필}-피페리딘-2-일}-에탄올, 4-[3-(4-피페리딘-1-일메틸)-페녹시]-프로필}-모르폴린, 2-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-벤질]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린, 피리딘-2-일-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린, [4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피리딘-2-일-아민, 1-[2-(4-피페리딘-1-일메틸)-페녹시]-에틸]-피페리딘, 디벤질-(3-{2-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피롤-1-일}-프로필)-아민, 디메틸-[3-(4-피페리딘-1-일메틸)-페녹시]-프로필]-아민, 페닐-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민 및 [3-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피리딘-2-일-아민으로부터 선택되는 화합물.

청구항 45

제 1 항에 있어서, 1-이소프로필-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진 하이드로클로라이드, 1-벤질-4-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진, 1-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진 하이드로클로라이드 및 1-벤질-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진으로부터 선택되는 화합물.

청구항 46

제 26 항에 있어서, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진, 1-이소프로필-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진, 1-벤질-4-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진 및 1-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진으로부터 선택되는 화합물.

청구항 47

제 1 항에 있어서, 1-{3-[2'-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-비페닐-4-일옥시]-프로필}-피페리딘, 1-(3-{4-[2-(1-메틸-피롤리딘-2-일)-에틸]-페녹시}-프로필)-피페리딘 및 1-{3-[4-(1-이소프로필-피페리딘-4-일메틸)-페녹시]-프로필}-피페리딘으로부터 선택되는 화합물.

청구항 48

제 1 항에 있어서, 1-{3-[4-(1-메틸-피롤리딘-2-일)-페녹시]-프로필}-피페리딘, 1-벤질-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페리딘-4-올 및 1-이소프로필-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페리딘-4-올로부터 선택되는 화합물.

청구항 49

제 26 항에 있어서, 1-{3-[4-(1-메틸-피롤리딘-2-일)-페녹시]-프로필}-피페리딘 및 1-벤질-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페리딘-4-올로부터 선택되는 화합물.

청구항 50

제 1 항에 있어서, {3-푸란-2-일-3-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-프로필}-디메틸-아민, 4-{3-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-3-피리미딘-2-일-프로필}-모르폴린, 4-{4,4,4-트리플루오로-3-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-부틸}-모르폴린 및 4-{4,4,4-트리플루오로-3-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-부틸}-모르폴린으로부터 선택되는 화합물.

청구항 51

제 1 항에 있어서, (2-모르폴린-4-일-에틸)-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 이소프로필-(2-모르폴린-4-일-에틸)-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-아민 및 (2-모르폴린-4-일-에틸)-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-티아졸-2-일메틸-아민으로부터 선택되는 화합물.

청구항 52

제 1 항, 제 26 항, 제 27 항, 제 41 항, 제 44 항 또는 제 47 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 수면/기상 장애, 각성/불면증 장애, 편두통, 천식, 치매, 경증 인지 손상(치매전), 알츠하이머병, 간질, 기면증, 식사 장애, 운동 장애, 현기증, 주의 결핍 과잉행동 장애, 학습 장애, 기억 보유 장애, 정신분열증, 비충혈, 알레르기성 비염, 및 상부 기도 알레르기 반응으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 질병의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

청구항 53

제 1 항, 제 26 항, 제 27 항 또는 제 41 항에 있어서, PET 또는 SPECT에 의해 검출가능하도록 동위원소 표지된 화합물.

청구항 54

유효량의 제 1 항, 제 26 항, 제 27 항 또는 제 41 항의 화합물을 포함하는 수면/기상 장애, 각성/불면증 장애, 편두통, 천식, 치매, 경증 인지 손상(치매전), 알츠하이머병, 간질, 기면증, 식사 장애, 운동 장애, 현기증, 주의 결핍 과잉행동 장애, 학습 장애, 기억 보유 장애, 정신분열증, 비충혈, 알레르기성 비염, 및 상부 기도 알레르기 반응으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 질병의 예방용 약제.

청구항 55

유효량의 제 1 항, 제 26 항, 제 27 항 또는 제 41 항의 화합물을 포함하는 수면/기상 장애, 각성/불면증 장애, 편두통, 천식, 치매, 경증 인지 손상(치매전), 알츠하이머병, 간질, 기면증, 식사 장애, 운동 장애, 현기증, 주의 결핍 과잉행동 장애, 학습 장애, 기억 보유 장애, 정신분열증, 비충혈, 알레르기성 비염, 및 상부 기도 알레르기 반응으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 질병의 치료용 약제.

청구항 56

삭제

청구항 57

(a) 병용 유효량의 히스타민 H₁ 수용체 길항제 화합물, 및 (b) 병용 유효량의 제 1 항, 제 26 항, 제 27 항 또는 제 41 항의 화합물을 포함하는, 수면/기상 장애, 각성/불면증 장애, 편두통, 천식, 치매, 경증 인지 손상(치매전), 알츠하이머병, 간질, 기면증, 식사 장애, 운동 장애, 현기증, 주의 결핍 과잉행동 장애, 학습 장애, 기억 보유 장애, 정신분열증, 비충혈, 알레르기성 비염, 및 상부 기도 알레르기 반응으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 질병의 치료 또는 예방용 억제학적 조성물.

청구항 58

(a) 병용 유효량의 히스타민 H₁ 수용체 길항제 화합물, 및 (b) 병용 유효량의 제 1 항, 제 26 항, 제 27 항 또는 제 41 항의 화합물을 포함하며, 상기 히스타민 H₁ 수용체 길항제와 제 1 항, 제 26 항, 제 27 항 또는 제 41 항의 화합물이 동일한 제형으로 존재하는, 수면/기상 장애, 각성/불면증 장애, 편두통, 천식, 치매, 경증 인지 손상(치매전), 알츠하이머병, 간질, 기면증, 식사 장애, 운동 장애, 현기증, 주의 결핍 과잉행동 장애, 학습 장애, 기억 보유 장애, 정신분열증, 비충혈, 알레르기성 비염, 및 상부 기도 알레르기 반응으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 질병의 치료 또는 예방용 억제학적 조성물.

청구항 59

(a) 병용 유효량의 히스타민 H₂ 수용체 길항제 화합물, 및 (b) 병용 유효량의 제 1 항, 제 26 항, 제 27 항 또는 제 41 항의 화합물을 포함하는, 수면/기상 장애, 각성/불면증 장애, 편두통, 천식, 치매, 경증 인지 손상(치매전), 알츠하이머병, 간질, 기면증, 식사 장애, 운동 장애, 현기증, 주의 결핍 과잉행동 장애, 학습 장애, 기억 보유 장애, 정신분열증, 비충혈, 알레르기성 비염, 및 상부 기도 알레르기 반응으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 질병의 치료 또는 예방용 억제학적 조성물.

청구항 60

(a) 병용 유효량의 히스타민 H₂ 수용체 길항제 화합물, 및 (b) 병용 유효량의 제 1 항, 제 26 항, 제 27 항 또는 제 41 항의 화합물을 포함하며, 상기 히스타민 H₂ 수용체 길항제와 제 1 항, 제 26 항, 제 27 항 또는 제 41 항의 화합물이 동일한 제형으로 존재하는, 수면/기상 장애, 각성/불면증 장애, 편두통, 천식, 치매, 경증 인지 손상(치매전), 알츠하이머병, 간질, 기면증, 식사 장애, 운동 장애, 현기증, 주의 결핍 과잉행동 장애, 학습 장애, 기억 보유 장애, 정신분열증, 비충혈, 알레르기성 비염, 및 상부 기도 알레르기 반응으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 질병의 치료 또는 예방용 억제학적 조성물.

청구항 61

치료 유효량의 제 1 항, 제 26 항, 제 27 항 또는 제 41 항의 화합물을 포함하는 수면/기상 장애, 기면증, 및 각성/불면증 장애로 구성된 그룹으로부터 선택되는 질환이나 이상 치료용 약제.

청구항 62

치료 유효량의 제 1 항, 제 26 항, 제 27 항 또는 제 41 항의 화합물을 포함하는 주의 결핍 과잉행동 장애(ADHD) 치료용 약제.

청구항 63

치료 유효량의 제 1 항, 제 26 항, 제 27 항 또는 제 41 항의 화합물을 포함하는 치매, 경증 인지 손상(치매전), 인지 부전, 정신분열증, 우울증, 조병, 양극성 장애, 및 학습 및 기억 장애로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 장애나 이상 치료용 약제.

청구항 64

치료 유효량의 제 1 항, 제 26 항, 제 27 항 또는 제 41 항의 화합물을 포함하는 상부 기도 알레르기 반응, 비충혈, 또는 알레르기성 비염 치료 또는 예방용 약제.

청구항 65

양전자 방출 단층촬영(PET) 분자 탐침으로서 ¹⁸F-표지된 제 1 항의 화합물을 포함하는, 히스타민 H₃ 수용체에 의해 매개되는 장애 연구용 시약.

청구항 66

제 1 항에 있어서, Q의 비방향족 C₂₋₁₅ 헤테로사이클릴 환 시스템이 각각의 환에 O, S 및 N으로부터 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 더 함유하는 것인 화합물.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 아릴옥시알킬아민, 그의 합성, 및 예를 들어 히스타민 수용체에 의해 매개된 질환 및 이상을 치료하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

<2> 히스타민 [2-(이미다졸-4-일)에틸아민]은 전달 물질이다. 히스타민은 다수의 별개의 G-단백질 연결 수용체를 통해 생리학적으로 작용한다. 이는 즉시과민성반응에서 중요한 역할을 하고 항원 IgE 항체 상호작용후 비만세포로부터 방출된다. 맥관계 및 평활근계에 대한 방출된 히스타민의 작용이 알레르기성 반응 증상의 원인이 된다. 이들 작용은 H₁ 수용체에서 발생하고(Ash, A. S. F. and Schild, H. O., Br. J. Pharmacol., 1966, 27, 427) 통상의 항히스타민제(예: 디펜하이드라민)에 의해 차단된다. 히스타민은 또한 벽세포에 대한 그의 작용을 통한 위산분비의 중요한 조절자이다. 히스타민의 이러한 작용은 H₂ 수용체에 의해 매개되고(Black, J. W., Duncan, W. A. M., Durant, C. J., Ganellin, C. R. and Parsons, E. M., Nature, 1972, 236, 385) H₂ 수용체 길항제(예: 시메티딘)에 의해 차단된다. 세번째 히스타민 수용체 -H₃-이 최초로 히스타민의 합성 및 방출을 조절하는 시냅스 전 자가수용체(Arrang, J.-M., Garbarg, M., and Schwartz, J.-C., Nature 1983, 302, 832)로서 기술되었다. 세로토닌성, 노르아드레날린성, 도파민성, 콜린성, 및 GABA성(감마-아민부티르산 함유) 뉴런상에 헤테로수용체로서 시냅스전에 위치한다는 최근 입증 자료에서 나타났다. 최근에 이들 H₃ 수용체 또한 혈관평활근과 같은 말초 조직에서 동정되었다. 결과 히스타민 H₃ 효능제, 길항제, 및 역효능제에 대한 다수의 효능상 치료적 적용이 존재한다(See: "The histamine H₃ receptor-A Target for New Drugs", Leurs, R., and Timmerman, H., (Editors), Elsevier, 1998; Morisset et al., Nature, 2000, 408, 860-864.) 네 번째 히스타민 수용체 -H₄-가 최근 Oda 등(J. Biol. Chem., 2000, 275, 36781-36786)에 의해 기술되었다.

<3> 동물 연구에 기초하여 수면/기상 및 각성/불면증 질환에서 히스타민 H₃ 작용제의 효능이 제안되었다(Lin et al, Br. Res., 1990, 523, 325; Monti et al Eur. J. Pharmacol., 1991, 205, 283). 신경성 염증을 저해하는 능력에 기초하여 편두통에서의 용도 또한 제안되었다(McLeod et al Abstr. Society Neuroscience, 1996, 22, 2010). 다른 적용은 노르에피네프린 방출의 차단이 이로운 심근허혈 및 고혈압에서 보호 역할을 할 수 있다(Imamura et al J. Pharmacol. Expt. Ther., 1994, 271, 1259). 기도에서 비아드레날린성 비 콜린성(NANC) 신경전달물질을 감소시키고 미세혈관 누출을 감소시키는 능력에 기인하여 히스타민 H₃ 효능제는 천식에서 이로울 수 있다고 제안되었다(Ichinose et al Eur. J. Pharmacol., 1989, 174, 49).

<4> 공지된 히스타민 H₃ 길항제(예: 티오피아미드)를 사용한 동물 약물학적 시험에 기초하여 히스타민 H₃ 길항제 및 역효능제에 대한 수 개의 적용이 제안되었다. 이는 치매, 알츠하이머 질환(Panula et al Abstr. Society Neuroscience, 1995, 21,1977), 간질(Yokoyama et al Eur. J. Pharmacol., 1993, 234, 129) 기면증, 식사장애(Machidori et al Brain Research 1992, 590, 180), 운동장애, 현기증, 주의력결핍 과다활동장애 (ADHD), 학습 및 기억 장애(Barnes et al Abstr. Society Neuroscience, 1993,19,1813), 정신분열증(Schlicker et al Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1996, 353, 290-294); (also see; Stark et al Drugs Future, 1996,21, 507 and Leurs et al Progress in Drug Research, 1995, 45, 107 이는 본 명세서에서 참조문헌으로 인용된다). 단독 또는 히스타민 H₁ 길항제과의 배합물로서의 히스타민 H₃ 길항제는 상기도 알레르기 반응 치료에

유용하다고 보고되었다 (U.S. Pat. Nos. 5,217,986; 5,352,707 and 5,869,479). 최근 CNS 질환 치료를 위한 히스타민 H₃ 길항제 (GT-2331)가 동정되었고 Gliatech Inc.에 의해 개발중에 있다(Gliatech Inc. Press Release Nov. 5, 1998; Bioworld Today, Mar. 2, 1999).

<5> 보고된 바와 같이 히스타민 H₃ 리간드가 광범위하게 재검토되고 있다("The Histamine H₃ receptor-A Target for New Drugs", Leurs, R., and Timmerman, H., (Editors), Elsevier, 1998). 이들 참고문헌내에서 히스타민 H₃ 효능제 및 길항제 가 재검토되었다(참조 각각 Krause et al and Phillips et al). 4번 위치에 하나의 치환만을 포함하는 이미다졸 부위의 중요성은 활성화에 대한 추가의 치환의 유해 효과와 함께 주목되었다. 특히 남은 비치환 위치중 어느 것에서의 이미다졸 환의 메틸화는 강력하게 활성을 감소시킨다고 보고되었다. 추가의 공개문헌에서 이미다졸 작용이 고친화성 히스타민 H₃ 수용체 리간드에 필수적이라는 가정이 입증되었다(See, Ali et al J. Med. Chem., 1999, 42, 903 and Stark et al, Drugs Future, 1996, 21, 507 및 참고문헌으로 인용된다). 그러나 다수의 이미다졸 포함 화합물은 반감기를 단축시키고 생이용성을 저하시키는, 인간의 주요 히스타민 대사 효소인 히스타민 메틸 트랜스퍼라제에 대한 기질이다(See, Rouleau et al J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997, 281, 1085). 또한, 이미다졸 포함 약물은 사이크롬 P450 모노옥시게나제 시스템과의 상호작용을 통해 효소 유도 또는 효소 저해에 의한 바람직하지 않은 생물학적 형질변환을 일으킬 수 있다(Kapetanovic et al Drug Metab. Dispos. 1984,12, 560; Sheets et al Drug Metab. Dispos. 1984, 12, 603; Back, et al Br. J. Pharmacol. 1985, 85, 121; Lavrijsen et al Biochem. Pharmacol. 1986, 35,1867; Drug Saf., 1998, 18, 83). 조기 히스타민 H₃ 수용체 리간드의 열등한 혈액의 뇌막 침투는 이미다졸 단편과 관련될 수 있다(Ganellin et al Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 1998, 331, 395).

<6> 더욱 최근에 수개의 공개문헌에는 이미다졸 부위를 포함하지 않는 히스타민 H₃ 리간드가 기재되어 있다. 예로서; Ganellin et al Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 1998, 331, 395; Walczynski et al Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 1999, 332, 389; Walczynski et al Farmaco 1999, 684; Linney et al J. Med. Chem. 2000, 2362; Tozer and Kalindjian Exp. Opin. Ther. Patents 2000, 10, 1045-1055; U.S. Pat. No. 5,352,707; PCT Application WO99/42458, Aug. 26, 1999; and European Patent Application 0978512, Feb. 9, 2000.

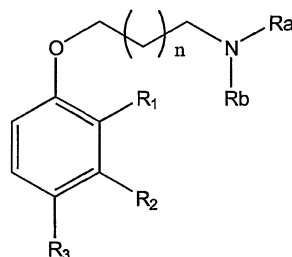
<7> 본 발명의 화합물은 이미다졸 부위 및 그 고유의 책임(liability)를 포함하지 않고 인간 H₃ 수용체에서 효능을 유지한다. 따라서 본 발명에서 수용체 결합은 인간 히스타민 H₃ 수용체를 사용하여 측정하였다(See Lovenberg et al Mol. Pharmacol. 1999, 1107). 인간 수용체를 사용하는 선별법은 특히 인간 질병을 치료하기 위한 신규한 치료법에 중요하다. 예를 들면, 통상의 결합 분석법은 래트 시넵토솜(Garborg et al J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992, 263, 304), 래트 피질막 (West et al Mol. Pharmacol., 1990, 610), 및 기니픽 뇌(Korte et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 1990, 978)를 사용하여 측정된다. 제한된 연구는 앞서 인간 조직을 사용하여 수행되었지만 설치류 및 영장류 수용체의 약물학에서 현저한 차이를 암시한다.

<8> 본 발명자는 이미다졸릴 부위의 존재와 관련되는 고유한 문제없는 히스타민 수용체, 구체적으로 H₃ 수용체의 활성을 조절할 수 있는 아릴옥시알킬아민을 기술한다.

발명의 상세한 설명

<9> 발명의 요약

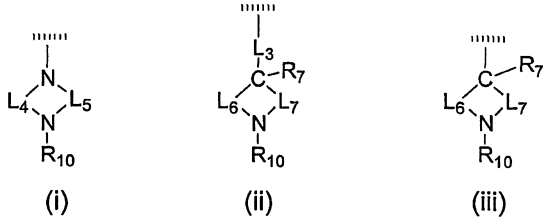
<10> 본 발명은 일반식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 또는 아미드에 관한 것이다:



<11>

<12> 상기 식에서,

- <13> R_a 및 R_b 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{3-8} 알케닐, C_{3-8} 사이클로알킬, (C_{3-8} 사이클로알킬) C_{1-6} 알킬이거나, 이들이 결합된 질소와 함께 임의로 3 개 이하의 추가의 헤테로원자를 포함하는 4-7 원 헤테로사이클릴을 형성하며;
- <14> n은 0-4이고;
- <15> R_1 , R_2 및 R_3 중 하나는 G이며, 나머지 2 개는 수소 또는 할로이고;
- <16> G는 하기한 그룹 중 하나로부터 선택된 질소-함유 그룹이며:
- <17> $-OL_1Q$, $-L_2Q$, $-N(L_1Q)R_5$, $-L_3C(L_1Q)R_6R_7$, $-C(L_1Q)R_6R_7$,



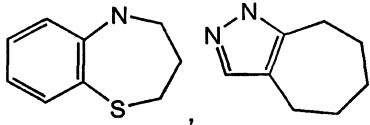
- <18> (i) (ii) (iii)
- <19> 여기에서,
- <20> L_1 은 C_{2-6} 알킬렌, C_{3-8} 사이클로알킬렌, C_{4-6} 알케닐렌, C_{4-6} 알키닐렌, C_{2-5} 알카노일, (페닐) C_{1-6} 알킬렌, (나프틸) C_{1-6} 알킬렌, (C_{2-5} 헤테로아릴) C_{1-6} 알킬렌, (페녹시) C_{1-6} 알킬렌, 또는 (C_{2-5} 헤테로아릴옥시) C_{1-6} 알킬렌이며;
- <21> L_2 는 C_{1-6} 알킬렌, C_{3-8} 사이클로알킬렌, C_{3-6} 알케닐렌, C_{3-6} 알키닐렌, C_{2-5} 알카노일, (페닐) C_{1-6} 알킬렌, (나프틸) C_{1-6} 알킬렌, (C_{1-5} 헤테로아릴) C_{1-6} 알킬렌, (페녹시) C_{1-6} 알킬렌, (C_{1-5} 헤테로아릴옥시) C_{1-6} 알킬렌, 또는 (C_{1-5} 헤테로아릴티오) C_{1-6} 알킬렌이고;
- <22> L_3 는 C_{1-6} 알킬렌, C_{2-6} 알케닐렌, C_{2-6} 알키닐렌, C_{2-5} 알카노일, (페닐) C_{1-6} 알킬렌, 페닐, 나프틸, (나프틸) C_{1-6} 알킬렌, (C_{1-5} 헤테로아릴) C_{1-6} 알킬렌, (페녹시) C_{1-6} 알킬렌, (C_{1-5} 헤테로아릴옥시) C_{1-6} 알킬렌, 또는 C_{2-5} 헤테로아릴이며;
- <23> L_4 는 C_{1-5} 알킬렌이고;
- <24> L_5 는 C_{1-5} 알킬렌이며;
- <25> L_6 는 C_{1-5} 알킬렌이고;
- <26> L_7 은 C_{1-5} 알킬렌이거나 존재하지 않으며;
- <27> Q는 $-NR_8R_9$ 또는 적어도 하나의 환 원자 및 임의로 각각의 환에 O, S 및 N으로부터 선택된 1 내지 3 개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 비방향족 C_{2-15} 헤테로사이클릴 환 시스템이고;
- <28> R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, (C_{3-7} 사이클로알킬) C_{1-6} 알킬렌, C_{2-15} 헤테로사이클릴 및 (C_{2-7} 헤테로사이클릴) C_{1-6} 알킬렌으로부터 선택되며;
- <29> R_7 은 H, 하이드록실, 할로, C_{2-6} 알콕시이거나, 탄소 결합 L_6 및 L_7 (또는 R_6 에 결합됨)이 이중 결합에 관여하는 경우 존재하지 않으며;
- <30> R_8 및 R_9 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, C_{3-8} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, (C_{3-7} 사이클로알킬) C_{1-6} 알킬렌, C_{2-15} 헤테로사이클릴, 페닐, (C_{2-15} 헤테로사이클릴) C_{1-6} 알킬렌 및 (페닐) C_{1-6} 알킬렌으로부터 선택되고;
- <31> R_{10} 은 H, C_{1-8} 알킬, C_{3-8} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, (C_{3-7} 사이클로알킬) C_{1-6} 알킬렌, (C_{2-15} 헤테로사이클릴) C_{1-6} 알킬렌 또는 (페닐) C_{1-6} 알킬렌이며;

- <32> 상기한 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 알키닐, 알키닐렌, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬 및 아릴 그룹은 각각 독립적이고 할로, 아미노, 니트로, 하이드록실 및 C₁₋₃ 알킬로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있고;
- <33> Q의 치환체는 카복사미드, C₂₋₆ 알킬, C₁₋₈ 헤테로사이클릴, N(C₁₋₆ 알킬)(C₁₋₈ 헤테로사이클릴), NH(C₁₋₈ 헤테로사이클릴), (C₁₋₈ 헤테로사이클릴)C₁₋₃ 알킬렌, O(C₁₋₈ 헤테로사이클릴), C₁₋₆ 알콕시, (페닐)C₃₋₆ 사이클로알킬-O-, 페닐, (페닐)C₁₋₃ 알킬렌, N(C₁₋₆ 알킬)[(페닐)C₁₋₃ 알킬렌] 및 (페닐)C₁₋₃ 알킬렌-O-로부터 추가로 선택될 수 있으며, 여기서 상기한 헤테로사이클릴, 페닐 및 알킬 그룹은 할로젠, 니트로, 시아노 및 C₁₋₃ 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- <34> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물; 및 상기 조성물을 제조하거나 조제하는 방법을 특징으로한다. 본 발명의 조성물은 추가로 하나 이상의 본 발명의 화합물, 또는 병용 용법(병용 제제 또는 상이하게 제형화된 활성제의 배합물 투여)을 포함할 수 있다.
- <35> 본 발명은 또한 치료를 필요로 하는 대상자에게 치료학적 유효량(또는 공동으로 유효)의 본 발명의 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 특정 이상 및 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 기재된 화합물은 그를 필요로 하는 대상자에서 신경질환, 예로서 수면/기상 및 각성/불면증 질환(예: 불면증 및 비행시차증후군), 주의력 결핍 과다활동장애(ADHD), 학습 및 기억 장애, 인지장애, 편두통, 신경성 염증, 치매, 경증 인지 손상(치매 전), 알츠하이머 질환, 간질, 기면증, 식사 질환, 비만, 운동 질환, 현기증, 정신분열증, 물질남용, 양극성장애, 조울증 및 우울증, 및 히스타민 H₃ 수용체 매개 질환 예로서 상기도 알레르기 반응, 천식, 소양증, 비충혈 및 알레르기성 비염 치료 또는 예방에 유용하다.
- <36> 또다른 일면에서 기재된 화합물은 알레르기성 비염, 비충혈 및 알레르기성 울혈증을 치료하기 위해 공동 유효량의 H₃ 길항제를 투여하고 공동 유효량의 히스타민 H₁ 길항제, 예로서 로라티딘 (CLARITIN™), 데스로라티딘 (CLARINEX™), 펙소페나딘(ALLEGRA™) 및 세티리진(ZYRTEC™)을 투여하는 것을 포함하는 병용 요법에서 사용될 수 있다.
- <37> 또다른 일면에서 기재된 화합물은 우울증, 정서장애 또는 정신분열증을 치료하기 위해 공동 유효량의 H₃ 길항제를 투여하고 공동 유효량의 신경전달물질 재흡수 차단제, 예로서 선택적 세로토닌 재흡수 저해제 (SSRI) 또는 비선택적 세로토닌, 도파민 또는 노르에피네프린 재흡수 저해제, 예로서 플루옥세틴 (PROZAC™), 세르트라린 (ZOLOFT™), 파록세틴(PAXIL™) 및 아미트립티린을 투여하는 것을 포함하는 병용 요법에서 사용할 수 있다.
- <38> 본 발명의 추가의 성질 및 잇점은 상세한 설명 및 하기 실시예, 및 첨부된 청구 범위에 의해 명백해질 것이다.
- <39> 발명의 상세한 설명
- <40> 본 발명은 히스타민 수용체에 의해 조절되는 질병 및 증상의 치료에 유용한 비-이미다졸 아릴옥시알킬아민을 제공한다.
- <41> A. 용어
- <42> 특정 용어가 이하에 정의되며 본 명세서 전체에 걸쳐 사용된다.
- <43> 본원에 사용된 "할로젠"은 염소, 브롬, 불소 및 요오드 또는 이들의 1가 래디칼을 의미한다.
- <44> 단독 또는 치환체 그룹의 일부로서 본원에 사용된 용어 "알킬"은 직쇄 및 측쇄 탄소 사슬을 포함한다. 예를 들어, 알킬 래디칼에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 등이 포함된다. 달리 언급하지 않는 한, 알킬과 함께 사용될 경우 "저급"은 1 내지 4 개의 탄소원자로 구성된 탄소 사슬을 의미한다. "알킬렌"은 메틸렌(CH₂), 에틸렌(-CH₂-CH₂-) 또는 프로필렌(-CH₂CH₂CH₂-)와 같은 2 가 하이드로카바릴 그룹을 의미한다.
- <45> 달리 언급하지 않는 한, 본원에 사용된 "알콕시"는 상술한 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹의 산소 에테르 래디칼을 의미한다. 예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, s-부톡시, t-부톡시, n-헥실옥시 등.
- <46> 달리 언급하지 않는 한, 본원에 사용된 "사이클로알킬"은 포화된 3- 내지 8-원 모노사이클릭, 카보사이클릭 환

구조를 의미한다. 적합한 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸이 포함된다.

- <47> 달리 언급하지 않는 한, 본원에 사용된 "사이클로알케닐"은 부분적으로 포화된 3- 내지 8-원 모노사이클릭, 카보사이클릭 환 구조를 의미하며, 여기서 환 구조는 적어도 하나의 이중 결합을 함유한다. 적합한 예로는 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 사이클로헵테닐, 사이클로옥테닐, 사이클로헥스-1,3-디에닐 등이 포함된다.
- <48> 달리 언급하지 않는 한, 본원에 사용된 "아릴"은 페닐, 나프틸 등과 같은 카보사이클릭 방향족 그룹을 의미한다. 2가 래디칼로는 페닐렌(-C₆H₄-)이 포함되며, 펜-1,4-디일 및 펜-1,3-디일이 바람직하다.
- <49> 달리 언급하지 않는 한, 본원에 사용된 "아르알킬"은 페닐, 나프틸 등과 같은 아릴 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다. 아르알킬의 예로는 벤질, 펜에틸 및 페닐프로필이 포함된다.
- <50> 달리 언급하지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴" 및 "헤테로사이클로"는, N, O, SO, SO₂, (C=O) 및 S로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자 부분, 바람직하게는 N, O 또는 O를 함유하고 임의로 각 환에 1 내지 4 개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 5-, 6- 또는 7-원 모노사이클릭, 9- 또는 10-원 바이사이클릭 또는 13- 또는 14-원 트리아사이클릭 환구조를 의미한다. 일부 구체예에서, 헤테로사이클릴은 1 내지 3 개 또는 1 내지 2 개의 추가의 헤테로원자를 함유한다. 달리 특정하지 않는 한, 헤테로사이클릴은 포화, 부분적으로 불포화, 방향족 또는 부분적으로 방향족일 수 있다. 헤테로사이클릴 그룹은 임의의 헤테로원자에 부착되어 안정한 구조를 생성할 수 있다.
- <51> 예시적인 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 피롤리디닐, 피롤릴, 인돌릴, 피라졸릴, 옥세타닐, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 푸릴, 테트라하이드로푸릴, 티에닐, 옥사디아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥사제피닐, 아제피닐, 헥사하이드로아제피닐, 4-피페리디닐, 피리디닐, N-옥소-피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 테트라하이드로티오피라닐 설편, 모노폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 설편, 티오모르폴리닐 설편, 1,3-디옥산 및 테트라하이드로-1,2-디옥사티에닐, 디옥사닐, 이소티아졸리디닐, 티에타닐, 티이라닐, 트리아지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 아제티디닐 등을 포함할 수 있다.
- <52> 예를 들어, Q가 비방향족 질소-함유 헤테로사이클릴인 경우 Q에 대한 바람직한 것으로는 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐 및 N-(C₁₋₆ 알킬)피페라지닐이 포함된다. 이들은 질소 또는 탄소 원자에 의해 분자의 나머지에 결합될 수 있다; 일반적으로 N-결합된 헤테로사이클릴이 바람직하다. Q는 피리디닐, 피리미디르 푸릴, 티오푸릴, 이미다졸릴, (이미다졸릴)_{C₁₋₆} 알킬렌, 옥사졸릴, 티아졸릴, 2,3-디하이드로-인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 2-옥소벤즈이미다졸릴, (테트라졸릴)_{C₁₋₆} 알킬렌, 테트라졸릴, (트리아졸릴)_{C₁₋₆} 알킬렌, 트리아졸릴, (피롤릴)_{C₁₋₆} 알킬렌 및 피롤릴로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환체에 의해 치환될 수 있다. 치환체가 헤테로사이클릴을 포함하는 경우 치환된 Q의 예로는 4-(4-클로로피리딘-2-일)아미노-피페리딘-1-일; 4-(4-클로로피리미딘-2-일)아미노-피페리딘-1-일; 2-([1,2,4]트리아졸-일)메틸-모르폴린-1-일; 3-(피라진-2-일)피페리딘-1-일; 4-(피라졸-1-일)피페리딘-1-일; 4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일; 4-(푸란-2-일)메틸피페라진-1-일; 4-(티오펜-2-일)메틸피페라진-1-일; 4-(4-클로로피리딘-2-일)-[1,4]디아제판-1-일; 및 5-(이속사졸-5-일)-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일이 포함된다.
- <53> 예시적인 바이사이클릭 헤테로사이클릭 그룹으로는 벤즈티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈옥사지닐, 벤조티에닐, 퀴놀리디닐, 퀴놀리닐, 퀴놀리닐-N-옥사이드, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸릴, 클로모닐, 쿠마리닐, 신놀리닐, 퀴놀살리닐, 인다졸릴, 피롤로피리디닐, 푸로피리디닐(예를 들어, 푸로[2,3-c]피리디닐, 푸로[3,1-b]피리디닐), 또는 푸로[2,3-b]피리디닐), 디하이드로이소인돌릴, 디하이드로퀴나졸리닐(예를 들어, 3,4-디하이드로-4-옥소-퀴나졸리닐), 테트라하이드로퀴놀리닐(예를 들어, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐), 테트라하이드로이소퀴놀리닐(예를 들어, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐), 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조디아지닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오피라닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈피라졸릴, 디하이드로벤조푸릴, 디하이드로벤조티에닐, 디하이드로벤조티오피라닐, 디하이드로벤조티오피라닐 설편, 디하이드로벤조피라닐, 인인돌리닐, 이소인돌릴, 테트라하이드로인다졸릴(예를 들어 4,5,6,7-테트라하이드로인다졸릴), 이소클로마닐, 이소인돌리닐, 나프티리디닐, 프탈라지닐, 피페로닐, 푸리닐, 피리도피리디닐,

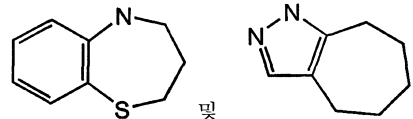
퀴나졸리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티에노푸릴, 티에노피리디, 티에노티에닐,



등이 포함된다.

<54> 예시적인 트리아이클릭 헤테로사이클릭 그룹으로는 아크리디닐, 페녹사지닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 카보졸릴, 퍼미디디닐, 펜안트롤리닐, 카볼리닐, 나프토티에닐, 티안트레닐 등이 포함된다.

<55> 바람직한 헤테로사이클릭 그룹으로는 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 피리미디닐, 피리디, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 아크리디닐, 아제피닐, 핵사하이드로아제피닐, 아제티디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 1,3,4-트리하이드로이소퀴놀리닐, 4,5,6,7-테트라하이드로인다돌릴, 벤즈옥사지닐, 벤즈옥사졸릴,



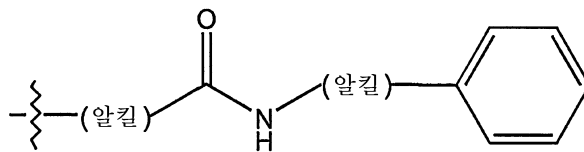
벤즈티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 포함된다.

<56> 달리 언급하지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클릴-알킬" 또는 "헤테로사이클릴-알킬렌"은 헤테로사이클릴로 치환된 알킬 그룹을 의미하며, 여기서 헤테로사이클릴-알킬 그룹은 일킬 부분을 통하여 분자의 중심부에 결합된다. 헤테로사이클릴-알킬 그룹의 적합한 예로는 피페리디닐메틸, 피롤리디닐메틸, 피페리디닐에틸, 피페라지닐메틸, 피롤릴부틸, 피페리디닐이소부틸, 피리딜메틸, 피리미딜에틸 등이 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

<57> 특정 그룹이 "치환된" 경우(예, 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴), 그룹은 독립적으로 치환체 목록으로부터 선택된 하나 이상의 치환체, 바람직하게는 1 내지 5 개의 치환체, 더욱 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환체, 가장 바람직하게는 1 내지 2 개의 치환체를 가질 수 있다.

<58> 분자내 특정 위치에서의 치환체 또는 변수의 정의는 그 분자의 다른 위치에 있는 그의 정의와는 독립적인 것으로 의도된다. 본 발명의 화합물상의 치환체 및 치환 패턴은 화학적으로 안정화 화합물을 제공하도록 당업자들에게 의해 선택될 수 있고, 본원에 기술된 방법뿐만 아니라 당업계에 공지된 기술에 의해 쉽게 합성될 수 있는 것으로 이해된다.

<59> 본 명세서에 전체에 걸쳐 사용된 표준 명명법에 따라, 지정된 축쇄의 말단 부분이 처음에 기술되고, 이어서 결합점에 인접한 작용기가 그 다음에 기술된다. 즉, 예를 들어 "페닐(알킬)아미도(알킬)" 치환체는 하기한 그룹을 의미한다:



<60>

<61> 본원에 사용된 용어 "대상"은 치료, 관찰 또는 실험의 대상인 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 언급한다.

<62> 본원에 사용된 용어 "치료학적 유효량"은 치료하려는 질병 또는 질환의 증상을 예방, 징후의 억제 및 완화하는 것을 포함하는 연구자, 수의학자, 의사 또는 다른 임상학자가 얻고자하는 조직 시스템, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학 반응을 유도해내는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다.

<63> 본 명세서에서 사용된 바, 용어 "조성물"은 특정한 양의 특정 성분들을 포함하는 생성물 및 특정한 양의 특정 성분의 배합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 어떤 생성물을 포함한다.

<64> 본 명세서, 특히 반응식 및 실시예에 사용된 약어는 다음과 같다:

<65>

DBAD	=	디-tert-아조디카복실레이트
DCE	=	1,2-디클로로에탄

DCM	=	디클로로메탄
DEAD	=	디에틸 아조디카복실레이트
DMA	=	N,N-디메틸아세트아미드
DMAP	=	4-N,N-디메틸아미노-피리딘
DME	=	1,2-디메톡시에탄
DMF	=	디메틸포름아미드
DMSO	=	디메틸설폭사이드
RT	=	실온
TEA	=	트리에틸아민
TFA	=	트리플루오로아세트산
THF	=	테트라하이드로푸란

<66> 다음 섹션은 본 발명에 의해 제공되는 화합물을 상세히 기술한다.

<67> B. 화합물

<68> 본 발명은 예를 들어 상기 요약 섹션 및 청구범위에 기술된 일반식 (I)의 화합물을 특징으로 한다. 바람직한 화합물로는

<69> (a) NR_aR_b는 함께 피페리딜, 메틸피페리딜, 디메틸아미노, 피롤리디닐, 디에틸아미노, 메틸에틸아미노, 에틸프로필아미노 또는 디프로필아미노를 형성하거나;

<70> (b) NR_aR_b는 함께 피페리딜, 피롤리디닐 또는 디에틸아미노를 형성하거나;

<71> (c) NR_aR_b는 함께 피페리딜 또는 피롤리디닐을 형성하거나;

<72> (d) R₂ 및 R₃중 하나가 G이거나;

<73> (e) R₂가 G이거나;

<74> (f) R₃이 G이거나;

<75> (g) n이 1 내지 4 이거나(1 및 4 도 포함);

<76> (h) n이 1이거나;

<77> (i) L₁이 C₂₋₃ 알킬렌이거나;

<78> (j) L₂가 C₁₋₆ 알킬렌, (C₁₋₅ 헤테로아릴)C₁₋₆ 알킬렌 또는 -페닐-C₁₋₆ 알킬렌이거나;

<79> (k) L₂가 메틸렌이거나;

<80> (l) L₃가 에틸렌, 비닐렌, 에티닐렌 및 페닐렌이거나;

<81> (m) Q가 비방향족 질소-함유 C₂₋₅ 헤테로사이클릴이거나;

<82> (n) Q가 피페리딜, N-(C₁₋₆ 알킬)피페라지닐, 피페라지닐, 피롤리닐, 피롤리디닐 및 모르폴리닐로부터 선택되거나;

<83> (o) Q는 각 경우에 헤테로사이클릴, 페닐 및 알킬 그룹이 할로젠, 니트로, 시아노 및 C₁₋₃ 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있는 하이드록실, 카복스아미드, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₈ 헤테로사이클릴, N(C₁₋₆ 알킬)(C₁₋₈ 헤테로사이클릴), NH(C₁₋₈ 헤테로사이클릴), (C₁₋₈ 헤테로사이클릴)C₁₋₃ 알킬렌, C₁₋₈ 헤테로사이클릴-O-, C₁₋₆ 알콕시, (C₃₋₆ 사이클로알킬)-O-, 페닐, (페닐)C₁₋₃ 알킬렌, N(C₁₋₆ 알킬)[(페닐)C₁₋₃ 알킬렌] 및 (페닐)C₁₋₃ 알킬렌-O-로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있는 N-모르폴리

닐 또는 N-피페리디닐이거나;

- <84> (p) Q가 피리딜, 피리미딜, 푸릴, 티오푸릴, 이미다졸릴, (이미다졸릴)_{C₁₋₆} 알킬렌, 옥사졸릴, 티아졸릴, 2,3-디하이드로-인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 2-옥소벤즈이미다졸릴, (테트라졸릴)_{C₁₋₆} 알킬렌, 테트라졸릴, (트리아졸릴)_{C₁₋₆} 알킬렌, 트리아졸릴, (피롤릴)_{C₁₋₆} 알킬렌 및 피롤릴로부터 선택된 C₁₋₆ 헤테로사이클릴 그룹을 포함하는 치환체에 의해 치환되거나;
- <85> (q) Q가 치환되거나 비치환된 N-모르폴리닐이거나;
- <86> (r) Q가, R₈ 또는 R₉이 각각 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, C₃₋₈ 알케닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, (C₃₋₇ 사이클로알킬)_{C₁₋₆} 알킬렌, C₂₋₅ 헤테로사이클릴, 페닐, (C₂₋₅ 헤테로사이클릴)_{C₁₋₆} 알킬렌 및 (페닐)_{C₁₋₆} 알킬렌으로부터 독립적으로 선택된 NR₈R₉이거나;
- <87> (s) R₈ 및 R₉ 중 하나가 수소가거나;
- <88> (t) R₈이 H이고, R₉가 할로, 니트로, 시아노 및 C₁₋₃ 알킬로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환체에 의해 임의로 치환된 방향족 C₁₋₈ 헤테로사이클릴 또는 페닐이거나;
- <89> (u) R₉가 페닐, 피리딜, 피리미딜, 푸릴, 티오푸릴, 이미다졸릴, (이미다졸릴)_{C₁₋₆} 알킬렌, 옥사졸릴, 티아졸릴, 2,3-디하이드로-인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 2-옥소벤즈이미다졸릴, (테트라졸릴)_{C₁₋₆} 알킬렌, 테트라졸릴, (트리아졸릴)_{C₁₋₆} 알킬렌, 트리아졸릴, (피롤릴)_{C₁₋₆} 알킬렌 및 피롤릴이거나;
- <90> (v) NR_aR_b가 함께 피페리딜, 메틸피페리딜, 디메틸아미노, 피롤리디닐, 디에틸아미노, 메틸에틸아미노, 에틸프로필아미노 또는 디프로필아미노를 형성하거나;
- <91> (w) NR_aR_b가 함께 피페리딜, 피롤리디닐 또는 디에틸아미노를 형성하거나;
- <92> (x) n이 1이거나;
- <93> (y) G가 하기 (1) 내지 (4)로부터 선택되거나:
 - <94> (1) L₄ 및 L₅가 독립적으로 C₂₋₃ 알킬렌으로부터 선택된 일반식 (i),
 - <95> (2) L₆가 C₂₋₃ 알킬렌이고 L₇이 C₂₋₃ 알킬렌이거나 존재하지 않는 일반식 (iii);
 - <96> (3) L₂가 C₁₋₆ 알킬렌, 페닐 C₁₋₄ 알킬렌 또는 (방향족 C₁₋₅ 헤테로사이클릴)_{C₁₋₄} 알킬렌인 L₂Q, 및
 - <97> (4) L₁이 C₂₋₃ 알킬렌인 OL₁Q;
- <98> (z') G가 하기 (1) 내지 (3)으로부터 선택되거나:
 - <99> (1) L₄ 및 L₅가 각각 C₂ 알킬렌인 일반식 (i),
 - <100> (2) L₆ 및 L₇이 각각 C₂ 알킬렌인 일반식 (iii),
 - <101> (3) L₂가 메틸렌인 L₂Q;
- <102> (z) G가 L₂Q이거나;
- <103> (aa) R₁₀이 H, 측쇄 C₃₋₆ 알킬 또는 벤질이거나;
- <104> (bb) R₁₀이 이소프로필 또는 벤질이거나;
- <105> (cc) Q가 비방향족 C₂₋₅ 헤테로사이클릴이거나;
- <106> (dd) Q가 피페리딜, N-(C₁₋₆ 알킬)피페라지닐, 피페라지닐, 피롤리닐, 피롤리디닐 및 모르폴리닐로부터 선택되거나;

- <107> (ee) Q가 비방향족 C₂₋₅ 헤테로사이클릴이거나;
- <108> (ff) Q가 피페리딜, N-(C₁₋₆ 알킬)피페라지닐, 피페라지닐, 피롤리닐, 피롤리디닐 및 모르폴리닐로부터 선택되거나;
- <109> (gg) Q가 피페리딜, N-(C₁₋₆ 알킬)피페라지닐, 피페라지닐, 피롤리닐, 피롤리디닐 및 모르폴리닐로부터 선택되거나;
- <110> (hh) NR_aR_b가 함께 피페리딜, 피롤리디닐 또는 디에틸아미노를 형성하거나;
- <111> (ii) n이 1이거나;
- <112> (jj) R₇이 하이드록실, 할로이거나, L₆ 및 L₇ 중 하나가 R₆ 및 R₇이 부착된 탄소원자에 이중 결합을 제공하는 경우 존재하지 않거나;
- <113> (kk) 상기한 것의 조합인 화합물이 포함된다.
- <114> 바람직한 화합물의 예로는 메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-(2-피리딘-2-일-에틸)-아민, 벤질-메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 에틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피리딘-4-일메틸-아민, [2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 메틸-펜에틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 디메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 디메틸-{2-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페녹시]-에틸}-아민, 메틸-펜에틸-[3-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민 및 디벤질-(3-{2-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피롤-1-일}-프로필)-아민이 포함된다.
- <115> 추가의 바람직한 화합물로는 인단-1-일-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 사이클로헥실-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 사이클로프로필-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 피리딘-2-일-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, [4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피리딘-2-일-아민, 페닐-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, [3-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피리딘-2-일-아민, (4-클로로-페닐)-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민 및 (4-클로로-페닐)-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민이 포함된다.
- <116> 바람직한 화합물의 추가의 예로는 4-[3-(3-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-모르폴린, 1-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-피페리딘, 벤질-메틸-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-아민, 1-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-데카하이드레오-피페리딘, 1-(3-{4-[5-(3-피페리딘-1-일-프로필설퍼닐)-테트라졸-1-일]-페녹시}-프로필)-피페리딘, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-올, 4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-모르폴린, 2-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린, {1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-피리딘-2-일-아민, 1-벤질-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진, 인단-1-일-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 사이클로헥실-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 사이클로프로필-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 8-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-1,4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데칸, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 아마이드, 메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-(2-피리딘-2-일-에틸)-아민, 벤질-메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 4-페닐-1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-올, 1-페닐-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진, 메틸-펜에틸-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-아민, 2-메틸-1-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-피페리딘, 메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, {1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-피리딘-2-일-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-아민, 2-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-에탄올, 1-[3-(4-피롤리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-피페리딘, 1-{3-[4-(4-벤질리덴-피페리딘-1-일메틸)-페녹시]-프로필}-피페리딘, 에틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피리딘-4-일메틸-아민, 1-(3-[4-(4-벤질-피페리딘-1-일메틸)-페녹시]-프로필)-피페리딘, 2-(4-클로로-페닐)-5-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄, 1-[3-(2'-피페리딘-1-일메틸-비페닐-4-일옥시)-프로필]-피페리딘, 1-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-1,3-디하이드로-벤조이미다졸-2-온, 1-(3-{4-[1-(3-피페리딘-1-일-프로필)-1H-피롤-2-일]-페녹시}-프로필)-피페리딘이 포함된다.
- <117> 본 발명은 또한 1-(3-페닐-알릴)-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진, [2-(3,4-디메톡시-페닐)-

에틸]-메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 메틸-벤에틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 1-[3-[3-(4-벤질리덴-피페리딘-1-일메틸)-페녹시]-프로필]-피페리딘, 4-(4-클로로-페닐)-1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-올, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-4-(3-페닐-프로필)-피페리딘, 디메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 1-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-1H-벤조이미다졸, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-[2,3']비피리디닐, 1-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-2,3-디하이드로-1H-인돌, 1-이소프로필-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아자사이클로트리데칸, 1-메틸-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진, 5-브로모-1-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-2,3-디하이드로-1H-인돌, 메틸-벤에틸-[3-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 2-{1-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-피페리딘-2-일}-에탄올, 4-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-모르폴린, 2-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-벤질]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린, 피리딘-2-일-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린, [4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피리딘-2-일-아민, 1-[2-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-에틸]-피페리딘, 디벤질-(3-{2-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피롤-1-일}-프로필)-아민, 디메틸-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-아민, 페닐-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, [3-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피리딘-2-일-아민, 5-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-2-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피리미딘, (4-클로로-페닐)-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 1-메틸-4-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-피페라진, 1-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-벤질]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린 및 (4-클로로-페닐)-[3-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민과 같은 화합물을 특징으로 한다.

<118> 추가의 예로는 4-[3-(3-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-모르폴린, 1-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-피페리딘, 벤질-메틸-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-아민, 1-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-데카듀테리오-피페리딘, 1-(3-{4-[5-(3-피페리딘-1-일-프로필설페닐)-테트라졸-1-일]-페녹시}-프로필)-피페리딘, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-올, 4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-모르폴린, 2-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린, {1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-피리딘-2-일-아민, 1-벤질-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진, 인단-1-일-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 사이클로헥실-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 사이클로프로필-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 8-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-1,4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데칸, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 아미드, 메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-2-피리딘-2-일-에틸-아민, 벤질-메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 4-페닐-1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-올, 1-페닐-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진, 메틸-벤에틸-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-아민, 2-메틸-1-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-피페리딘, 메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, {1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-피리딘-2-일-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-아민, 2-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-에탄올, 1-[3-(4-피롤리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-피페리딘, 1-{3-[4-(4-벤질리덴-피페리딘-1-일메틸)-페녹시]-프로필}-피페리딘 및 에틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피리딘-4-일메틸-아민이 포함된다.

<119> 본 발명의 더욱 바람직한 화합물로는 1-{3-[4-(4-벤질-피페리딘-1-일메틸)-페녹시]-프로필}-피페리딘, 2-(4-클로로-페닐)-5-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵탄, 1-[3-(2'-피페리딘-1-일메틸-비페닐-4-일옥시)-프로필]-피페리딘, 1-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-1,3-디하이드로-벤조이미다졸-2-온, 1-(3-{4-[1-(3-피페리딘-1-일-프로필)-1H-피롤-2-일]-페녹시}-프로필)-피페리딘, 1-(3-페닐-알릴)-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진, [2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 메틸-벤에틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 1-{3-[3-(4-벤질리덴-피페리딘-1-일메틸)-페녹시]-프로필}-피페리딘, 4-(4-클로로-페닐)-1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-올, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-4-(3-페닐-프로필)-피페리딘, 디메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 1-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-1H-벤조이미다졸, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-[2,3']비피리디닐, 1-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-2,3-디하이드로-1H-인돌, 1-이소프로필-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아자사이클로트리데칸, 1-메틸-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진, 5-브로모-1-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-2,3-디하이드로-1H-인돌, 메틸-벤에틸-[3-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 2-{1-[3-(4-피페리딘-1-일

메틸-페녹시)-프로필}-피페리딘-2-일}-에탄올, 4-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-모르폴린, 2-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-벤질]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린, 피리딘-2-일-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린, [4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피리딘-2-일-아민, 1-[2-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-에틸]-피페리딘, 디벤질-(3-{2-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피롤-1-일}-프로필)-아민, 디메틸-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-아민, 페닐-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민 및 [3-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피리딘-2-일-아민이 포함된다.

<120> 본 발명은 또한 1-이소프로필-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진, 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진 하이드로클로라이드, 1-벤질-4-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진, 1-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진 하이드로클로라이드 및 1-벤질-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진과 같은 화합물을 특징으로 한다. 더욱 바람직한 화합물로는 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진, 1-이소프로필-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진, 1-벤질-4-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진 및 1-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진이 포함된다.

<121> 추가의 예로는 (A) 1-{3-[2'-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-비페닐-4-일옥시]-프로필}-피페리딘, 1-(3-{4-[2-(1-메틸-피롤리딘-2-일)-에틸]-페녹시}-프로필)-피페리딘 및 1-{3-[4-(1-이소프로필-피페리딘-4-일메틸)-페녹시]-프로필}-피페리딘; (B) 1-{3-[4-(1-메틸-피롤리딘-2-일)-페녹시]-프로필}-피페리딘, 1-벤질-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페리딘-4-올 및 1-이소프로필-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페리딘-4-올; (C) 1-{3-[4-(1-메틸-피롤리딘-2-일)-페녹시]-프로필}-피페리딘 및 1-벤질-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페리딘-4-올; (D) {3-푸란-2-일-3-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-프로필}-디메틸-아민, 4-{3-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-3-피리미딘-2-일-프로필}-모르폴린, 4-{4,4,4-트리플루오로-3-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-부틸}-모르폴린 및 4-{4,4,4-트리플루오로-3-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-부틸}-모르폴린, 및 (E) (2-모르폴린-4-일-에틸)-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 이소프로필-(2-모르폴린-4-일-에틸)-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-아민 및 (2-모르폴린-4-일-에틸)-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-티아졸-2-일메틸-아민이 포함된다.

<122> 본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물의 합성 중간체로서 유용한 화합물을 제공한다. 그 자체가 약제학적으로 활성을 가질 수 있거나 없는 이러한 화합물은 반응식 및 합성 실시예에 제공된 화합물을 포함한다.

<123> 본 발명은 또한 H₃-매개 질환을 연구하는데 유용한, 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography, PET) 또는 단일-양성자 방출 산정 단층촬영(single-photon emission computed tomography, SPECT)에 의해 검출될 수 있는 동위원소 표시된 화합물을 예측한다.

<124> 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 공정 동안, 관련 분자에 대해 민감성 또는 반응성 그룹을 보호하는 것이 필요하고/하거나 바람직할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 보호 그룹을 사용하여 변형될 수 있고; 이러한 화합물, 전구체, 또는 프로드럭은 또는 본 발명의 범위내에 있다. 이는 문헌["Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; 및 T.W. Green & P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry", 3rd., John Wiley & Sons, 1999]에 기술된 것과 같은 통상의 보호 그룹의 수단에 의해 달성될 수 있다. 보호 그룹은 당업계에서 공지된 방법을 사용하여 간편한 후속 단계에서 제거될 수 있다.

<125> **하이드록실 보호 그룹**

<126> 하이드록실 보호 그룹으로는 메틸 에테르, 치환된 메틸 에테르, 치환된 에틸 에테르, 치환된 벤질 에테르 및 실릴 에테르가 포함된다.

<127> 치환된 메틸 에테르

<128> 치환된 메틸 에테르의 예로는 메톡시메틸, 메틸티오메틸, t-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸, 벤질옥시메틸, p-메톡시벤질옥시메틸, (4-메톡시페녹시)메틸, 구아니아아콜메틸, t-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸, 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 테트라하이드로피라닐, 3-브로모테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 1-메톡시사이클로헥실, 4-메톡시테트라하이드로피라닐, 4-메톡시테트라하이드로티오피라닐, 4-메톡시테트라하이드

드로티오피라닐, S,S-디옥시도, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일, 1,4-디옥산-2-일, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오푸라닐 및 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타하이드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일이 포함된다.

<129> 치환된 에틸 에테르

<130> 치환된 에틸 에테르의 예로는 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, t-부틸, 알릴, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐 및 벤질이 포함된다.

<131> 치환된 벤질 에테르

<132> 치환된 벤질 에테르의 예로는 p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, p-페닐벤질, 2- 및 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 N-옥시도, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤즈하이드릴, 5-디벤조수베릴, 트리페닐메틸, α-나프틸디페닐메틸, p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모펜아크릴옥시)페닐디페닐메틸, 4,4',4''-트리스(4,5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4''-트리스(레볼리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4''-트리스(벤질옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일메틸)비스(4',4''-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피페닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)크산테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디티올란-2-일 및 벤즈이소티아졸릴 S,S-디옥시도가 포함된다.

<133> 실릴 에테르

<134> 실릴 에테르의 예로는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리아이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸텍실실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리벤질실릴, 트리-p-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴 및 t-부틸메톡시페닐실릴이 포함된다.

<135> 에스테르

<136> 에테르 이외에, 하이드록실 그룹은 에스테르로서 보호될 수 있다. 에스테르의 예로는 포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, p-P-페닐아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트(레블리네이트), 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트, 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토에이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트(메시토에이트)가 포함된다.

<137> 카보네이트

<138> 카보네이트의 예로는 메틸, 9-플루오레닐메틸, 에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(페닐설폰)에틸, 2-(트리페닐포스포니오)에틸, 이소부틸, 비닐, 알릴, p-니트로페닐, 벤질, p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, S-벤질 티오키카보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 및 메틸 디티오키카보네이트가 포함된다.

<139> 보조 절단제

<140> 보조 절단제의 예로는 2-요오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, o-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠설폰에이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸 카보네이트, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트 및 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트가 포함된다.

<141> 기타 에스테르

<142> 기타 에스테르의 예로는 2,6-디클로로-4-메틸 페녹시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시노에이트, (E)-2-메틸-2-부텐노에이트(트리글로에이트), o-(메톡시카보닐)벤조에이트, p-P-벤조에이트, α-나프토에이트, 니트레이트, 알킬 N,N,N',N'-테트라메틸포스포디아미데이트, N-페닐카바메이트, 보레이트, 디메틸포스포티오일 및 2,4-디니트로페닐설폰에이트가 포함된다.

<143> 설포네이트

- <144> 설포네이트의 예로는 설페이트, 메탄설포네이트(메실레이트), 벤질설포네이트 및 토실레이트가 포함된다.
- <145> **1,2- 및 1,3-디올의 보호**
- <146> 사이클릭 아세탈 및 케탈
- <147> 사이클릭 아세탈 및 케탈의 예로는 메틸렌, 에틸리덴, 1-t-부틸에틸리덴, 1-페닐에틸리덴, (4-메톡시페닐)에틸리덴, 2,2,2-트리클로로에틸리덴, 아세트나이드(이소프로필리덴), 사이클로펜틸리덴, 사이클로헥실리덴, 사이클로헥실리덴, 벤질리덴, p-메톡시벤질리덴, 2,4-디메톡시벤질리덴, 3,4-디메톡시벤질리덴 및 2-니트로벤질리덴이 포함된다.
- <148> 사이클릭 오르토 에스테르
- <149> 사이클릭 오르토 에스테르의 예로는 메톡시메틸렌, 에톡시메틸렌, 디메톡시메틸렌, 1-메톡시에틸리덴, 1-에톡시에틸리덴, 1,2-디메톡시에틸리덴, α-메톡시벤질리덴, 1-(N,N-디메틸아미노)에틸리덴 유도체, α-(N,N-디메틸아미노)벤질리덴 유도체 및 2-옥사사이클로펜틸리덴이 포함된다.
- <150> 실릴 유도체
- <151> 실릴 유도체의 예로는 디-t-부틸실릴렌 그룹 및 1,3-(1,1,3,3-테트라이소프로필디실록사닐리덴) 유도체가 포함된다.
- <152> **아미노 보호 그룹**
- <153> 아미노 보호 그룹은 카바메이트, 아마이드 및 특정-NH 보호 그룹이 포함된다.
- <154> 카바메이트의 예로는 메틸 및 에틸 카바메이트, 치환된 에틸 카바메이트, 보조 절단 카바메이트, 광분해 절단 카바메이트, 우레아계 유도체 및 기타 카바메이트가 포함된다.
- <155> 카바메이트
- <156> 메틸 및 에틸 카바메이트의 예로는 메틸 및 에틸, 9-플루오레닐메틸, 9-(2-설포)플루오레닐메틸, 9-(2,7-디브로모)플루오레닐메틸, 2,7-디-t-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라하이드로티옥산틸)]메틸 및 4-메톡시페나크릴이 포함된다.
- <157> 치환된 에틸
- <158> 치환된 에틸 카바메이트의 예로는 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-페닐에틸, 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸, 1,1-디메틸-2-할로에틸, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸, 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸, 1-메틸-1-(4-비페닐릴)에틸, 1-(3,5-디-t-부틸페닐)-1-메틸에틸, 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸, 2-(N,N-디사이클로헥실카복스아미도)에틸, t-부틸, 1-아다만틸, 비닐, 알릴, 1-이소프로필알릴, 신나밀, 4-니트로신나밀, 8-퀴놀릴, N-하이드록시피페리디닐, 알킬디티오, 벤질, p-메톡시벤질, p-니트로벤질, p-브로모벤질, p-클로로벤질, 2,4-디클로로벤질, 4-메틸설피닐벤질, 9-안트릴메틸 및 디페닐메틸이 포함된다.
- <159> 보조 절단제
- <160> 보조 절단제의 예로는 2-메틸티오에틸, 2-메틸설포닐에틸, 2-(p-톨루엔설포닐)에틸, [2-(1,3-디티아닐)]메틸, 4-메틸티오페닐, 2,4-디메틸티오페닐, 2-포스포니오에틸, 2-트리페닐포스포니오이소프로필, 1,1-디메틸-2-시아노에틸, m-클로로-p-아실옥시벤질, p-(디하이드록시보릴)벤질, 5-벤즈옥사졸릴메틸 및 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸이 포함된다.
- <161> 광분해 절단제
- <162> 광분해 절단제의 예로는 페노티아지닐-(10)-카보닐 유도체, N'-p-톨루엔설포닐아미노카보닐 및 N'-페닐아미노티오카보닐이 포함된다.
- <163> 우레아계 유도체
- <164> 우레아계 유도체의 예로는 페노티아지닐-(10)-카보닐 유도체, N'-p-톨루엔설포닐아미노카보닐 및 N'-페닐아미노

티오키아보닐이 포함된다.

- <165> 기타 카바메이트
- <166> 기타 카바메이트의 예로는 t-아밀, S-벤질 티오키아보메이트, p-시아노벤질, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 사이클로프로필메틸, p-데실옥시벤질, 디이소프로필메틸, 2,2-디메톡시카보닐비닐, o-(N,N-디메틸카복스아미도)벤질, 1,1-디메틸-3-(N,N-디메틸카복스아미도)프로필, 1,1-디메틸프로피닐, 디(2-피리딜)메틸, 2-푸라닐메틸, 2-요오도에틸, 이소보닐, 이소부틸, 이소니코티닐, p-(p'-메톡시페닐아조)벤질, 1-메틸사이클로부틸, 1-메틸사이클로헥실, 1-메틸-1-사이클로프로필메틸, 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)에틸, 1-메틸-1-(p-페닐아조페닐)에틸, 1-메틸-1-페닐에틸, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸, 페닐, p-(페닐아조)벤질, 2,4,6-트리-t-부틸페닐, 4-(트리메틸암모늄)벤질 및 2,4,6-트리메틸벤질이 포함된다.
- <167> 아미드의 예로는 하기 아미드, 보조 절단제 및 사이클릭 이미드 유도체가 포함된다:
- <168> 아미드
- <169> N-포르밀, N-아세틸, N-클로로아세틸, N-트리클로로아세틸, N-트리플루오로아세틸, N-페닐아세틸, N-3-페닐프로피오닐, N-피콜리노일, N-3-피리딜카복스아미드, N-벤조일페닐알라닐 유도체, N-벤조일, N-p-페닐벤조일.
- <170> 보조 절단제
- <171> N-o-니트로페닐아세틸, N-o-니트로페녹시아세틸, N-아세토아세틸, (N'-디티오벤질옥시카보닐아미노)아세틸, N-3-(p-하이드록시페닐)프로피오닐, N-3-(o-니트로페닐)프로피오닐, N-2-메틸-2-(o-니트로페녹시)프로피오닐, N-2-메틸-2-(o-페닐아조페녹시)프로피오닐, N-4-클로로부티릴, N-3-메틸-3-니트로부티릴, N-o-니트로신나모일, N-아세틸메티오닌 유도체, N-o-니트로벤조일, N-o-(벤조일옥시메틸)벤조일 및 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온.
- <172> 사이클릭 이미드 유도체
- <173> N-프탈이미드, N-디티아숙시노일, N-2,3-디페닐말레오일, N-2,5-디메틸피롤릴, N-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자 사이클로펜탄 부가물, 5-치환된 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자사이클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자사이클로헥산-2-온 및 1-치환된 3,5-디니트로-4-피리도닐.
- <174> **특정-NH 보호 그룹**
- <175> 특정 NH 보호 그룹의 예로는 하기 N-알킬, N-아릴 아민 및 이민 유도체가 포함된다:
- <176> N-알킬 및 N-아릴 아민
- <177> N-메틸, N-알릴, N-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸, N-3-아세톡시프로필, N-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-피롤린-3-일), 4급 암모늄 염, N-벤질, N-4-메톡시벤질, N-디(4-메톡시페닐)메틸, N-5-디벤조수베릴, N-트리페닐메틸, N-(4-메톡시페닐)디페닐메틸, N-9-페닐플루오레닐, N-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌, N-페로세닐메틸 및 N-2-피콜릴아민 N'-옥사이드.
- <178> 이민 유도체
- <179> N-1,1-디메틸티오메틸렌, N-벤질리덴, N-p-메톡시벤질리덴, N-디페닐메틸렌, N-[(2-피리딜)메시틸]메틸렌 및 N-(N',N'-디메틸아미노메틸렌).
- <180> **카보닐 그룹의 보호**
- <181> 비사이클릭 아세탈 및 케탈
- <182> 사이클릭 아세탈 및 케탈의 예로는 디메틸, 비스(2,2,2-트리클로로에틸), 디벤질, 비스(2-니트로벤질) 및 디아세탈이 포함된다.
- <183> 사이클릭 아세탈 및 케탈
- <184> 사이클릭 아세탈 및 케탈의 예로는 1,3-디옥산, 5-메틸렌-1,3-디옥산, 5,5-디브로모-1,3-디옥산, 5-(2-피리딜)-1,3-디옥산, 1,3-디옥솔란, 4-브로모메틸-1,3-디옥솔란, 4-(3-부테닐)-1,3-디옥솔란, 4-페닐-1,3-디옥솔란, 4-(2-니트로페닐)-1,3-디옥솔란, 4,5-디메톡시메틸-1,3-디옥솔란, 0,0'-페닐렌디옥시 및 1,5-디하이드로-3H-

2,4-벤조디옥세핀이 포함된다.

<185> 비사이클릭 디티오 아세탈 및 케탈

<186> 비사이클릭 디티오 아세탈 및 케탈의 예로는 S,S'-디메틸, S,S'-디에틸, S,S'-디프로필, S,S'-디부틸, S,S'-디펜틸, S,S'-디페닐, S,S'-디벤질 및 S,S'-디아세틸이 포함된다.

<187> 사이클릭 디티오 아세탈 및 케탈

<188> 사이클릭 디티오 아세탈 및 케탈의 예로는 1,3-디티안, 1,3-디티올란 및 1,5-디하이드로-3H-2,4-벤조디티에핀이 포함된다.

<189> 비사이클릭 모노티오 아세탈 및 케탈

<190> 비사이클릭 모노티오 아세탈 및 케탈의 예로는 O-트리메틸실릴-S-알킬, O-메틸-S-알킬 또는 -S-페닐, 및 O-메틸-S-2-(메틸티오)에틸이 포함된다.

<191> 사이클릭 모노티오 아세탈 및 케탈

<192> 사이클릭 모노티오 아세탈 및 케탈의 예로는 1,3-옥사티올란이 포함된다.

<193> **기타 유도체**

<194> O-치환된 시아노하이드린

<195> O-치환된 시아노하이드린의 예로는 O-아세틸, O-트리메틸실릴, O-1-에톡시에틸 및 O-테트라하이드로피라닐이 포함된다.

<196> 치환된 하이드라존

<197> 치환된 하이드라존의 예로는 N,N-디메틸 및 2,4-디니트로페닐이 포함된다.

<198> 옥심 유도체

<199> 옥심 유도체의 예로는 O-메틸, O-벤질 및 O-페닐티오메틸이 포함된다.

<200> 이민

<201> 치환된 메틸렌 유도체, 사이클릭 유도체

<202> 치환된 메틸렌 유도체 및 사이클릭 유도체의 예로는 옥사졸리딘, 1-메틸-2-(1'-하이드록시알킬)이미다졸, N,N'-디메틸이미다졸리딘, 2,3-디하이드로-1,3-벤조티아졸, 디에틸아민 부가물 및 메틸알루미늄 비스(2,6-디-t-부틸-4-메틸펜톡사이드)(MAD) 복합체가 포함된다.

<203> **디카바릴 화합물의 모노보호**

<204> α- 및 β-디케톤의 선택적 보호제

<205> α- 및 β-디케톤의 선택적인 보호제로는 엔아민, 엔올, 아세테이트, 엔올 에테르, 메틸, 에틸, i-부틸, 피페리디닐, 모르폴리닐, 4-메틸-1,3-디옥솔라닐, 피롤리디닐, 벤질, S-부틸 및 트리메틸실릴가 포함된다.

<206> 사이클릭 케탈, 모노티오 및 디티오 케탈

<207> 사이클릭 케탈, 모노티오 및 디티오 케탈의 예로는 비스메틸렌디옥시 유도체 및 테트라메틸비스메틸렌디옥시 유도체가 포함된다.

<208> **카복실 그룹의 보호**

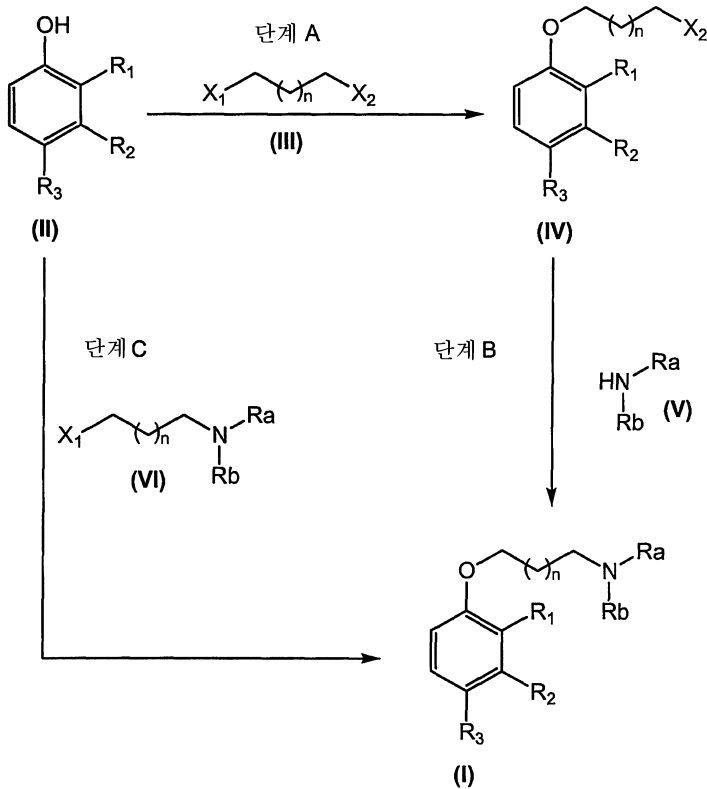
<209> 에스테르

<210> 치환된 메틸 에스테르

- <211> 치환된 메틸 에스테르의 예로는 9-플루오레닐메틸, 메톡시메틸, 메틸티오메틸, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 메톡시에톡시메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 벤질옥시메틸, 페나크릴, p-브로모페나크릴, α-메틸페나크릴, p-메톡시페나크릴, 카복사아미도메틸 및 N-프탈아미도메틸이 포함된다.
- <212> 2-치환된 에틸 에스테르
- <213> 2-치환된 에틸 에스테르의 예로는 2,2,2-트리클로로에틸, 2-할로에틸, 오메가-클로로알킬, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-메틸티오에틸, 1,3-디티아닐-2-메틸, 2-(p-니트로페닐설폰)에틸, 2-(p-톨루엔설폰)에틸, 2-(2'-피리딜)에틸, 2-(디페닐포스포)에틸, 1-메틸-1-페닐에틸, t-부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 알릴, 3-부텐-1-일, 4-(트리메틸실릴)-2-부텐-1-일, 신나밀, α-메틸신나밀, 페닐, p-(메틸머캅토)페닐 및 벤질이 포함된다.
- <214> 치환된 벤질 에스테르
- <215> 치환된 벤질 에스테르의 예로는 트리페닐메틸, 디페닐메틸, 비스(o-니트로페닐)메틸, 9-안트릴메틸, 2-(9,10-디옥소)안트릴메틸, 5-디벤조수베릴, 1-피레닐메틸, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로밀메틸, 2,4,6-트리메틸벤질, p-브로모벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-메톡시벤질, 2,6-디메톡시벤질, 4-(메틸설폰)벤질, 4-설폰벤질, 피페로닐, 4-피콜릴 및 p-P-벤질이 포함된다.
- <216> 실릴 에스테르
- <217> 실릴 에스테르의 예로는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, i-프로필디메틸실릴, 페닐디메틸실릴 및 디-t-부틸메틸실릴이 포함된다.
- <218> 활성 에스테르
- <219> 활성 에스테르의 예로는 티올이 포함된다.
- <220> 기타 유도체
- <221> 기타 유도체의 예로는 옥사졸, 2-알킬-1,3-옥사졸린, 4-알킬-5-옥소-1,3-옥사졸리딘, 5-알킬-4-옥소-1,3-디옥솔란, 오르토 에스테르, 페닐 그룹 및 펜타아미노코발트(III) 착체가 포함된다.
- <222> 주석 에스테르
- <223> 주석 에스테르의 예로는 트리에틸주석 및 트리-n-부틸주석이 포함된다.
- <224> **아미드 및 하이드라지드**
- <225> 아미드
- <226> 아미드의 예로는 N,N-디메틸, 피롤리디닐, 피페리디닐, 5,6-디하이드로펜안트리디닐, o-니트로아닐라이드, N-7-니트로인돌릴, N-8-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀릴 및 p-P-벤젠설폰아미드가 포함된다.
- <227> 하이드라지드
- <228> 하이드라지드의 예로는 N-페닐 및 N,N'-디이소프로필이 포함된다.
- <229> 본 발명의 화합물은 다음 섹션에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- <230> C. 합성
- <231> 본 발명의 화합물은 하기 반응식 1-10 및 실시예 1-97에 나타난 바와 같이 전통적인 합성 유기 방법 또는 조합적인 화학 방법에 따라 제조될 수 있다. 당업자라면 본 발명의 화합물을 얻기 위해 제공된 반응식 및 실시예의 변형 및 개작을 알고 있을 것이다.
- <232> 당업자라면 본 발명에 따른 화합물의 합성이 본원에 개시된 반응식에 기술된 중간체 및 보호된 중간체 화합물을 획득함으로써 달성될 수 있음을 인지할 것이다. 반응식을 통해서 반응 작용기가 R₃에 위치한 경우에 당업자들은 R₃의 선택이 단지 설명하기 위한 것이며, 반응 작용기가 또한 R₁ 및 R₂에 위치해 있을 수 있다는 것도 알 수 있을 것이다.

<233> 당업자라면 또한 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 공정 동안, 관련 분자에 대해 민감성 또는 반응성 그룹을 보호하는 것이 필요하고/하거나 바람직할 수 있음을 인지할 것이다. 이는 문헌["Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; 및 T.W. Green & P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry", 3rd., John Wiley & Sons, 1999]에 기술된 것과 같은 통상의 보호 그룹의 수단에 의해 달성될 수 있다. 보호 그룹은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 간편한 후속 단계에서 제거될 수 있다.

<234> 일반식 (I)의 화합물은 반응식 1에 도시된 반응에 따라 제조될 수 있다.



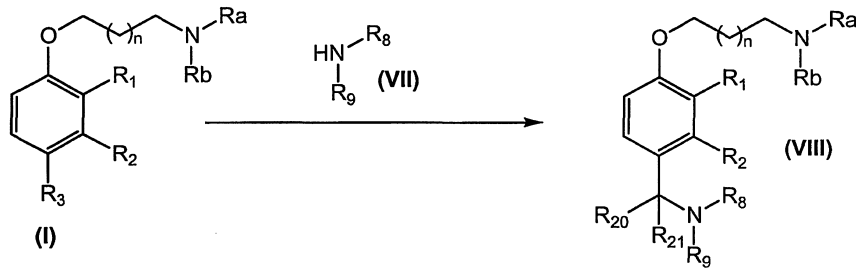
반응식 1

<235> 일반적으로, 일반식 (II)의 화합물, 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조된 화합물은 단계 A에서 반응하여 일반식 (IV)의 화합물을 형성한 다음, 단계 B에서 반응하여 일반식 (I)의 화합물을 형성한다. 별도로, 일반식 (II)의 화합물은 단계 C에서 일반식 (VI)의 화합물과 반응하여 일반식 (I)의 화합물을 형성한다. 구체적으로, R₁, R₂, R₃이 상기 정의된 바와 같은 일반식 (II)의 화합물은 염기, 예를 들어 수산화나트륨, TEA, 수소화나트륨, 탄산칼륨 등의 존재하에 유기 용매, 예를 들어 DCM, THF, DMF, DMA 등 중에서 X₁ 및 X₂가 각각 독립적으로 Cl, Br, I, 토실레이트, 메실레이트 등으로 구성된 그룹으로부터 선택되고 반응 조건하에 X₁이 우선 치환되도록(X₂ 보다, 즉 일반식 (III)의 화합물이 분자의 말단이 일반식 (III)의 화합물에 결합되는 것에 의해 선택적으로 커플링되도록) X₁이 선택된 일반식 (III)의 화합물과 반응하여 상응하는 일반식 (IV)의 화합물을 생성한다. 일반식 (V)의 화합물은 염기, 예를 들어 수산화나트륨, TEA, 수소화나트륨, 탄산칼륨 등의 존재하에 유기 용매, 예를 들어 DCM, THF, DMF, DMA 등 중에서 일반식 (V)의 화합물과 반응하여 상응하는 일반식 (I)의 화합물을 생성한다.

<237> 별도의 구체예에서, 일반식 (II)의 화합물은 염기, 예를 들어 수산화나트륨, TEA, 수소화나트륨, 탄산칼륨 등의 존재하에 유기 용매, 예를 들어 DCM, THF, DMF, DMA 등 중에서 X₁이 정의된 바와 같은 일반식 (VI)의 화합물과 반응하여 상응하는 일반식 (I)의 화합물을 생성한다.

<238> 추가의 별도의 구체예에서, 일반식 (II)의 화합물은 미츠노부 조건하(트리페닐포스핀 또는 중합체 지지된 트리페닐 포스핀 및 DBAD 또는 DEAD의 존재하)에 유기 용매, 예를 들어 DCM, THF 등 중에서 X₁이 OH인 일반식 (VI)의 화합물 또는 일반식 (III)의 화합물과 반응하여 상응하는 일반식 (I) 또는 일반식 (IV)의 화합물을

생성한다.



반응식 2

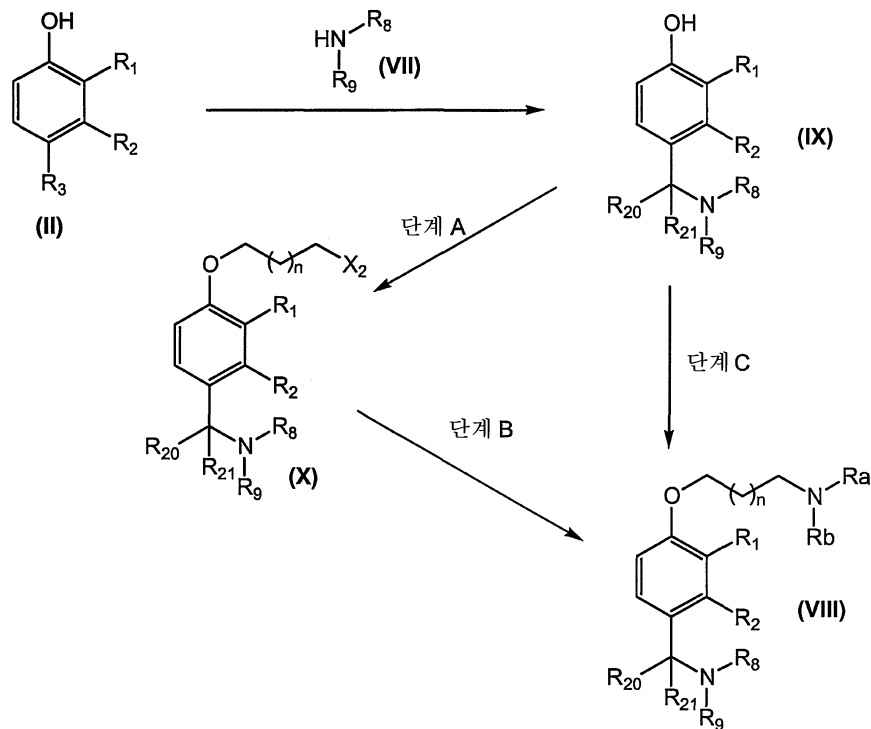
<239>

<240>

일반식 (VIII)의 화합물은 반응식 2에 도시된 공정에 따라 제조될 수 있다. 보다 특히, R₃이 -COR₅인 일반식 (I)의 화합물은 환원제, 예를 들어 소듐 보로하이드라이드, 소듐 시아노보로하이드라이드, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드, 촉매 존재하에 수소 가스 등의 존재하에 메탄올, 에탄올, 1,2-디클로로에탄, 트리플루오로에탄올 등과 같은 용매중에서 일반식 (VII)의 아민과 반응하여 상응하는 일반식 (VIII)의 화합물을 생성한다. 당업자라면 약 7 미만의 pH로 반응 혼합물의 pH를 낮추기 위해 산을 첨가하는 것이 반응을 달성하는데 필요할 수 있음을 인지할 것이고, 여기서 산은 필요에 따라 첨가된다. 적합한 산이 예로는 아세트산, 염산 등이 포함된다. R₂₀이 H인 경우, 일반식 (VII)의 화합물은 바람직하게는 소듐 시아노보로하이드라이드 또는 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드와 같은 환원제와 반응한다.

<241>

별도의 구체예에서, 일반식 (VIII)의 화합물은 반응식 3에 도시된 공정에 따라 제조될 수 있다.



반응식 3

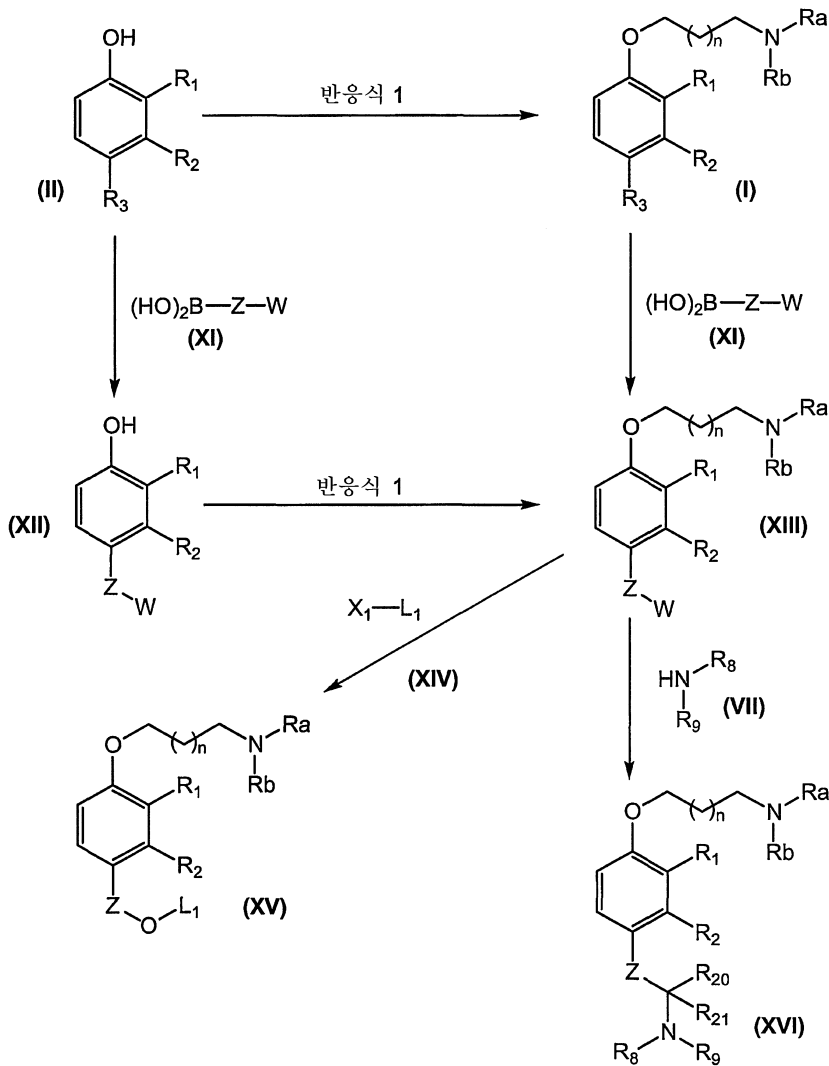
<242>

<243>

R₃이 -COR₂₀인 일반식 (II)의 화합물은 반응식 2의 공정에 따라 일반식 (VII)의 화합물과 반응하여 일반식 (IX)의 화합물을 제공하고, 반응식 1의 공정인 단계 A 및 B 또는 단계 C에 따라 추가로 반응하여 일반식 (VIII)의 화합물을 제공한다.

<244>

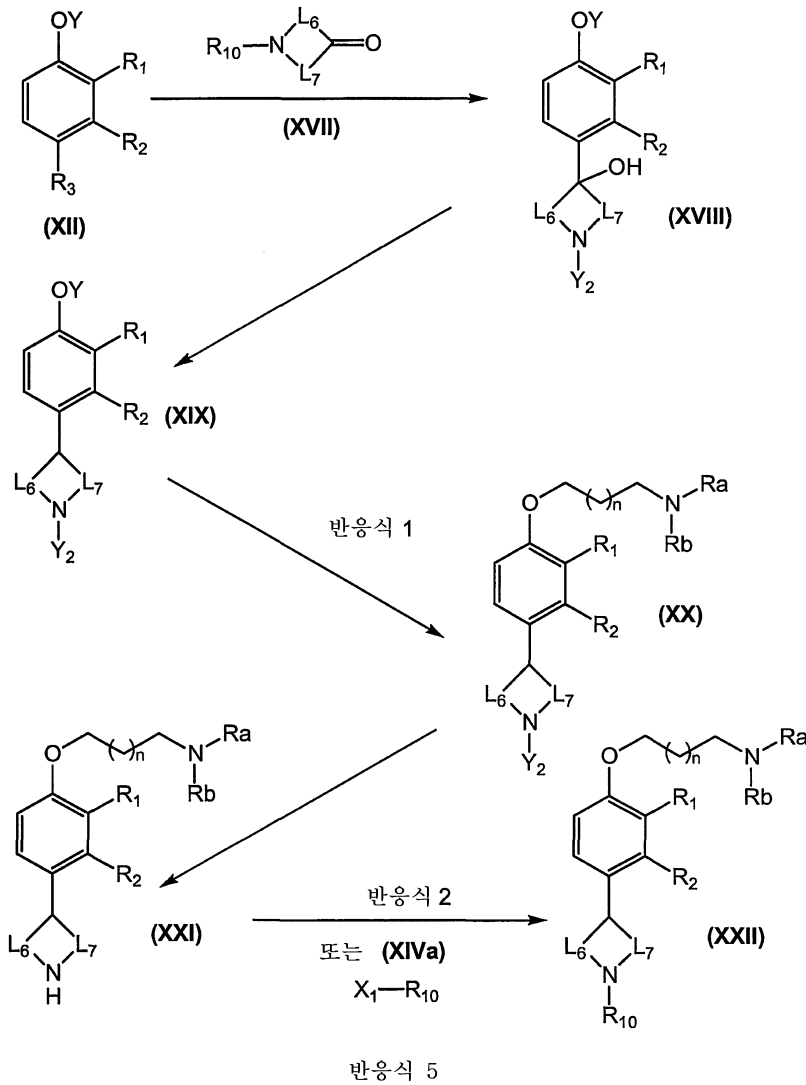
반응식 4는 Z가 치환되거나 비치환된 페닐 또는 헤테로사이클일 수 있으며 W가 없거나 -COR₂₀, 또는 -OY(여기서, Y는 보호 그룹임)인 화학식 (XV) 및 (XVI)의 화합물을 제조하기 위한 가이드스를 제공한다. 바람직한 화합물은 Z가 치환된 페닐, 티에닐, 피리디닐, 피리미디닐 또는 피롤릴인 화합물들이다.



<245>

<246>

화학식 (II) 또는 (I)의 화합물을 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) 등과 같은 촉매의 존재하에, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트 등과 같은 염기의 존재하에, 톨루엔, 벤젠, 자일렌 등과 같은 유기 용매에서 화학식 (XI)의 화합물과 반응시켜 각각 화학식 (XII) 및 (XIII)의 대응 화합물을 수득한다. W가 $-COR_{20}$ 인 화학식 (XIII)의 화합물을 반응식 2의 과정에 따라 화학식 (VII)의 화합물과 반응시켜 화학식 (XVI)의 화합물을 제공한다. 별도로 화학식 (XV)의 화합물을 W가 $-OY$ 인 화학식 (XIII)의 화합물로부터 제조할 수 있다. 처음에 보호 그룹 Y를 적당한 조건하에 제거하여 대응하는 하이드록실 화합물을 제공하고 이 화합물을 반응식 1의 단계 A에 대해 기재된 조건하에, X_1 이 정의된 바와 같은 화학식 (XIV)의 화합물과 반응시켜 화학식 (XV)의 화합물을 제공한다.



<247>

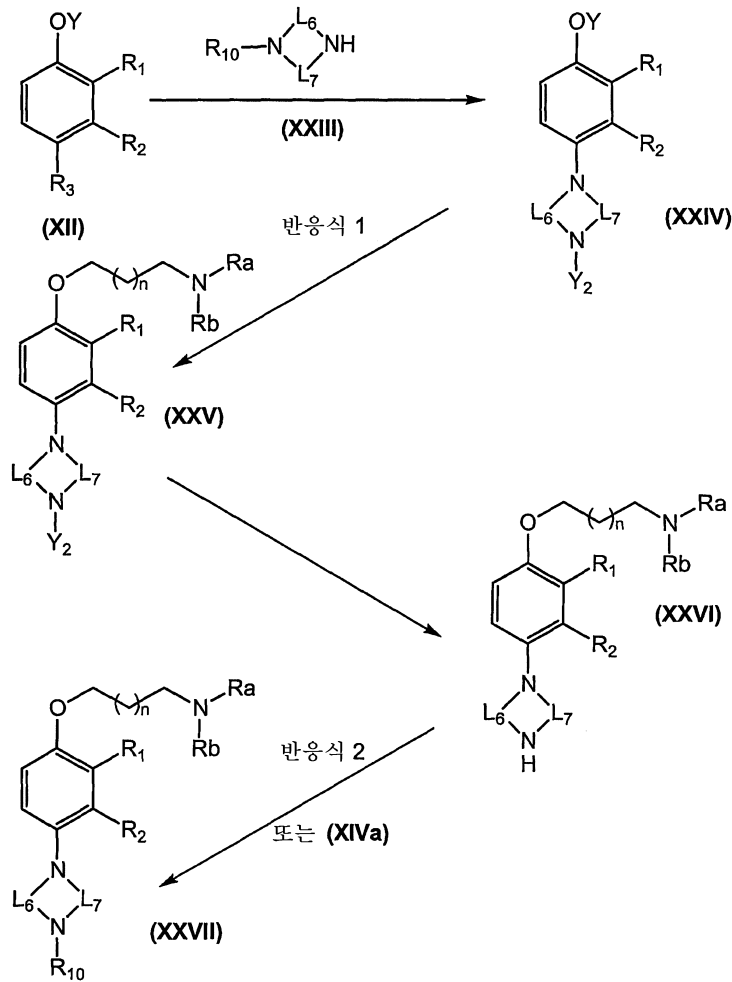
<248>

화학식 (XXI)의 화합물을 반응식 5에 요약된 방법에 따라 제조할 수 있다. Y가 보호 그룹이고 R₃가 할로젠, 바람직하게는 Br 또는 I, 보다 바람직하게는 I인 화학식 (XII)의 화합물을 THF, 디에틸 에테르 등과 같은 유기 용매에서 n-부틸리튬과 같은 유기리튬 시약과 반응시킨 다음, 화학식 (XVII)의 화합물과 반응시켜 화학식 (XVIII)의 화합물을 제공한다. 그후 화학식 (XVIII)의 화합물을 THF 또는 디에틸 에테르와 같은 유기 용매에서 TFA, HCl 또는 아세트산과 같은 산의 존재하에 소듐 보로하이드라이드 또는 소듐 시아노보로하이드라이드, 등과 같은 환원제와 반응시켜 화학식 (XIX)의 대응 화합물을 수득한다. 별도로 화학식 (XVIII)의 화합물을 TFA의 존재하에 탄소 위 팔라듐 또는 트리에틸실란과 같은 촉매의 존재하에 수소와 반응시켜 화학식 (XIX)의 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 (XIX)의 화합물로부터 보호 그룹 Y를 제거하고 이어서 반응식 1에 기재된 조건하에 반응시켜 화학식 (XX)의 화합물을 얻을 수 있다. 화학식 (XXI)의 화합물을 그룹 Y₂의 제거에 의해 화학식 (XX)의 화합물로부터 얻을 수 있다. 본 기술의 숙련자는 이 반응식에서 Y와 Y₂가 보호 그룹일 수 있다는 사실을 인정할 것이다. 본 기술의 숙련자는 또한 합성 과정에서 그룹 Y 및 Y₂가 별도로 그리고 적당한 시점에 제거될 수 있는 직각 (orthogonal) 보호 개념을 인정하고 이해할 것이다. 화학식 (XXI)의 화합물을 반응식 2의 과정에 의하여 (환원 아민화) 또는 화학식 (XIVa)의 화합물과 N-알킬화에 의해 추가로 반응시켜 화학식 (XXII)의 화합물을 제공할 수 있다.

<249>

화학식 (XXVII)의 화합물은 반응식 6에 요약된 방법에 따라 제조될 수 있다. 따라서 R₃가 Br 및 I로부터 선택되고, 바람직하게는 I인 화학식 (XII)의 화합물을 트리스(디벤질리딘아세톤)디팔라듐(0), 등과 같은 촉매의 존재하에 소듐 t-부톡사이드, 세슘 카보네이트, 트리에틸아민, 포타슘 카보네이트, 등과 같은 염기의 존재하에, THF 또는 디옥산, 등과 같은 유기 용매에서, 바람직하게는 BINAP (2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-디나프틸) 및 18-크라운-6(크라운 에테르)의 존재하에 화학식 (XXIII)의 화합물과 반응시켜 화학식 (XXIV)의 대응 화합물을

수득한다.



반응식 6

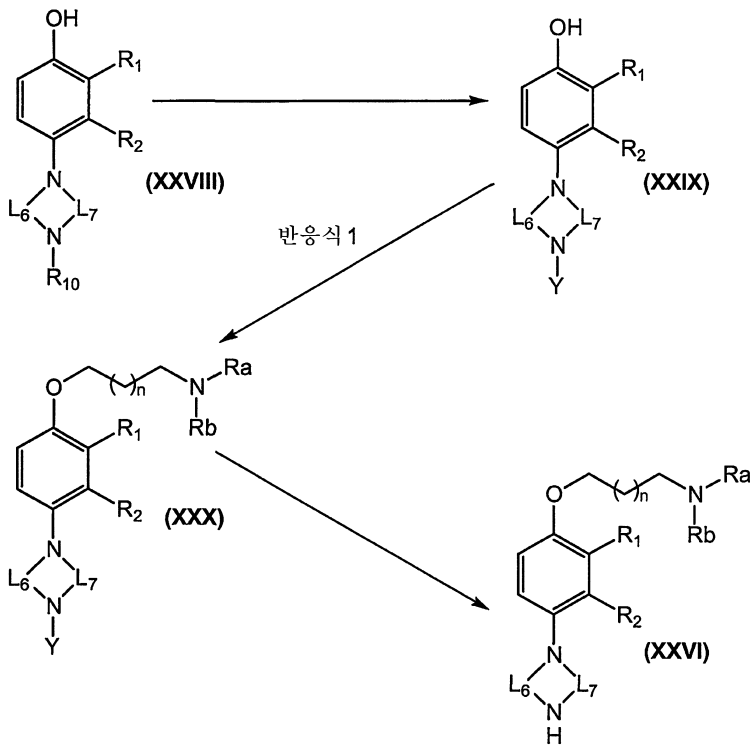
<250>

<251>

화학식 (XXIV)의 화합물로부터 보호 그룹 Y를 제거하고 이어서 반응식 1에 기재된 조건하에 반응시켜 화학식 (XXV)의 화합물을 얻을 수 있다. 그룹 Y₂의 제거에 의해 화학식 (XXV)의 화합물로부터 화학식 (XXVI)의 화합물을 얻을 수 있다. 또한 화학식 (XXVI)의 화합물을 반응식 2(환원 아민화)의 과정에 의해 또는 화학식 (XIVa)의 화합물과 N-알킬화에 의해 추가로 반응시켜 화학식 (XXVII)의 화합물을 제공할 수 있다.

<252>

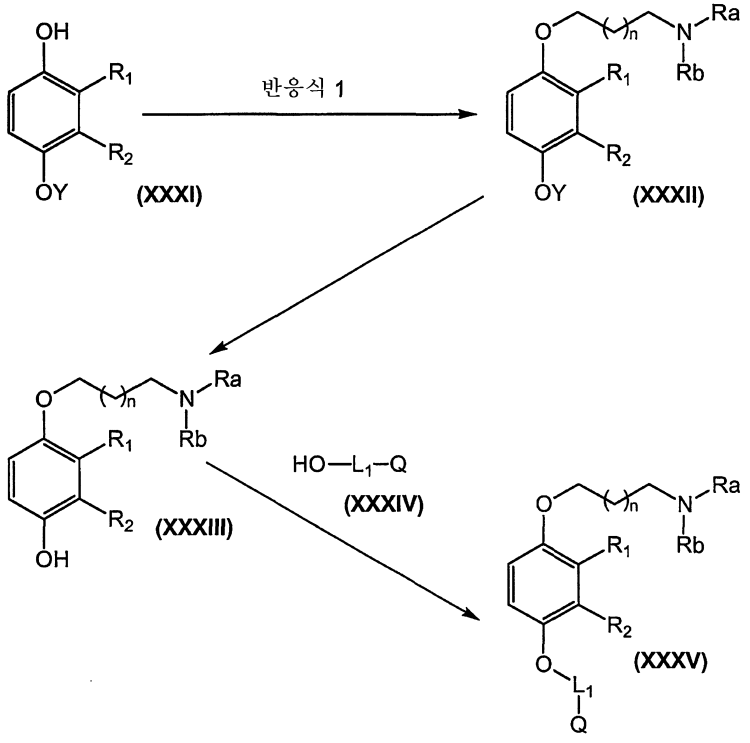
별도 유형에서 화학식 (XXVI)의 화합물을 반응식 7에 요약된 방법에 따라 화학식 (XXVIII)의 화합물로부터 얻을 수 있다. R₁₀이 H인 화학식 (XXVIII)의 화합물을 필요하다면 아민 염기의 존재하에 알킬 클로로포르메이트 또는 디알킬디카보네이트 등과 반응시켜 Y가 카바메이트 보호 그룹을 나타내는 화학식 (XXIX)의 대응 화합물을 수득한다. 바람직한 유형에서 클로로포르메이트는 에틸클로로포르메이트, 벤질클로로포르메이트, 2,2,2-트리클로로에틸클로로포르메이트, 알파-클로로에틸클로로포르메이트이며 디알킬디카보네이트는 디-tert-부틸디카보네이트이다. 특히 바람직한 유형은 디-tert-부틸디카보네이트를 사용한다. 화학식 (XXIX)의 화합물을 반응식 1의 과정에 따라 반응시켜 화합물 (XXX)을 제공하고 이 때 카바메이트 보호 그룹을 제거하여 화학식 (XXVI)의 화합물을 제공한다. 바람직한 유형에서 tert-부틸 카바메이트를 산성 조건하에 용매내 TFA 또는 HCl, 예를 들어 DCM 내 TFA 또는 에테르내 HCl를 이용하여 제거한다.



<253>

<254>

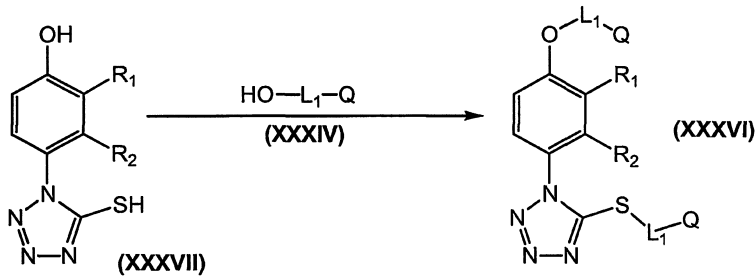
화학식(XXXV)의 화합물을 반응식 8에 요약된 과정에 따라 제조할 수 있다. 화학식 (XXXI)의 화합물을 반응식 1에 요약된 방법에 따라 반응시켜 화학식 (XXXII)의 화합물을 제공한다. 보호 그룹 Y를 제거하여 화학식 (XXXIII)의 화합물을 제공한다. 바람직한 유형에서 그룹 Y는 벤질 그룹이며, 따라서 화학식 (XXXIII)의 화합물을 탄소 위 팔라듐, 등과 같은 촉매의 존재하에, 메탄올, 에탄올 등과 같은 용매에서 수소 가스 또는 암모늄 포르메이트와 반응시켜(즉 촉매 수소분해반응) 화학식 (XXXIII)의 대응 화합물을 수득한다. 화학식 (XXXIII)의 화합물을 화학식 (XXXIV)의 화합물과 반응시켜 화학식 (XXXV)의 화합물을 제공한다. 따라서 화학식 (XXXIII)의 화합물을 Mitsunobu 조건(트리페닐포스핀 또는 폴리머 담지된 트리페닐포스핀 및 DBAD 또는 DEAD의 존재하에 DCM, THF, 등과 같은 유기 용매에서)하에 화학식 (XXXIV)의 화합물과 반응시켜 화학식 (XXXV)의 대응 화합물을 수득한다.



<255>

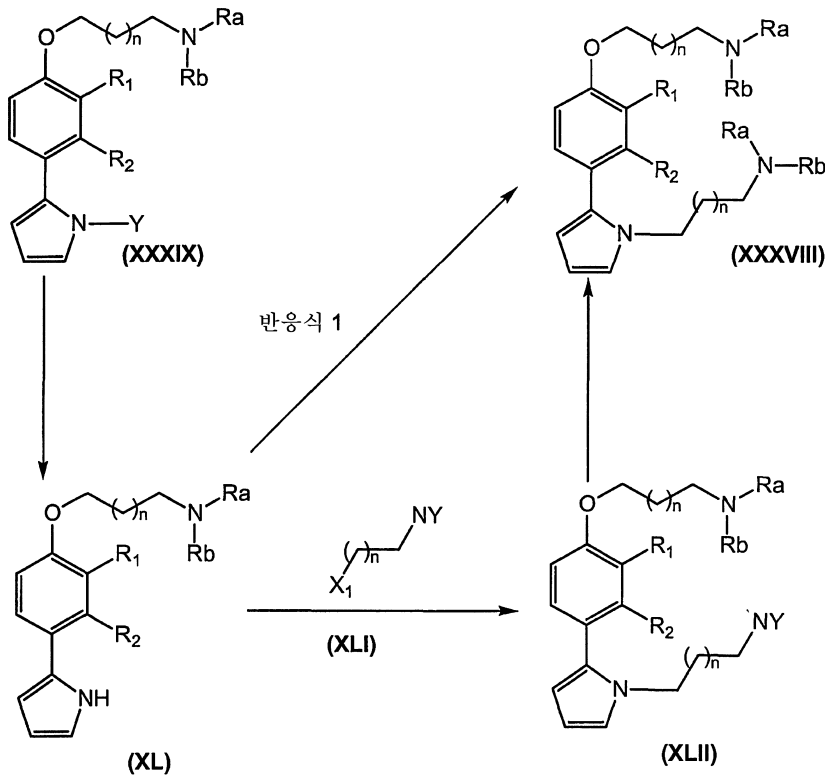
<256>

반응식 9에 예시된, 반응식 8의 특정 유형에서, 화학식 (XXXVI)의 화합물을 화학식 (XXXVII)의 화합물과 화학식 (XXXIV)의 화합물 사이에서 이중 Mitsunobu 반응에 의해 제조할 수 있다. 따라서 화학식 (XXXVII)의 화합물을 Mitsunobu 조건(트리페닐포스핀 또는 폴리머 담지된 트리페닐포스핀 및 DBAD 또는 DEAD의 존재하에 DCM, THF, 등과 같은 유기 용매에서)하에 화학식 (XXXIV)의 화합물과 반응시켜 화학식 (XXXVI)의 대응 화합물을 수득한다.



반응식 9

<257>



반응식 10

<258>

<259>

화학식 (XXXVIII)의 화합물을 반응식 10에 요약된 바와 같이, 반응식 4에 요약된 바와 같이 제조된 화학식 (XL)의 화합물을 화학식 (XLI)의 화합물과 반응시켜 화학식 (XLII)의 화합물을 제공함으로써 제조한다. 화학식 (XLII)의 화합물을 추가로 반응시켜 화학식 (XXXVIII)의 화합물을 제공할 수 있다. 특정 유형에서 화학식 (XXXIX)의 화합물은 보호 그룹 Y를 함유하며 이 그룹을 제거하여 화학식 (XL)의 화합물을 제공한다. 화학식 (XL)의 화합물을 염기의 존재하에 화학식 (XLI)의 화합물과 반응시켜 화학식 (XLII)의 화합물을 수득한다. 바람직한 유형에서 화학식 (XLI)의 화합물은 NY를 함유하며, 여기서 NY는 2,2,5,5-테트라메틸-1-아자-2,5-디실라 사이클로펜탄이다. 화학식 (XXXII)의 화합물 중 보호 그룹 Y를 제거하고 1차 아민 생성물을 알킬화 또는 환원 아민화에 의해 반응시켜 화학식 (XXXVIII)의 화합물을 제공한다. 별도의 유형에서 화학식 (XXXVIII)의 화합물을 반응식 1에 요약된 과정에 따라 화학식 (XL)의 화합물로부터 제조할 수 있다.

<260>

D. 제형, 투여 및 치료

<261>

단독 또는 병용으로(예컨대, 히스타민 H₁ 수용체 길항제와 함께) 개시된 화합물은 필요한 환자에게 수면/기상 및 각성/불면 질환(예, 불면증 및 시차증), 주의 결핍 과잉행동 질환(attention deficit hyperactivity disorders: ADHD), 학습 및 기억 질환, 인지 장애, 편두통, 신경원성 염증, 치매, 완만한 인지 장애(전-치매), 알츠하이머

질환, 기면발작, 식사 장애, 비만, 멀미, 현기증, 정신분열증, 물질남용, 양극 질환, 정신질환 및 우울증을 포함하는 신경증 뿐만 아니라 히스타민 H₃ 수용체 매개된 질환, 예컨대, 상기도 알레르기 질환, 천식, 가려움, 비충혈 및 알러지성 비염의 투여의 필요한 객체에게 치료 또는 예방에 유용하다.

<262> 1. 제형 및 투여

<263> 본 발명의 화합물 또는 조성물은 제제화되고, 제한되지는 않지만, 정맥, 구강, 피하, 근육간, 피부내, 및 비경구 투여를 포함하는 통상의 투여 경로에 의해 객체에 투여될 수 있다. 각각의 질환을 치료하기에 유효한 상기 화합물의 양은 다양할 수 있고, 공지의 방법에 의해 결정될 수 있다.

<264> 의약으로 사용하기 위해, 본 발명의 화합물의 염은 비독성의 "약제학적으로 허용가능한 염"을 말한다. 그러나 다른 염이 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 제조에 유용할 수 있다. 적절한 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 산부가염, 애컨대, 염산, 황산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 아세트산, 벤조산, 시트르산, 타르타르산, 카본산 또는 인산과 같은 약제학적으로 허용가능한 산으로 상기 화합물의 용액을 혼합하여 형성할 수 있다. 또한 본 발명의 화합물이 산성 부분을 가지면, 그의 적절한 약제학적으로 허용가능한 염은 알칼리 금속 염, 예, 소듐 또는 포타슘 염; 알칼리 토금속 염, 예, 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 염 적절한 유기 리간드와 형성된 염, 예, 4급 암모늄 염을 포함한다.

<265> 이와같이 대표적인 제학적으로 허용가능한 염은 하기를 포함한다: 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카보네이트, 바이설페이트, 바이타르타레이트, 보레이트, 브로마이드, 칼슘 에테테이트, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 클라불라네이트, 시트레이트, 디하이드로클로라이드, 에테테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴알사닐레이트, 핵실레소시네이트, 히드랄부민, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드록시나프토에이트, 요오다이드, 이소티오네이트, 락테이트, 락토바오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 납실레이트, 니트레이트, N-메틸글루카민, 암모늄 염, 올레에이트, 파모에이트(엠보네이트), 팔미테이트, 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 설페이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오크레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드 및 발레레이트의 염

<266> 본 발명은 본 발명의 화합물의 프로드럭을 범위내에 포함한다. 일반적으로, 상기 프로드럭은 생체내에서 목적하는 화합물로 쉽게 변화되는 상기 화합물의 기능성 유도체일 수 있다. 이와같이, 본 발명의 치료방법에서, 용어 "투여"는 특히 개시된 화합물 또는 특히 개시되지 않은 화합물에 의해 개시된 다양한 질환을 치료를 포함하고, 환자에 투여된 후에 생체내에서 특정 화합물로 변환한다. 적합한 프로드럭 유도체의 선별 및 제조를 위한 통상의 방법은 예컨대, "프로드럭의 디자인", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985에 기술되어 있다. 염에 추가하여 본 발명은 상기한 화합물의 에스테르, 아마이드 및 다르게 보호되거나 유도된 형태를 제공한다.

<267> 본 발명에 따른 화합물이 적어도 하나의 키랄 중심을 가지면, 이들은 에난티오머로서 존재할 수 있다. 화합물이 두개 이상의 키랄 중심을 가지면, 이들은 디아스테레오머로서 존재할 수 있다. 이러한 모든 이성질체 및 그의 혼합물이 본 발명의 범위에 속하다는 것이 이해될 것이다. 또한 상기 화합물의 결정 형태의 일부는 다형으로 존재할 수 있고, 이것은 본 발명에 포함됨이 의도된다. 추가로 상기 화합물의 일부는 물과의 용매화물(즉, 수화물) 또는 통상의 유기용매와의 용매화물을 형성할 수 있으며, 상기 용매화물도 본 발명의 범위에 포함됨이 의도된다.

<268> 본 발명은 또한 약제학적으로 허용가능한 담체 및 임의의 추가적인 약제, 예컨대, H₁ 길항제 또는 SSRI와 결합된 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 바람직하게는 상기 조성물은 환제, 정제, 캡슐, 캡슐(각각은 즉효성, 지효성 및 서방서 제형을 포함함), 분말, 과립, 멸균 비경구용 용액 또는 현탁액(시럽 및 유제 포함), 계량된 에어로졸 또는 액체 스프레이, 드롭, 앰플, 자동주사 기구 또는 좌제의 형태로; 경구, 비경구, 비강, 설하 또는 직장 투여, 또는 흡입에 투여할 수 있다. 또한 상기 조성물은 주1회, 월1회에 적합한 형태로 존재할 수 있다; 예컨대, 테카노에이트 염과 같은 활성 화합물의 비용해성 염은 근육내 주사를 위한 데포 제제로 제공된다. 정제와 같은 고형 조성물을 제공하기 위해, 본 주요 활성 성분을 약제학적 담체, 예를 들어 통상적인 정제화 성분, 옥수수 전분, 락토즈, 수크로즈, 솔비톨, 탈크, 스테아레이트, 디칼슘 포스페이트 또는 검 및 다른 약제학적 희석제, 예, 물과 본 발명의 화합물과의 균일한 혼합물을 포함하는 고상의 전-제제 조성물을 형성할 수 있다. 상기 전-제제 조성물이 균질하면, 상기 활성 성분은 상기 조성물을 통해 공평하게 분산되고, 상기 조성물은 정제, 환 및 캡슐과 같은 동일한 유효 용량으로 쉽게 분할 할 수 있다. 상기

고상 조성물은 5 내지 약 1000 mg의 본 발명의 활성 성분을 포함하는 상기한 형태의 단위 용량형태로 분할한다. 예컨대, 5 mg, 7 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 120 mg, 150 mg 및 등이다. 개시된 조성물의 정제 또는 환제는 코팅할 수 있고, 지속 작용의 이점을 주기위한 제형으로 제공하기 위해 다르게 화합물화할 수 있다. 예컨대, 상기 정제 또는 환제는 내부 용량 및 외부 용량 구성을 포함할 수 있고, 후자는 전자를 싸는 형태로 할 수 있다. 두개의 구성은 위장의 분해를 방지하고, 배출의 지연 또는 십이지장에서의 내부 구성을 통과하기 위해 장용피로 싸 수 있다. 다양한 물질이 장요층 또는 코팅을 위해 사용할 수 있고, 상기 물질은 셀락, 세틸 알콜 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 다수의 중합체 산을 포함한다.

<269> 본 발명의 화합물 및 조성물이 경구 또는 주사로의 투여를 위해 첨가될 수 있는 액체 형태는 수용액, 적절히 착향된 시럽, 수성 또는 유성 현탁액 및 면실유, 참깨유, 코코넛유 또는 땅콩유와 같은 식용유를 갖는 착향된 유제 및 액서제 및 유사한 약제학적 운반체를 포함한다. 수성 현탁액을 위한 적절한 분산 또는 현탁제는 트라가칸트, 아카시아, 알지네이트, 텍스트란, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐-피롤리돈 또는 젤라틴과 같은 합성 및 천연 검을 포함한다.

<270> 본 발명에 따른 화합물의 제조방법은 입체이성질체의 혼합물을 생성할 경우, 상기 이성질체는 예비 크로마토그래피와 같은 공지의 기술로서 분리할 수 있다. 화합물은 라세믹 형태로 제조할 수 있거나 각각에 에난티오머는 에난티오특이적 합성 또는 분별에 의해 제조할 수 있다. 예컨대, 상기 화합물은 (-)-디-p-톨루오일-d-타르타르산 및/또는 (+)-디-p-톨루오일-1-타르타르산과 같은 광학 활성 산과의 염형성에 의해 디아스테레오머 상의 형성과 같은 표준 기술에 의해 그의 구성 에난티오머로 분별할 수 있고, 분획 재결정화 및 유리 염기의 형성을 할 수 있다. 화합물은 디아스테레오머성 에스테르 또는 아마이드의 형성에 의해 또한 분별되고, 크로마토그래피 분리 및 키랄 보조물의 제거를 할 수 있다. 또한 상기 화합물은 키랄 HPLC 컬럼을 사용하여 분별할 수 있다.

<271> 유리하게, 본 발명의 화합물은 단일의 1일 복용량으로 투여될 수 있거나, 총 1일 복용량은 1일 2, 3 내지 4번의 분리된 복용량으로 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 적절한 코내의 운반체의 국부적 사용을 통하여, 또는 본 분야의 당업자에게 주지인 피부통과 피부 패치를 통하여 코내의 형태로 투여될 수 있다. 피부통과 운반 시스템 형태로 투여되기 위하여, 복용량 투여는 물론 복용량 섭생을 통하여 단속적이기 보다는 연속적일 것이다.

<272> 예를 들어, 정제나 캡슐의 형태의 경구 투여를 위하여, 활성 약물 성분은 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 경구의, 비독성의 약제학적으로 허용가능한 불활성 담체와 배합될 수 있다. 또한, 원하거나 필요한 경우, 적절한 결합제, 윤활제, 분해제 및 착색제는 또한 혼합물에 첨가될 수 있다. 적절한 결합제는 전분, 젤라틴, 글루코스 또는 베타-락토스와 같은 천연 설탕, 옥수수 감미제, 아카시아, 트라가칸트 또는 소듐 올리에이트, 소듐 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 소듐 클로라이드 등과 같은 천연 및 합성 검을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 분해제는 전분, 메틸 셀룰로스, 아가, 벤토니트, 잔탄 검 등을 포함하지만, 그것에 제한되지는 않는다.

<273> 본 발명의 화합물은 작은 단일라멜라 소포, 큰 단일라멜라 소포 및 다중라멜라 소포와 같은 리포솜 운반 시스템의 형태로 또한 투여될 수 있다. 리포솜은 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포파티딜콜린과 같은 다양한 인지질로부터 형성될 수 있다.

<274> 본 발명의 화합물은 화합물 분자가 커플링되는 개별적 담체로서 모노클로날 항체의 사용에 의해 또한 운반될 수 있다. 본 발명의 화합물은 표적가능한 약물 담체로서의 용해가능한 중합체와 또한 커플링될 수 있다. 이러한 중합체는 팔미토일 잔류물로 치환된 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리하이드록시프로필메트아크릴아미드페놀, 폴리하이드록시에틸아스파르타미드페놀, 또는 폴리에틸-에네옥시드폴리신을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 약물의 조절된 방출을 달성하는데 유용한 일군의 생분해가능한 폴리머, 예를 들어, 폴리락트산, 폴리엠틸론 카프로락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 교차결합되거나 양친성의 하이드로젤의 차폐 공중합체와 커플링될 수 있다.

<275> 본 발명의 화합물은 ADHD의 치료가 필요한 때마다 모든 선행하는 조성물 내로 및 본 분야에서 확립된 복용 섭생에 따라 투여될 수 있다.

<276> 생성물의 1일 복용량은 1일당 성인 인간당 1 내지 1,000 mg의 넓은 범위에 걸쳐 변할 수 있다. 경구 투여를 위하여, 조성물은 바람직하게는 치료할 환자에 대한 복용량의 증상에 따른 조절을 위하여 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 250 및 500 밀리그램의 활성 성분을 포함하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 유효 용량의 약물은 대개 1일당 체중의 약 0.01mg/kg 내지 약 20mg/kg의 복용 수준으로 제공될 수 있다. 바람직하게는, 범위는

1일당 체중의 약 0.02 mg/kg 내지 약 10mg/kg이고, 특히 1일당 체중의 약 0.05mg/kg 내지는 약 10mg/kg이다. 화합물은 1일당 1 내지 4 번의 섭생으로 투여될 수 있다.

<277> 투여될 적절한 복용량은 본 분야의 당업자에 의해서 용이하게 결정될 수 있고, 사용되는 특정 화합물, 투여 모드, 제제의 강도, 투여 모드 및 질병의 진행정도에 의해 다를 것이다. 또한, 환자 나이, 체중, 다이어트 및 투여 시간을 포함하는 치료할 특정 환자와 관련된 인자는 복용량을 조절할 필요성을 야기할 것이다.

<278> 2. 병용 치료

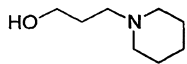
<279> 개시된 화합물은 H₁ 수용체 길항제, H₂ 수용체 길항제 및 SSRI 및 비선택적 세로토닌 재흡수 저해제(NSSRI)와 같은 신경전달물질 조절자를 포함하는 다른 치료제와 병용하여 사용할 수 있다.

<280> 같은 조성물내에 제제화되거나 또는 그렇지 않거나, 개시된 약제학적 조성물 또는 개시된 약물 복합체를 위한 치료적 및 예방적 목적을 위한 유효량의 결정은 공지이다. 치료적 목적을 위해, 본 명세서에 사용된 용어 "병용된 유효량"은 치료될 질병 또는 질환의 증상을 경감하는 것을 포함하는 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상시에 의해 요구되는 조직 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 일으키는 단독, 또는 병용의 각각의 활성 화합물 또는 약제의 양을 의미한다. 예방적 목적을 위해(즉, 질병의 발생 또는 진행을 저해), 본 명세서에 사용된 용어 "병용된 유효량"은 하나 이상의 히스타민 수용체의 조절에 의해 조절되는 질병의 적어도 일부분이 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상시에 의해 요구되는 주체에 질병의 발생 또는 진행을 저해하는 단독, 또는 병용의 각각의 활성 화합물 또는 약제의 양을 의미한다. 이와 같이 본 발명은 예컨대, (a) 각각의 약물을 별도의 치료적 또는 예방적 유효량으로 투여하거나; (b) 만일 단독투여하거나 치료적 또는 예방적으로 제2 또는 부가적 약물과 병용 투여할 때, 병용하는 적어도 하나의 약물을 하부-치료 또는 하부-예방의 양으로 투여하거나, (c) 만일 단독투여하거나 치료적 또는 예방적으로 함께 투여할 때, 양 약물을 하부-치료 또는 하부-예방의 양으로 투여하는 것을 포함하는 두개 이상의 약물의 병용을 제공한다. 3개 이상의 병용도 유사하게 가능하다. 병용치료의 방법은 모든 활성 약제를 포함하는 단일 제제의 공동-투여; 하나 이상의 제제의 실질적인 동시 투여; 및 두개 이상의 활성 약제를 각각 제제화하여 투여하는 것을 포함한다.

실시예

<281> E. 실시예

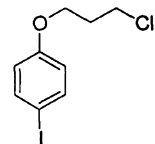
<282> 실시예 1



<283> 3-피페리딘-1-일-프로판-1-올

<285> 1:1 에탄올-물(130 mL)중의 탄산칼륨(24.9 g) 및 피페리딘(130 mL) 용액을 3-브로모프로판-1-올(25.0 g)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 20 시간동안 격렬하게 교반하였다. 디클로로메탄(200 mL) 및 물(50 mL)을 가하고, 수성상을 디클로로메탄(2x100 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 건조(황산마그네슘)시키고, 진공중에서 증발시켰다. 잔류물을 쿠젤로어(Kugelrohr) 증류(5-10 mm Hg, 120 °C)하여 표제 화합물을 무색 오일(13.9 g)로 수득하였다.

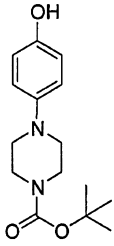
<286> 실시예 2



<287> 1-(3-클로로-프로폭시)-4-요오도-벤젠

<289> 아세톤(250 mL)중의 4-요오도페놀(20 g), 1-브로모-3-클로로프로판(18 mL) 및 탄산칼륨(38 g)의 현탁액을 16 시간동안 가열환류시키고, 실온으로 냉각하였다. 현탁액을 여과하여 여액을 진공중에서 증발시켰다. 잔류물을 쿠젤로어 증류(5-10 mm Hg, 210 °C)하여 표제 화합물을 백색 결정성 고체(22 g)로 수득하였다.

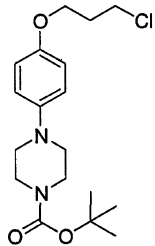
<290> 실시예 3



<291>
<292> 4-(4-하이드록시-페닐)-피페라진-1-카복실산 t-부틸 에스테르

<293> 테트라하이드로푸란(50 mL)중의 1-(4-하이드록시페닐)피페라진(12.0 g)의 용액에 디-t-부틸 디카보네이트(1M 용액 72 ml)를 적가하였다. 포화 수성 중탄산나트륨(60 ml)을 가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16 시간동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(700 ml)로 추출하였다. 유기상을 물(50 ml), 염수(5 ml)로 세척시키고, 건조(황산마그네슘)시켰다. 용매를 진공중에서 제거하고, 잔류물을 헥산으로 연마하여 표제 화합물을 갈색 고체(16.3 g)로 수득하였다.

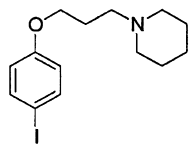
<294> 실시예 4



<295>
<296> 4-[4-(3-클로로-프로폭시)-페닐]-피페라진-1-카복실산 t-부틸 에스테르

<297> 아세톤(60 mL)중의 t-부틸 1-(4-(4-하이드록시)페닐)피페라진 카복실레이트(5.0 g), 1-브로모-3-클로로프로판(3.6 mL) 및 탄산칼륨(7.4 g)의 현탁액을 24 시간동안 가열환류하고, 실온으로 냉각하였다. 현탁액을 여과하여 여액을 진공중에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(30% 에틸 아세테이트/헥산)하여 밝은 황색 고체(5.3 g)를 수득하였다.

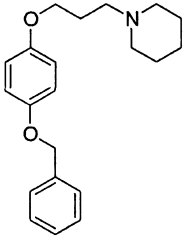
<298> 실시예 5



<299>
<300> 1-[3-(4-요오도-페녹시)-프로필]-피페리딘

<301> n-부탄올(30 mL)중의 4-(3-클로로-1-프로폭시)요오도벤젠(5 g), 피페리딘 (2.2 mL), 탄산나트륨(2.7 g) 및 요오드화칼륨(140 mg)의 현탁액을 105 °C 배쓰에서 18 시간동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각하여 물(50 mL)로 희석하고, 메틸렌 클로라이드(2x20 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하여 건조(황산마그네슘)시키고, 진공중에서 증발시켰다. 잔류물을 쿠젤로어 증류하여(5 mm Hg, 260 °C) 표제 화합물을 백색 결정성 고체(4.8 g)로 수득하였다.

<302> 실시예 6

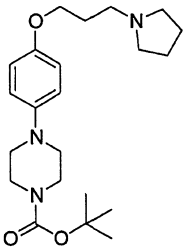


<303>

<304> 1-[3-(4-벤질옥시-페녹시)프로필]-피페리딘

<305> 아세톤(400 mL)중의 4-벤질옥시페놀(30 g), 1-브로모-3-클로로프로판(30 mL) 및 탄산칼륨(62 g)의 현탁액을 25 시간동안 가열환류시키고, 실온으로 냉각하였다. 현탁액을 여과하여 여액을 진공중에서 증발시켰다. 잔류물을 재결정(헥산)하여 니들(29 g)을 수득하였다. n-부탄올(140 mL)중의 상기 물질(32 g), 피페리딘(14.8 mL), 탄산나트륨(18.3 g) 및 요오드화칼륨(95 mg)의 현탁액을 105 °C 배쓰에서 28 시간동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각하여 물(100 mL)로 희석하고, 메틸렌 클로라이드(3x100 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하여 건조(황산마그네슘)시키고, 진공중에서 증발시켰다. 잔류물(에탄올)을 재결정하여 표제 화합물을 백색 결정성 고체(29 g)로 수득하였다.

<306> 실시예 7

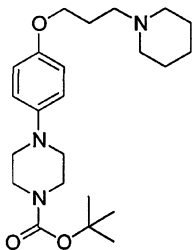


<307>

<308> 4-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진-1-카복실산 t-부틸 에스테르

<309> n-부탄올(5 mL)중의 실시예 4의 생성물(1.0 g), 피롤리딘(435 mg), 탄산나트륨(297 mg) 및 탄산칼륨(9.3 mg)의 현탁액을 100 °C 배쓰에서 16 시간동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각하여 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 진공중에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(5% 2M 암모니아-메탄올/디클로로메탄)하여 표제 화합물을 황색 고체(900 mg)로 수득하였다.

<310> 실시예 8

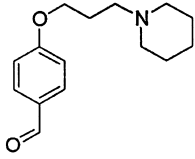


<311>

<312> 4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진-1-카복실산 t-부틸 에스테르

<313> n-부탄올(15 mL)중의 실시예 4의 생성물(3.0 g), 피페리딘(1.4 g), 탄산나트륨(900 mg) 및 요오드화 칼륨(28 mg)의 현탁액을 100 °C 배쓰에서 16 시간동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각하여 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 진공중에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(5% 2M 메탄올성 암모니아/디클로로메탄)하여 표제 화합물을 갈색 고체(2.3 g)로 수득하였다.

<314> 실시예 9

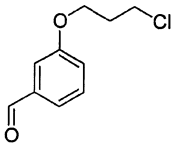


<315>

<316> 4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)벤즈알데하이드

<317> 1-부탄올(60 mL)중의 실시예 11의 생성물(10 g), 피페리딘(6.5 mL), 탄산나트륨(8.1 g) 및 요오드화칼륨(422 mg)의 용액을 105 °C에서 18 시간동안 가열하고, 실온으로 냉각한 후, 물(50 mL)로 희석하여 DCM(3x50 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합하여 건조(황산마그네슘)시켜 표제 화합물을 황색 오일(11.5 g)로 수득하였다.

<318> 실시예 10

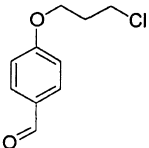


<319>

<320> 3-(3-클로로-프로폭시)-벤즈알데하이드

<321> 아세톤(300 mL)중의 3-하이드록시벤즈알데하이드(25.0 g), 1-브로모-3-클로로프로판(30.4 mL) 및 탄산칼륨(50.9 g)이 현탁액을 환류하에 가열하였다. 16 시간후, 생성된 혼합물을 실온으로 냉각하여 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 패드를 아세톤(3x20 mL)으로 세척하였다. 여액을 합해 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피(15-25% 에틸 아세테이트/헥산)하여 표제 화합물을 황색 오일(14.2 g)로 수득하였다.

<322> 실시예 11

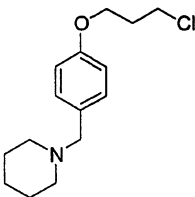


<323>

<324> 4-(3-클로로-프로폭시)-벤즈알데하이드

<325> (920 mL) 중의 4-하이드록시벤즈알데하이드(40 g), 1-브로모-3-클로로프로판 (63 mL) 및 탄산칼륨(136 g)의 현탁액을 16 시간동안 가열환류시켰다. 생성된 혼합물을 여과하여 여액을 증발시켰다. 잔류물을 증류(0.5 mm Hg, 220 °C)시켜 표제 화합물을 방치하면 결정화되는 담황색 오일(46 g)로 수득하였다.

<326> 실시예 12



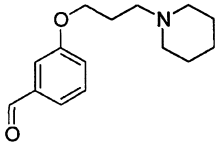
<327>

<328> 1-[4-(3-클로로-프로폭시)-벤질]-피페리딘

<329> DCE(100 mL)중의 실시예 11의 생성물(5.0 g), 피페리딘(3.1 mL) 및 아세트산 (2.0 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(9.3 g)로 처리하였다. 16 시간후, 생성된 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, DCM(3x50 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합하여 건조(황산마그네슘)시키고, 증발시켜 표제 화합물을 호박색 오일(5.3 g)로

수득하였다.

<330> 실시예 13

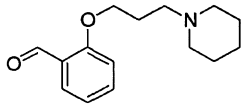


<331>

<332> 3-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤즈알데하이드

<333> DMF(25.0 mL)중의 실시예 10의 생성물(4.16 g), 탄산칼륨(5.52 g) 및 피페리딘(5.0 mL)의 현탁액을 80 °C에서 12 시간동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물(400 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3x50 mL)로 추출한 후, 추출물을 합하여 황산나트륨상에서 건조시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(1-10% 2M 메탄올성 암모니아 /DCM)하여 표제 화합물을 황색 오일(3.14 g)로 수득하였다.

<334> 실시예 14

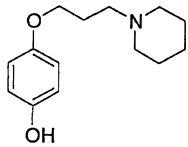


<335>

<336> 2-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤즈알데하이드

<337> 아세톤(100 mL)중의 2-하이드록시벤즈알데하이드(5.43 g), 1-브로모-3-클로로프로판(6.5 mL) 및 탄산칼륨(13.11 g)의 현탁액을 환류하에 가열하였다. 16 시간후, 생성된 혼합물을 실온으로 냉각하여 물(400 mL)에 붓고, 에테르(3x100 mL)로 추출하였다. 유기물을 물(3x50 mL), 1M NaOH(2x50 mL) 및 염수로 세척하였다. 여액을 합해 농축하였다. 과량의 1-브로모-3-클로로프로판을 증류(80 °C, 2 mm Hg)하여 1-(3-클로로-프로폭시)-벤즈알데하이드를 황색 오일(8.80 g)로 수득하였다. DMF(5.0 mL)중의 상기 물질(4.81 g), 탄산칼륨(5.04 g) 및 피페리딘(5.0 mL)의 현탁액을 80 °C로 12동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물(400 mL)에 붓고, DCM(3x50 mL)으로 추출한 후, 추출물을 합해 황산나트륨상에서 건조시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(1-10% 2M 메탄올성 암모니아 /DCM)하여 표제 화합물을 황색 오일(1.53 g)로 수득하였다.

<338> 실시예 15

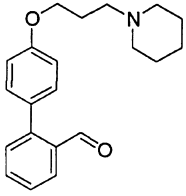


<339>

<340> 4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페놀

<341> 메탄올(100 mL)중의 실시예 6의 생성물(2.5 g), 암모늄 포르메이트(2.7 g) 및 탄소상 10% 팔라듐(2.5 g)의 현탁액을 68 °C 배스에서 3 시간동안 가열하고, 실온으로 냉각하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 진공중에서 증발시켰다. 포화 수성 중탄산나트륨을 가하고, 혼합물을 디클로로메탄(4x30 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산마그네슘)시켜 표제 화합물을 핑크색 미소결정 고체(1.3 g)로 수득하고, 추가의 정제없이 사용하였다. 소량의 샘플(100 mg)을 재결정(에탄올)하여 표제 화합물을 베이지색 프리즘(68 mg)으로 수득하였다.

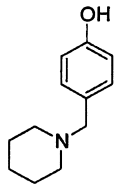
<342> 실시예 16



<343>
<344> 4'-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-비페닐-2-카보알데하이드

<345> 테트라하이드로푸란(11 mL)중의 실시예 5의 생성물(593 mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(116 mg) 및 2-포르밀페닐보론산(270 mg)의 용액을 물(2.7 mL)중의 탄산나트륨(191 mg)의 용액으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 65 °C 배스에서 14 시간동안 가열하고, 실온으로 냉각하였다. 에테르(20 mL) 및 물(10 mL)을 가하고, 수성 상을 에테르(2x20 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하여 건조(황산마그네슘)시키고, 진공중에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(2.5% 2M 암모니아-메탄올/디클로로메탄)하여 표제 화합물을 담황색 오일(175 mg)로 수득하였다.

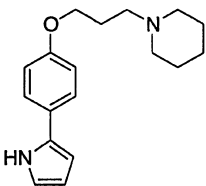
<346> 실시예 17



<347>
<348> 4-피페리딘-1-일-메틸-페놀

<349> DCE(200 mL)중의 4-하이드록시벤즈알데하이드(10 g), 피페리딘(8.9 mL) 및 아세트산(4.7 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(24 g)로 처리하였다. 16 시간후, 생성된 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨(100 mL)으로 처리하고, DCM(5x100 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합하여 건조(황산마그네슘)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 연마하여 표제 화합물을 백색 결정성 고체(5.5 g)로 수득하였다.

<350> 실시예 18

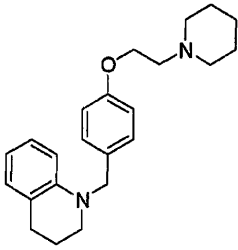


<351>
<352> 1-{3-[4-(1H-피롤-2-일)-페녹시]-프로필}-피페리딘

<353> 테트라하이드로푸란(30 mL)중의 실시예 5의 생성물(4 g)의 교반 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.76 g)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반한 후, 물(20 mL)중의 1-(t-부톡시카보닐)피롤-2-보론산(2.57 g) 및 탄산나트륨(1.29 g)의 용액으로 처리하였다. 혼합물을 15 일동안 가열환류시켰다. 테트라하이드로푸란을 감압하에 제거하고, 수층을 메틸렌 클로라이드로 수회 추출하였다. 유기층을 합해 건조(황산나트륨)시키고, 여과한 후, 감압하에 농축하여 흑색 오일(5.42 g)을 수득하였다. 크로마토그래피(50% 에틸 아세테이트/2% 트리 에틸아민 함유 헥산)하여 오렌지-적색 오일(3.63 g)을 수득하였다. 이 물질(3.63 g)을 메탄올(75 mL)과 테트라하이드로푸란(40 mL)의 혼합물중에 용해시키고, 소듐 메톡사이드(3.12 g)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반하고, 소듐 메톡사이드(1.7 g)를 추가하였다. 실온에서 12 시간동안 추가로 교반한 후, 혼합물을 감압하에 농축한 후, 잔류물을 디에틸 에테르와 물 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 디에틸 에테르로 수회 추출하였다. 유기층을 합하여 건조(황산나트륨)시키고, 여과한 후, 농축하여 표제 화합물(2.68 g)

을 수득하였다.

<354> 실시예 19



$K_i = 37 \text{ nM}$

<355>

1-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-벤질]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린

<356>

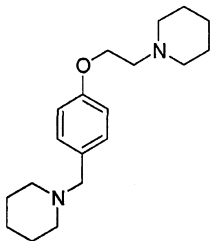
<357> 디클로로에탄(2 mL)중의 4-(2-피페리딜에톡시)-벤즈알데하이드(200 mg), 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(126 mg) 및 아세트산(0.11 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(254 mg)로 처리하였다. 15 시간후, 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 퀀치하고, 수성상을 디클로로메탄(2x2 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산마그네슘)시키고, 진공중에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(2% 2M 암모니아-메탄올/디클로로메탄)하여 표제 화합물을 무색 점성 오일(51 mg)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

7.17 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.97 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 6.86 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.60-6.52 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.09 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.36-3.32 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 4H), 2.54-2.47 (m, 4H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.49-1.42 (m, 2H).

<358>

<359> 실시예 20



$K_i = 5.0 \text{ nM}$

<360>

1-[2-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-에틸]-피페리딘

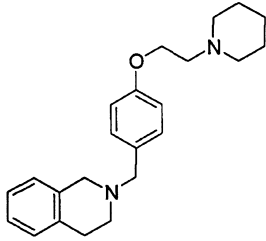
<361>

<362> 디클로로에탄(1 mL)중의 4-(2-피페리딜에톡시)-벤즈알데하이드(200 mg), 피페리딘(80 mg) 및 아세트산(디클로로에탄(10 mL))중의 아세트산(0.5 mL)으로부터 제조된 용액 1 mL의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(254 mg)로 처리하였다. 17 시간후, 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 퀀치하고, 수성상을 디클로로메탄(2x1 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산마그네슘)시키고, 진공중에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(5% 2M 암모니아-메탄올/에틸 아세테이트)하여 표제 화합물을 담황색 오일로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.20 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 4.08 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.75 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.54-2.45 (m, 4H), 2.38-2.30 (m, 4H), 1.63-1.52 (m, 8H), 1.47-1.37 (m, 4H).

<363>

<364> 실시예 21



$K_i = 4.0 \text{ nM}$

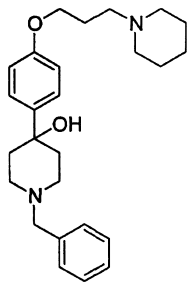
<365>
<366> 2-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-벤질]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린

<367> 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린(126 mg)을 아세트산(디클로로에탄(10 mL)중의 아세트산(1 mL)의 용액 mL)의 용액으로 처리하고, 생성된 용액을 4-(2-피페리딘에톡시)-벤즈알데하이드(200 mg)으로 처리하였다. 15 시간후, 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 퀴치하고, 수성상을 디클로로메탄(2x2 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산마그네슘)시키고, 진공중에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(2% 2M 암모니아-메탄올/디클로로메탄)하여 표제 화합물을 무색 점성 오일로 수득하였다.

$^1\text{H NMR (400 MHz, CDCl}_3\text{):$

7.31 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.13-7.06 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H),
4.12 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.62 (s, 4H), 2.90 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.81-2.71 (m, 4H),
<368> 2.56-2.47 (m, 4H), 1.66-1.57 (m, 4H), 1.50-1.42 (m, 2H).

<369> 실시예 22



$K_i = 0.9 \text{ nM}$

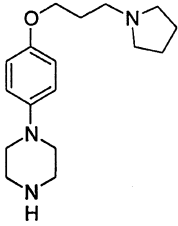
<370>
<371> 1-벤질-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페리딘-4-올

<372> 테트라하이드로푸란(2 mL)중의 실시예 5의 생성물(297 mg)의 용액을 드라이아이스/아세톤 배스에서 냉각하고, n-부틸리튬(헥산중 2.5M 용액 0.44 mL)으로 처리하였다. 30 분후, 생성된 용액을 테트라하이드로푸란(1 mL)중의 1-벤질-4-피페리딘(0.19 mL) 용액으로 처리하였다. 15분후, 반응물을 실온으로 가온하여 물(3 mL)로 퀴치하였다. 휘발물질을 진공중에서 제거하고, 잔류물을 에테르(3x5 mL)로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산마그네슘)시키고, 진공중에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(3% 2M 암모니아-메탄올/디클로로메탄)하여 표제 화합물을 백색 미소결정성 고체(80 mg)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR (400 MHz, CDCl}_3\text{): 7.42-7.22 (m, 7H), 6.86$

(d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.97 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.50-
<373> 2.33 (m, 7H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 3H), 1.61-1.54 (m,
4H) 1.47-1.39 (m, 2H)

<374> 실시예 23



$K_i = 1.3 \text{ nM}$

<375>

<376>

1-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진 하이드로클로라이드

<377>

디옥산(5 mL)중의 실시예 7의 생성물(300 mg)의 용액을 디옥산(2 mL)중의 4N 염화수소 용액으로 48 시간동안 처리하였다. 휘발물질을 진공중에서 제거하고, 잔류물을 에테르로 연마한 후, 표제 화합물을 아이보리색 고체(230 mg)로 수득하였다.

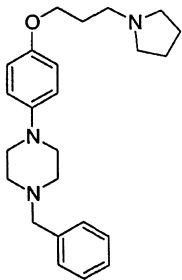
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): 7.35-7.33 (d, J

= 8.9 Hz, 2H), 7.05-7.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.60(bs, 8H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 4H), 2.10-2.05 (m, 2H)

<378>

<379>

실시예 24



$K_i = 1.3 \text{ nM}$

<380>

<381>

1-벤질-4-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진

<382>

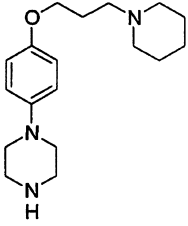
디클로로메탄(3 mL)중의 실시예 23의 생성물(148 mg), 벤즈알데하이드(520 mg) 및 아세트산(25 g)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(121 mg)로 처리하였다. 14 시간후, 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 퀀치하고, 수상을 디클로로메탄(120 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산마그네슘)시키고, 진공중에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(2% 2M 암모니아-메탄올/디클로로메탄)하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(8 mg)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.24 (m, 5H), 6.94-6.81 (m, 4H), 3.96 (t, J =

6.4 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.08 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.64-2.60 (m, 4H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 4H).

<383>

<384> 실시예 25



$K_i = 1.0 \text{ nM}$

<385>

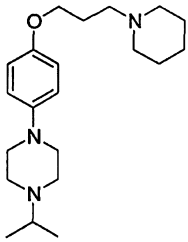
<386> 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진 하이드로클로라이드

<387> 디옥산(6 mL)중의 실시예 8의 생성물(520 mg)의 용액을 디옥산(4 mL)중의 4N 염화수소 용액으로 48 시간동안 처리하였다. 휘발물질을 진공중에서 제거하고, 잔류물을 에테르로 연마하여 표제 화합물을 아이보리색 고체(750 mg)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR (400 MHz, MeOH-}d_4\text{): 7.16-7.14 (d, J = 9.0 Hz, 5H), 6.84-6.96 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 4.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.67-2.21 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 3H), 1.70-1.52 (m, 1H).$

<388>

<389> 실시예 26



$K_i = 0.3 \text{ nM}$

<390>

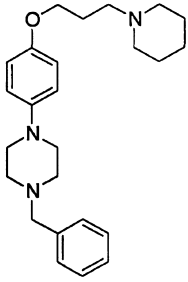
<391> 1-이소프로필-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진

<392> 디클로로에탄(3 mL)중의 실시예 25의 생성물(122 mg), 아세트산(23 mg) 및 아세트산(19 mg)의 용액을 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(96 mg)로 처리하였다. 14 시간후, 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 퀴치하고, 수상을 디클로로메탄 (120 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산마그네슘)시키고, 진공중에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(5% 2M 암모니아-메탄올/디클로로메탄)하여 표제 화합물을 백색 고체(31 mg)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR (400 MHz, CDCl}_3\text{): 6.91-6.87 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 2H), 3.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.69 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.39 (bs, 4H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 4H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 6H).$

<393>

<394> 실시예 27



$K_i = 3.0 \text{ nM}$

<395>

<396>

1-벤질-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페라진

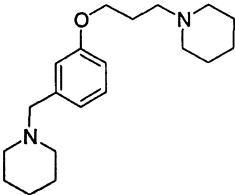
<397>

디클로로메탄(3 mL)중의 실시예 25의 생성물(151 mg), 벤즈알데하이드(54 mg) 및 아세트산(24 mg)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(119 mg)로 처리하였다. 14 시간후, 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 퀀치하고, 수상을 디클로로메탄(120 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산마그네슘)시키고, 진공중에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(5% 2M 암모니아-메탄올 / 디클로로메탄)하여 표제 화합물을 아이보리 색 고체(73 mg)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.24 (m, 5H), 6.89-6.80 (m, 4H), 3.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.08 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.39 (bs, 4H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 4H), 1.46-1.40 (m, 2H).

<398>

<399> 실시예 28



$K_i = 0.3 \text{ nM}$

<400>

<401>

4-[3-(3-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-모르폴린 디하이드로클로라이드

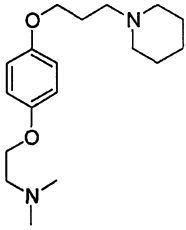
<402>

DCE(10 mL)중의 실시예 10의 생성물(1.0 g), 피페리딘(0.55 mL) 및 아세트산 (0.29 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(1.5 g)로 처리하였다. 16 시간후, 포화 수성 중탄산나트륨을 가하였다. 생성된 혼합물을 DCM(3x10 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산마그네슘)시키고, 증발시켜 물질을 수득하고, 이를 n-부탄올(20 mL)에 용해시킨 다음, 피페리딘(0.65 mL), 탄산나트륨 (800 mg) 및 요오드화 칼륨(42 mg)으로 처리하고, 105 °C로 가열하였다. 16 시간후, 반응물을 실온으로 냉각하고, 물(10 mL)로 처리한 후, DCM(3x20 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산마그네슘)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 에테르 (20 mL)로 처리하고, 여과하였다. 여액을 염화수소(에테르중 2M 용액 2.5 mL)로 처리한 후, 메탄올(3 mL)로 처리하였다. 생성된 용액을 1 시간동안 교반한 후, 증발시켰다. 메탄올(10 mL)을 가하고, 생성된 현탁액을 가열하여 모든 고체를 용해시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에테르(30 mL)를 천천히 가하였다. 여과하여 표제 화합물을 무정형 백색 분말(0.74 g)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): 7.19 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89-6.87 (m, 2H), 6.79-6.76 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.47 (d, J = 7.6 Hz, 10H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 8H), 1.45-1.42 (m, 4H).

<403>

<404> 실시예 29



$K_i = 2.3 \text{ nM}$

<405>

<406> 디메틸-2-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페녹시]-에틸-아민

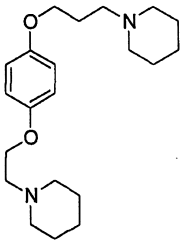
<407>

디클로로메탄(4 mL)중의 실시예 15의 생성물(217 mg), 2-피페리딜에탄-1-올 (119 mg) 및 폴리머-보조된 트리페닐포스핀(613 mg, 3 mmol/g 인 함량)의 현탁액을 디클로로메탄(1 mL) 중의 디-t-부틸 아조디카복실레이트(318 mg) 용액으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 3 시간동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 크로마토그래피 (2% 2M 암모니아-메탄올/디클로로메탄)하여 표제 화합물을 백색 왁스성 고체(58 mg)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.86-6.79 (m, 4H), 4.01 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.51-2.37 (m, 6H), 2.33 (s, 6H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

<408>

<409> 실시예 30



$K_i = 0.4 \text{ nM}$

<410>

<411> 1-(3-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페녹시]-프로필)-피페리딘

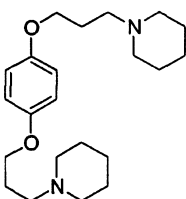
<412>

디클로로메탄(4 mL)중의 실시예 15의 생성물(217 mg), 2-피페리딜에탄-1-올 (119 mg) 및 폴리머-보조된 트리페닐포스핀(613 mg, 3 mmol/g 인 함량)의 현탁액을 디클로로메탄(1 mL) 중의 디-t-부틸 아조디카복실레이트(318 mg) 용액으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 3 시간동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 크로마토그래피 (2% 2M 암모니아-메탄올/디클로로메탄)하여 표제 화합물을 백색 왁스성 고체(58 mg)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.82 (s, 4H), 4.05 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.53-2.30 (m, 10 H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 8H), 1.49-1.39 (m, 4H).

<413>

<414> 실시예 31



$K_i = 0.5 \text{ nM}$

<415>

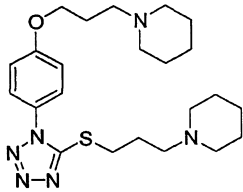
<416> 1-{3-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페녹시]-프로필}-피페리딘

<417> 디클로로메탄(4 mL)중의 실시예 15의 생성물(132 mg), 1-(3-하이드록시프로필)피페리딘(132 mg) 및 폴리머-보조된 트리페닐포스핀(613 mg, 3 mmol/g 인 함량)의 현탁액을 디클로로메탄(1 mL) 중의 디-t-부틸 아조디카복실레이트(318 mg) 용액으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 3 시간동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 크로마토그래피(2% 2M 암모니아-메탄올/디클로로메탄)하여 표제 화합물을 왁스성 고체 (39 mg)로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.81 (s, 4H), 3.94 (t, J = 3.94, 4H), 2.49-2.34 (m, 12H), 1.99-1.90 (m, 4H), 1.63-1.55 (m, 8H), 1.47-1.40 (m, 4H).

<418>

<419> 실시예 32



$K_i = 0.5 \text{ nM}$

<420>

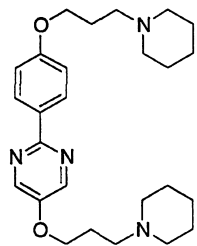
<421> 1-(3-{4-[5-(3-피페리딘-1-일-프로필설파닐)-테트라졸-1-일]-페녹시}-프로필)-피페리딘

<422> 디클로로메탄(5 mL)중의 1-(4-하이드록시페닐)-1H-테트라졸-5-티올(175 mg), 실시예 1의 생성물(256 mg) 및 폴리머-보조된 트리페닐포스핀(600 mg, 3 mmol/g 인 함량)의 현탁액을 디-t-부틸 아조디카복실레이트(456 mg) 용액으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 24 시간동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 크로마토그래피(5% 2M 암모니아-메탄올/디클로로메탄)하여 표제 화합물을 무색 오일(25 mg)로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.40-7.35 (m, 2H), 7.07-6.94 (m, 2H), 4.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 10H), 1.97-1.89 (m, 4H), 1.56-1.46 (m, 8H), 1.40-1.35 (m, 4H).

<423>

<424> 실시예 33



$K_i = 13 \text{ nM}$

<425>

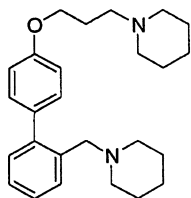
<426> 5-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-2-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피리미딘

<427> 디클로로메탄(5 mL)중의 2-(4-하이드록시페닐)-5-피리미디놀(169 mg), 실시예 1의 생성물(256 mg) 및 폴리머-보조된 트리페닐포스핀(600 mg, 3 mmol/g 인 함량)의 현탁액을 디-t-부틸 아조디카복실레이트(456 mg) 용액으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 24 시간동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 크로마토그래피(5% 2M 암모니아-메탄올/디클로로메탄)하여 표제 화합물을 백색 고체(6,7 mg)로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.24 (s, 2H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.60-2.36 (m, 12H), 2.07-2. (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 6H), 1.61-1.55 (m, 4H), 1.48-1.44 (m, 4H).

<428>

<429> 실시예 34



K_i = 1.5 nM

<430>

<431> 1-[3-(2'-피페리딘-1-일메틸-비페닐-4-일옥시)-프로필]-피페리딘

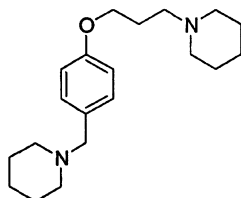
<432>

실시예 16의 생성물(75 mg)을 디클로로에탄(10 mL)중의 피페리딘(0.28mL) 및 아세트산(0.29 mL)으로부터 제조된 용액 1 mL으로 처리하였다. 생성된 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(68)으로 처리하였다. 16 시간후, 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 퀀치하고, 수상을 디클로로메탄(3x1 mL)으로 추출하였다. 유기상을 건조(황산마그네슘)시키고, 진공중에서 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(4% 2M 암모니아-메탄올/디클로로메탄)하여 표제 화합물물을 무색 오일(43 mg)로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.52 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.34-7.20 (m, 5H), 6.92 (d, J = 6.92 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.35 (s, 2H), 2.54-2.25 (m, 10H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.64-1.35 (m, 12H).

<433>

<434> 실시예 35



K_i = 0.3 nM

<435>

<436> 1-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-피페리딘

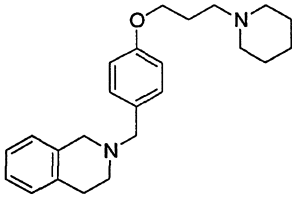
<437>

n-부탄올(50 mL)중의 실시예 12의 생성물(6.13 g), 피페리딘(3.0 mL), 탄산나트륨(3.6 g) 및 요오드화칼륨(190 mg)의 용액을 105 °C로 21 시간동안 가열하고, 실온으로 냉각한 후, 물(50 mL)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 DCM(4x50 mL)으로 추출하고, 유기상을 합하여 건조(황산마그네슘)시킨 후, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(5% 2M 메탄올성 암모니아/디클로로메탄)하여 표제 화합물을 왁스성 고체(3.2 g)로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.4 (s, 2H), 2.48-2.31 (m, 10H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 8H), 1.47-1.38 (m, 4H).

<438>

<439> 실시예 36



$K_i = 0.7 \text{ nM}$

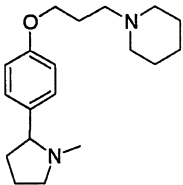
<440>
<441> 2-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린

<442> DCE(10 mL)중의 실시예 11의 생성물(1.0 g), 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린(0.69 mL) 및 아세트산(0.29 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.5 g)로 처리하였다. 16 시간후, 포화 수성 중탄산나트륨을 가하였다. 생성된 혼합물을 DCM(3x10 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산마그네슘)시키고, 증발시켜 물질을 수득하고, 이를 n-부탄올(20 mL)에 용해시킨 다음, 피페리딘(0.65 mL), 탄산나트륨(800 mg) 및 요오드화 칼륨(42 mg)으로 처리하고, 105 °C로 가열하였다. 16 시간후, 반응물을 실온으로 냉각하고, 물(10 mL)로 처리한 후, DCM(3x20 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산마그네슘)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 에테르(20 mL)로 처리하고, 여과하였다. 여액을 염화수소(에테르중 2M 용액 2.5 mL)로 처리한 후, 메탄올(3 mL)로 처리하였다. 생성된 용액을 1 시간동안 교반한 후, 증발시켰다. 잔류물을 진공중에서 건조시키고, 에테르를 첨가한 후, 침전을 형성하기에 충분한 메탄올을 첨가하였다. 여과하여 표제 화합물을 무정형 핑크색 분말(0.86 g)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.27(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.13-7.05 (m, 4H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 4.00 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.60 (s, 4H), 2.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.53-2.37 (m, 6H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 2H).

<443>

<444> 실시예 37



$K_i = 0.4 \text{ nM}$

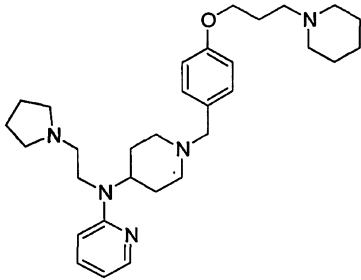
<445>
<446> 1-{3-[4-(1-메틸-피롤리딘-2-일)-페녹시]-프로필}-피페리딘

<447> 디에틸 에테르(10 mL)중의 실시예 5의 생성물(0.345 g)을 -78 °C로 냉각하고, n-부틸리튬(0.5 mL, 헥산중 2.5 M)으로 처리한 후, -78 °C에서 10 분동안 저장하고, 반응 혼합물을 2 내지 3 분동안 0 °C로 가온한 후, -78 °C로 재냉각하였다. 냉각 용액에 N-메틸피롤리딘(0.099 g)을 가하고, 반응 혼합물을 주변온도로 가온하였다. 별도로, 디에틸에테르(5 mL)중의 소듐 보로하이드라이드(0.04 g) 및 트리플루오로아세트산(0.08 mL) 용액을 제조하고, 이 용액에 반응 혼합물을 급속히 교반하면서 적가하였다. 75 분후, 반응 혼합물을 20% 탄산나트륨 용액으로 처리하고, 에틸 아세테이트(3x25 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과한 후, 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(4% 메탄올성 암모니아/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(0.03 g)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.21(d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 3.98 (t, J = 6.3, 6.56 Hz, 2 H), 3.20 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 2.95 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 2.17-2.57 (m, 7 H), 2.11 (s, 3 H), 1.95 (m, 3 H), 1.74 (m, 3 H), 1.57 (m, 4 H), 1.37-1.48 (m, 2 H).

<448>

<449> 실시예 38



K_i = 1.2 nM

<450>

<451> {1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-피리딘-2-일-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-아민

<452>

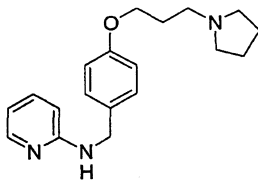
DCM(1 mL)중의 실시예 9의 생성물(30 mg), 피페리딘-4-일-피리딘-2-일-(2-피롤리딘-1-일-에틸)아민(29.8 mg) 및 아세트산(0.015 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(38 mg)로 처리하였다. 16 시간후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(1 mL)으로 처리하고, DCM(3x3 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산나트륨)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(1-10% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)하여 표제 화합물을 무색 오일(26 mg)로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.12

(m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.21 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.53-6.47 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.99 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.62 (m, 6H), 2.49 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.12 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 5H), 1.75 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.44 (m, 2H).

<453>

<454> 실시예 39



K_i = 4.5 nM

<455>

<456> 피리딘-2-일-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민

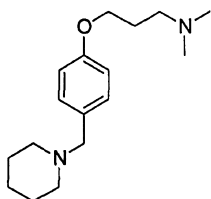
<457>

DCM(7 mL)중의 4-(3-피롤리딘-1-일-프로폭시)-벤즈알데하이드(0.51 g), 2-아미노피리딘(0.24 g) 및 아세트산(0.13 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(650 mg)로 처리하였다. 16 시간후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(10 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산나트륨)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(1-4% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)하여 표제 화합물을 회백색 고체(500 mg)로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.09 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.26 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.41 (d, J=5.5, 2H), 4.01 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.63 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.79 (m, 4H).

<458>

<459> 실시예 40



$K_i = 5.7 \text{ nM}$

<460>

<461> 디메틸-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-아민

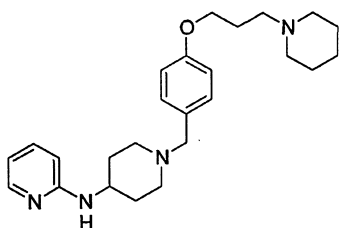
<462>

DCM(15 mL)중의 3-디메틸아미노-1-프로판올(0.178 mL), 실시예 17의 생성물 (191 mg), 폴리머-보조된 트리페닐 포스핀(667 mg; 로딩: 3 mmol/g 인 함량) 및 디-t-부틸 아조디카복실레이트(345 mg)의 현탁액을 16 시간동안 진탕하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과한 후, DCM(3x3 mL)으로 세척하였다. 여액을 합해 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피(1-6% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)하여 표제 화합물을 무색 오일(90 mg)로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.44 (t, J = 7.4, 2H), 2.35 (bs, 4H), 2.25 (s, 6H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.58-1.53 (m, 4H), 1.44-1.39 (m, 2H).

<463>

<464> 실시예 41



$K_i = 0.8 \text{ nM}$

<465>

<466> {1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-피리딘-2-일아민

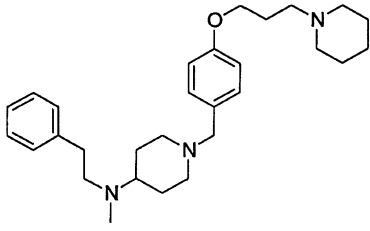
<467>

DCM(5 mL)중의 실시예 9의 생성물(240 mg), 피페리딘-4-일-피리딘-2-일아민 (166 mg) 및 아세트산(0.12 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(290 mg)으로 처리하였다. 16 시간후, 생성된 혼합물을 10% 소듐 메톡사이드(7 mL)로 처리하고, DCM(3x10 mL)으로 추출하였다. 유기상을 건조(황산나트륨)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(3% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)하여 표제 화합물을 무색 오일(188 mg)로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.06 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.53 (m, 1H), 6.34 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.36 (br, m, 1H), 3.99 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.47 (br, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 4H), 1.62-1.54 (m, 4H), 1.50 (m, 1H), 1.44 (m, 2H).

<468>

<469> 실시예 42



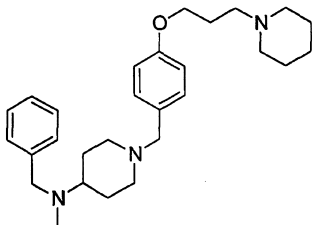
<470> $K_i = 1.1 \text{ nM}$

<471> 메틸-펜에틸-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-아민

<472> DCM(3 mL)중의 실시예 9의 생성물(152 mg), 메틸-펜에틸-피페리딘-4-일-아민 (128 mg) 및 아세트산(0.11 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(190 mg)으로 처리하였다. 16 시간후, 생성된 혼합물을 10% 소듐 메톡사이드(5 mL)로 처리하고, DCM(3x10 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산나트륨)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)하여 표제 화합물을 무색 오일(148 mg)로 수득하였다.

<473> $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.29-7.25 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 5H), 6.83 (j, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.99 (d, $J=6.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.77-2.66 (m, 4H), 2.47 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.00-1.88 (m, 4H), 1.71 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 6H), 1.44 (m, 2H).

<474> 실시예 43



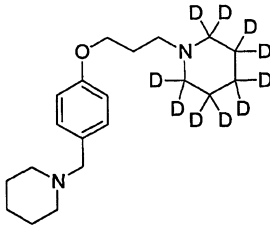
<475> $K_i = 0.5 \text{ nM}$

<476> 벤질메틸-펜에틸-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-아민

<477> DCM(3 mL)중의 실시예 9의 생성물(155 mg), 벤질메틸-피페리딘-4-일-아민 (123 mg) 및 아세트산(0.11 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(190 mg)으로 처리하였다. 16 시간후, 생성된 혼합물을 10% 소듐 메톡사이드(5 mL)로 처리하고, DCM(3x10 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산나트륨)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)하여 표제 화합물을 무색 오일(155 mg)로 수득하였다.

<478> $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.31-7.28 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 3H), 6.84 (d, $J=8.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.99 (t, $J=6.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 4H), 1.77 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.44 (m, 2H)

<479> 실시예 44



$K_i = 0.5 \text{ nM}$

<480>

<481> 1-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-데카듀테리오-피페리딘

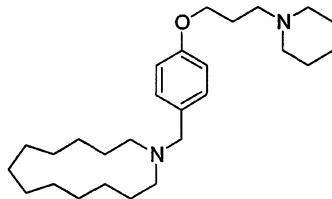
<482> 1-부탄올(15 mL)중의 실시예 12의 생성물(1.0 g), 퍼듀테로피페리딘(0.58 mL), 탄산나트륨(3.6 g) 및 요오드화 칼륨(30 mg)의 현탁액을 105 °C로 16 시간동안 가열하고, 실온으로 냉각한 후, 물(6 mL)로 희석하여 DCM(3x12 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합하여 건조(황산마그네슘)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(3% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)하여 표제 화합물을 황색 오일(872 mg)로 수득하였다.

^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.19 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.98 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.46 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.38-2.28 (br s, 4 H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 4H), 1.45-1.34 (m, 2H).

<483>

<484> 실시예 45



$K_i = 2.5 \text{ nM}$

<485>

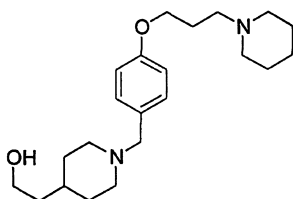
<486> 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아자사이클로트리데칸

<487> DCM(3 mL)중의 실시예 9의 생성물(175 mg), 도데카메틸렌아민(143 mg) 및 아세트산(0.09 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(210 mg)로 처리하였다. 16 시간후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(1 mL)로 처리하고, DCM(3x3 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산마그네슘)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(3% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)하여 표제 화합물을 무색 오일(140 mg)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR (400 MHz, } \text{CDCl}_3\text{):}$ 7.20 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$ 2H), 6.82 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.99 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.50-2.31 (m, 10 H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.48-1.34 (m, 22 H).

<488>

<489> 실시예 46



$K_i = 1.2 \text{ nM}$

<490>

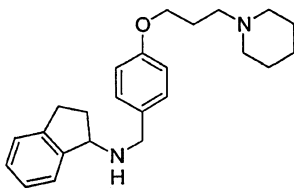
<491> 2-([4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일)-에탄올

<492> DCM(3 mL)중의 실시예 9의 생성물(175 mg), 4-하이드록시에틸피페리딘(101 mg)(143 mg) 및 아세트산(0.02 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (210 mg)으로 처리하였다. 16 시간후, 생성된 혼합물을 10% 소듐 메톡사이드(1 mL)로 처리하고, DCM(3x3 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산마그네슘)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(3% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)하여 표제 화합물을 무색 오일(80 mg)로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.50-2.33 (m, 7H), 2.01-1.86 (m, 4H), 1.68-1.55 (m, 6H), 1.52-1.37 (m, 5H), 1.31-1.20 (m, 2H).

<493>

<494> 실시예 47



K_i = 1.0 nM

<495>

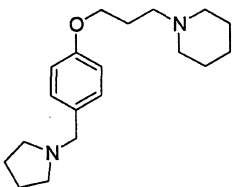
<496> 인단-1-일-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민

<497> DCE(3 mL)중의 실시예 9의 생성물(175 mg), 1-아미노인단(0.10 mL) 및 아세트산(0.09 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(210 mg)으로 처리하였다. 16 시간후, 생성된 혼합물을 10% 소듐 메톡사이드(1 mL)로 처리하고, DCM(3x3 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산마그네슘)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(2.5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)하여 표제 화합물을 무색 오일(119 mg)로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.37-7.34 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 13 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 13 Hz, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 6H), 2.00-1.82 (m, 3H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H)

<498>

<499> 실시예 48



K_i = 1.2 nM

<500>

<501> 1-[3-(4-피롤리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-피페리딘

<502> DCE(3 mL)중의 실시예 9의 생성물(175 mg), 피롤리딘(0.07 mL) 및 아세트산 (0.09 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(210 mg)으로 처리하였다. 16 시간후, 생성된 혼합물을 10% 소듐 메톡사이드(1 mL)로 처리하고, DCM(3x3 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산마그네슘)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(3% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)하여 표제 화합물을 무색 오일(27 mg)로 수득하였다.

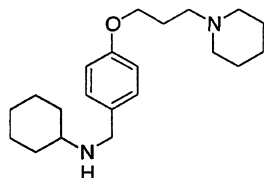
¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.0 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.50-2.32 (m, 10H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 4H), 1.61-1.54 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 2H).

<503>

<504>

실시예 49



K_i = 1.0 nM

<505>

<506>

사이클로헥실-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민

<507>

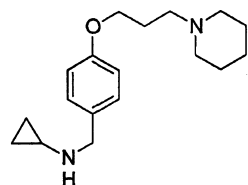
DCE(3 mL)중의 실시예 9의 생성물(175 mg), 아미노사이클로헥산(0.09 mL) 및 아세트산(0.09 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(210 mg)으로 처리하였다. 16 시간후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(1 mL)로 처리하고, DCM (3x3 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산마그네슘)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(2.5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)하여 표제 화합물을 무색 오일(84 mg)로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.21 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.50-2.35 (m, 7H), 2.00-1.86 (m, 4H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 5H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.30-1.04 (m, 5H).

<508>

<509>

실시예 50



K_i = 1.0 nM

<510>

<511>

사이클로프로필-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민

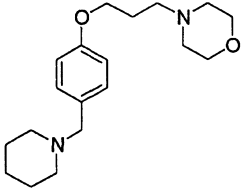
<512>

DCE(3 mL)중의 실시예 9의 생성물(175 mg), 아미노사이클로헥산(0.05 mL) 및 아세트산(0.09 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(210 mg)으로 처리하였다. 16 시간후, 생성된 혼합물을 10% 소듐 메톡사이드(1 mL)로 처리하고, DCM(3x3 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산마그네슘)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(4% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)하여 표제 화합물을 무색 오일(113 mg)로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.49-2.35 (m, 6H), 2.16-2.09 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H), 0.45-0.34 (m, 4H).

<513>

<514> 실시예 51



$K_i = 4.0 \text{ nM}$

<515>

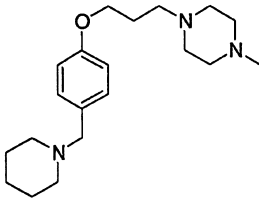
<516> 4-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)프로필]-모르폴린

<517> 1-부탄올(4 mL)중의 실시예 12의 생성물(268 mg), 모르폴린(0.11 mL), 탄산나트륨(159 g) 및 요오드화칼륨(8.3 mg)의 현탁액을 105 °C로 16 시간동안 가열하고, 실온으로 냉각한 후, 물(2 mL)로 희석하여 DCM(3x3 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합하여 건조(황산마그네슘)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (2.5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)하여 표제 화합물을 황색 오일(93 mg)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.20 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 4.01 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.72 (t, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.54-2.44 (m, 6H), 2.34 (br s, 4H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 4H), 1.45-1.38 (m, 2H).

<518>

<519> 실시예 52



$K_i = 25 \text{ nM}$

<520>

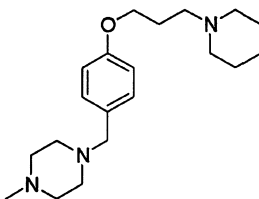
<521> 1-메틸-4-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)프로필]-피페라진

<522> 1-부탄올(4 mL)중의 실시예 12의 생성물(268 mg), N-메틸피페라진(0.14 mL), 탄산나트륨(159 g) 및 요오드화칼륨(8.3 mg)의 현탁액을 105 °C로 16 시간동안 가열하고, 실온으로 냉각한 후, 물(2 mL)로 희석하여 DCM(3x3 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합하여 건조(황산마그네슘)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (4% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)하여 표제 화합물을 황색 오일(86 mg)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.19 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.81 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.99 (t, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.53-2.30 (m, 14H), 2.28 (s, 3H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 4H), 1.44-1.38 (m, 2H).

<523>

<524> 실시예 53



$K_i = 2.5 \text{ nM}$

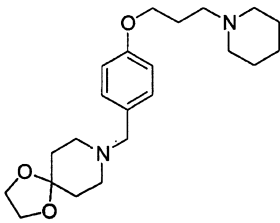
<525>

<526> 1-메틸-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)벤질]-피페라진

<527> DCE(3 mL)중의 실시예 9의 생성물(175 mg), N-메틸피페라진(0.09 mL) 및 아세트산(0.09 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(210 mg)으로 처리하였다. 16 시간후, 생성된 혼합물을 10% 소듐 메톡사이드(1 mL)로 처리하고, DCM (3x3 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산마그네슘)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(4% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)하여 표제 화합물을 무색 오일(79 mg)로 수득하였다.

<528> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.50-2.35 (m, 14 H), 2.28 (s, 3H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

<529> 실시예 54



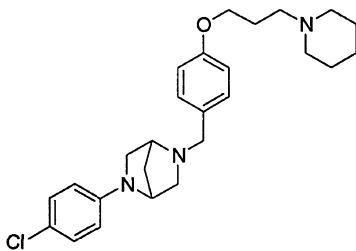
<530> K_i = 1.0 nM

<531> 8-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)벤질]-1,4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데칸

<532> DCE(3 mL)중의 실시예 9의 생성물(175 mg), 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(112 mg) 및 아세트산(0.01 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (210 mg)으로 처리하였다. 16 시간후, 생성된 혼합물을 10% 소듐 메톡사이드(1 mL)로 처리하고, DCM (3x3 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산마그네슘)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(2.5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)하여 표제 화합물을 무색 오일(68 mg)로 수득하였다.

<533> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.53-2.35 (m, 10H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H).

<534> 실시예 55



<535> K_i = 1.4 nM

<536> 2-(4-클로로페닐)-5-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)벤질]-2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵탄

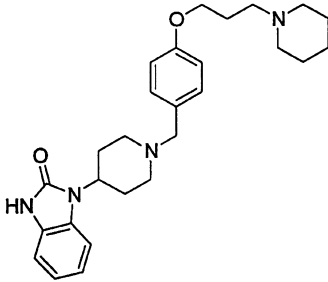
<537> DCE(3 mL)중의 실시예 9의 생성물(175 mg), 2-페닐-2,5-디아자-비사이클로 [2.2.1]헵탄 하이드로브로마이드(162 mg) 및 아세트산(0.09 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(210 mg)으로 처리하였다. 16 시간후, 생성된 혼합물을 10% 소듐 메톡사이드(1 mL)로 처리하고, DCM (3x3 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조(황산마그네슘)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(2.5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)하여 표제 화합물을 무색 오일(111 mg)로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.19

(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.15 (br s, 1H), 3.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.52 (br s, 1H), 3.35 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 9.0 Hz, 0.8 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 9.6, 1.1 Hz, 1H), 2.48-2.35 (m, 5H), 2.05-1.83 (m, 5H), 1.62-1.54 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H).

<538>

<539> 실시예 56



K_i = 1.5 nM

<540>

<541> 1-([4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzyl]-piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-one

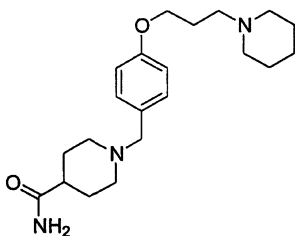
<542> DCE(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(175 mg), 1-piperidin-4-yl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-one(170 mg) 및 아세트산 (0.09 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(210 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(1 mL)으로 처리하고, DCM(3x3 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산마그네슘) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(2.5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(111 mg)로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.47 (br s, 1H),

7.30-7.23 (m, 3H), 7.12-7.01 (m, 3H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.52-2.30 (m, 8H), 2.15 (dd, J = 12, 12 Hz, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 2H).

<543>

<544> 실시예 57



K_i = 1.0 nM

<545>

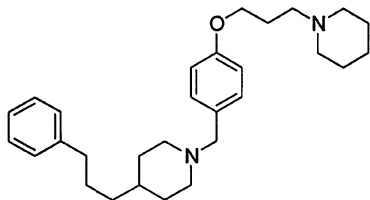
<546> 1-[4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzyl]-piperidin-4-yl-carbamoylamine

<547> DCE(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(175 mg), piperidin-4-yl-carbamoylamine(100 mg) 및 아세트산 (0.1 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(210 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(1 mL)으로 처리하고, DCM(3x3 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산마그네슘) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(84 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.91 (br s, 1H), 5.61 (br s, 1H), 3.99 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.49-2.35 (m, 6H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 4H), 1.87-1.67 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

<548>

<549> 실시예 58



K_i = 1.9 nM

<550>

<551> 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-4-(3-페닐-프로필)-피페리딘

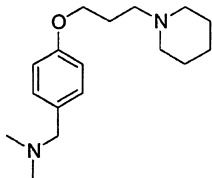
<552>

DCE(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(175 mg), 4-(3-페닐-프로필)-피페리딘 (158 mg) 및 아세트산 (0.09 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(210 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(1 mL)으로 처리하고, DCM(3x3 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산마그네슘) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(2% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(107 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.28-7.13 (m, 7H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.57 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 2H), 2.49-2.35 (m, 6H), 2.00-1.82 (m, 4H), 1.66-1.55 (m, 8H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.30-1.16 (m, 5H).

<553>

<554> 실시예 59



K_i = 2.0 nM

<555>

<556> 디메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민

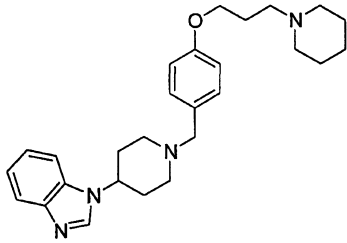
<557>

DCE(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(175 mg), 디메틸아민 하이드로클로라이드 (64 mg) 및 아세트산 (0.05 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(210 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(1 mL)으로 처리하고, DCM(3x3 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산마그네슘) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(3% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(70 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.50-2.35 (m, 6H), 2.22 (s, 6H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 4H), 1.46-1.40 (m, 2H).

<558>

<559> 실시예 60



$K_i = 2.0 \text{ nM}$

<560>

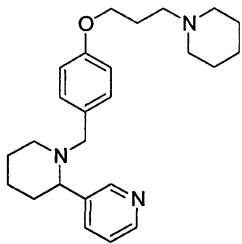
<561> 1-([4-(3-(피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일)-1H-벤조이미다졸

<562> DCM(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(82 mg), 1-피페리딘-4-일-1H-벤조이미다졸(62 mg) 및 아세트산 (0.03 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (110 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(5 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(81 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.98 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 4H), 6.87 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.00 (t, $J=6.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.41 (br, 4H), 2.21-2.10 (m, 5H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H).

<563>

<564> 실시예 61



$K_i = 2.0 \text{ nM}$

<565>

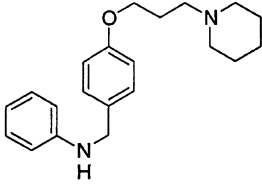
<566> 1-[4-(3-(피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-[2,3']비피리디닐

<567> DCM(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(174 mg), 1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-[2,3']비피리디닐(111 mg) 및 아세트산 (0.05 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(240 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(5 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(112 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.63 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.11 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H) 6.80 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.97 (t, $J=6.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.61 (d, $J=13.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.79 (d, $J=13.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.41 (br, 4H), 2.01-1.98 (m, 5H), 2.01-1.89 (m, 3H), 1.82-1.72 (m, 2H) 1.63-1.51 (m, 4H), 1.48-1.39 (m, 2H).

<568>

<569> 실시예 62



$K_i = 7.0 \text{ nM}$

<570>

<571> 페닐-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민

<572>

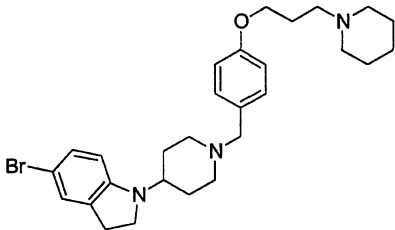
DCM(5 mL) 중의 실시예 9의 생성물(277 mg), 아닐린(108 mg) 및 아세트산 (0.07 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(340 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(10 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(256 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.27 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.72 (m, 2H), 6.64 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.00 (t, $J=6.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.94 (br, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.41 (br, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.48-1.41 (m, 2H).

<573>

<574> 실시예 63



$K_i = 3.0 \text{ nM}$

<575>

<576> 5-브로모-1-{1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-일}-2,3-디하이드로-1H-인돌

<577>

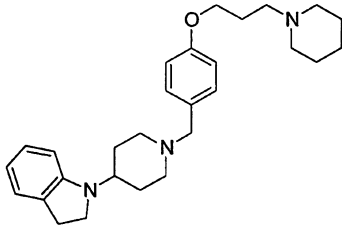
DCM(2 mL) 중의 실시예 9의 생성물(93 mg) 및 5-브로모-1-피페리딘-4-일-2,3-디하이드로-1H-인돌*2 TFA(191 mg)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(150 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(5 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(79 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.20 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.11-7.07

(m, 2H), 6.84 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.23 (d, $J=9.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.00 (t, $J=6.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.37 (7, $J=8.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.90 (t, $J=8.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.47 (br, 4H), 2.06-1.97 (m, 4H), 1.75-1.60 (m, 8H), 1.50-1.43 (m, 2H).

<578>

<579> 실시예 64



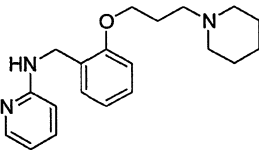
$K_i = 2.0 \text{ nM}$

<580>
<581> 1-([1-[4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzyl]-piperidin-4-yl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)propan-1-ol

<582> DCM(2 mL) 중의 실시예 9의 생성물(112 mg) 및 1-piperidin-4-yl-2,3-dihydro-1H-indol*2TFA (194 mg)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(150 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(5 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(78 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.22 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.85 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.59 (t, $J=7.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.39(d, $J=7.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.00 (t, $J=6.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.41-3.32 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.93 (t, $J=8.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.47 (br, 4H), 2.09-1.98 (m, 4H), 1.79-1.70 (m, 4H), 1.67-1.61 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 2H).

<583>
<584> 실시예 65



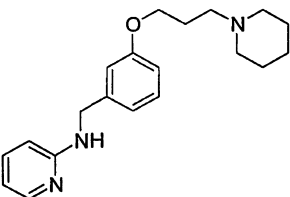
$K_i = 100 \text{ nM}$

<585>
<586> [2-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzyl]pyridin-2-yl-amine

<587> DCM(5 mL) 중의 2-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-벤즈알데히드(269 mg), 2-아미노피리딘(110 mg) 및 아세트산(0.07 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(410 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨 (6 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(128 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.07(m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 2H), 6.54 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.48 (d, $J=5.6$, 2H), 4.04 (t, $J=6.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.41 (br, 4H), 2.02 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

<588>
<589> 실시예 66



$K_i = 8.0 \text{ nM}$

<590>

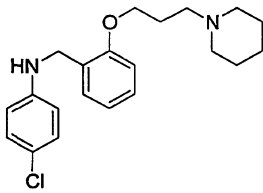
<591> [3-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피리딘-2-일-아민

<592> DCM(5 mL) 중의 실시예 13의 생성물(262 mg), 2-아미노피리딘(104 mg) 및 아세트산(0.07 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(410 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(6 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(114 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.10 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.94-6.89 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.46 (d, J=5.6, 2H), 3.98 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.41 (br, 4H), 1.97 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

<593>

<594> 실시예 67



$K_i = 1500 \text{ nM}$

<595>

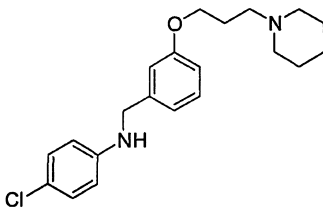
<596> (4-클로로-페닐)-[2-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민

<597> DCM(5 mL) 중의 2-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤즈알데히드(266 mg), 4-클로로아닐린(146 mg) 및 아세트산(0.07 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(400 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(6 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(246 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.28-7.20 (m, 2H), 7.09 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.55 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.30 (d, J=5.6, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.05 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.37 (br, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 4H), 1.49-1.42 (m, 2H).

<598>

<599> 실시예 68



$K_i = 89 \text{ nM}$

<600>

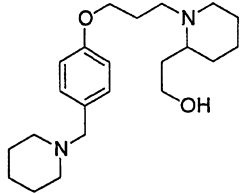
<601> (4-클로로-페닐)-[3-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민

<602> DCM(5 mL) 중의 실시예 13의 생성물(268 mg), 4-클로로아닐린(145 mg) 및 아세트산(0.07 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(400 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(6 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(154 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.24 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 6.54 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.26 (d, J=5.6, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.99 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.40 (br, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 4H), 1.49-1.42 (m, 2H).

<603>

<604> 실시예 69



K_i = 3.9 nM

<605>

<606> 2-((1-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-피페리딘-2-일)-에탄올

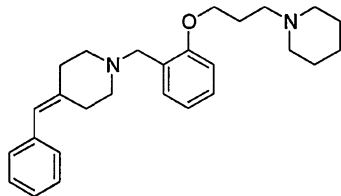
<607>

1-부탄올(4 mL) 중의 실시예 12의 생성물(268 mg), 2-히드록시에틸피페리딘 (168 mg), 탄산나트륨(159 g) 및 요오드화칼륨(8.3 mg)의 현탁액을 16 시간 동안 105 °C까지 가열시키고, 실온으로 냉각시키고, 물(2 mL)로 희석시키고 DCM(3x5 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산마그네슘) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(4% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 유리모양 고체(53 mg)로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.10-2.94 (m, 2H), 2.74-2.64 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 5H), 2.02-1.86 (m, 3H), 1.75-1.35 (m, 14H).

<608>

<609> 실시예 70



K_i = 380 nM

<610>

<611> 1-((3-[2-(4-벤질리덴-피페리딘-1-일메틸)-페녹시]-프로필)-피페리딘

<612>

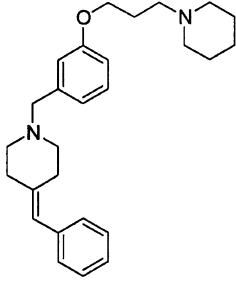
DCM(3 mL) 중의 2-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤즈알데히드(212 mg), 4-벤질리덴-피페리딘(154 mg) 및 아세트산 (0.05 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(290 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(6 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(148 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.37 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 4H), 6.92 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.00 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 6H), 2.44-2.37 (m, 6H), 2.00 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

<613>

<614> 실시예 71

<614>



K_i = 1.8 nM

<615>

<616> 1-{3-[3-(4-벤질리텐-피페리딘-1-일메틸)-페녹시]-프로필}-피페리딘

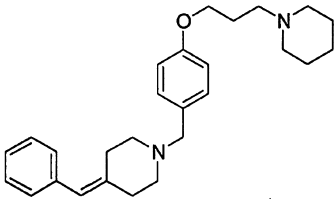
<617> DCM(3 mL) 중의 실시예 13의 생성물(210 mg), 4-벤질리텐-피페리딘(153 mg) 및 아세트산 (0.05 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(290 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(6 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(189 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

<618>

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.30 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 6.89 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.00 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.55-2.46 (m, 6H), 2.45-2.37 (m, 6H), 1.99 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

<619>

실시예 72



K_i = 1.3 nM

<620>

<621> 1-{3-[4-(4-벤질리텐-피페리딘-1-일메틸)-페녹시]-프로필}-피페리딘

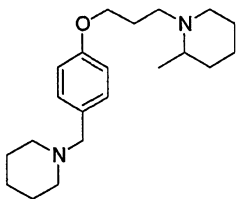
<622> DCM(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(204 mg), 4-벤질리텐-피페리딘(145 mg) 및 아세트산 (0.05 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(300 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(5 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산마그네슘) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1 내지 5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(308 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

<623>

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.30 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 4H), 6.84 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 3.99 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.54-2.44 (m, 6H), 2.43-2.35 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 1.74 (br, 1H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

<624>

실시예 73



K_i = 1.1 nM

<625>

<626> 2-메틸-1-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-피페리딘

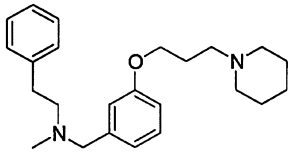
<627> DCM(5 mL) 중의 실시예 17의 생성물(176 mg), 3-(2-메틸-피페리딘-1-일)-프로판-1-올(145 mg), 및 중합체 지지 트리페닐포스핀(613 mg; 적재: 3 mmol/g)의 현탁액을 디-tert-부틸아조디카복실레이트(316 mg)으로 처리하였다. 2 시간 후, 생성된 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(2.5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(60 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.20

(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 5H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.70-1.51 (m, 8H), 1.45-1.25 (m, 4H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

<628>

<629> 실시예 74



K_i = 3.0 nM

<630>

<631> 메틸-펜에틸-[3-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민

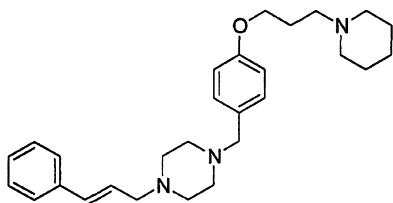
<632> DCM(2 mL) 중의 실시예 13의 생성물(103 mg), 메틸-펜에틸-아민(56 mg) 및 아세트산 (0.03 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(150 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(5 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(26 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.30-7.25 (m, 2H), 7.22-7.16 (m,

4H), 6.87-6.84 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 3.97 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.40 (br, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

<633>

<634> 실시예 75



K_i = 1.6 nM

<635>

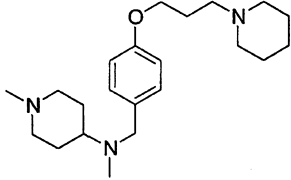
<636> 1-(3-페닐-알릴)-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진

<637> DCM(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(215 mg), 1-(3-페닐-알릴)-피페라진(176 mg) 및 아세트산 (0.06 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(290 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(5 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(303 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.36 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 3H), 6.83 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.51 (d, J=15.9 Hz, 1H), 6.31-6.23 (m, 1H), 3.98 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.60-2.32 (m, 12H), 1.67 (br, 1H), 1.62-1.56 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

<638>

<639> 실시예 76



K_i = 1.1 nM

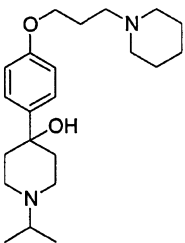
<640>

<641> 메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민

<642> DCM(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(227 mg), 메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아민(118 mg) 및 아세트산 (0.06 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (290 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(5 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(270 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

<643>

<644> 실시예 77



K_i = 2.9 nM

<645>

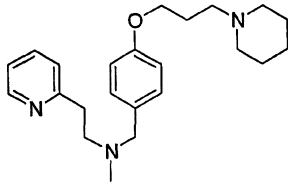
<646> 1-이소프로필-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피페리딘-4-올

<647> THF(2 mL) 중의 실시예 5의 생성물(297 mg)의 용액을 -78 °C 배쓰에서 냉각시키고, 헥산(0.69 mL) 중의 부틸리튬 1.6 M 용액으로 처리하였다. 1시간 후, THF(1 mL) 중의 1-벤질-피페리딘-4-온(0.19 mL)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 1 시간후, 물(2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 에테르(2x2 mL)로 추출시키고, 유기상을 모아 건조시키고(황산마그네슘) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(3% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무정형 백색 고체(94 mg)로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.82-2.74 (m, 3H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.48-2.34 (m, 5H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.01-1.74 (m, 5H), 1.63-1.52 (m, 5H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

<648>

<649> 실시예 78



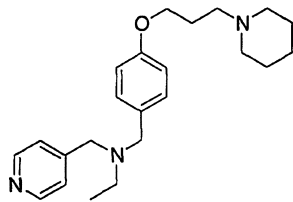
$K_i = 1.0 \text{ nM}$

<650>
<651> 메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-(2-피리딘-2-일-에틸)-아민

<652> DCM(4 mL) 중의 실시예 9의 생성물(256 mg), 메틸-(2-피리딘-2-일-에틸)-아민(143 mg) 및 아세트산 (0.06 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (330 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(5 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(325 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.51 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 6.82 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.98 (t, $J=6.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.39 (br, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

<653>
<654> 실시예 79



$K_i = 1.3 \text{ nM}$

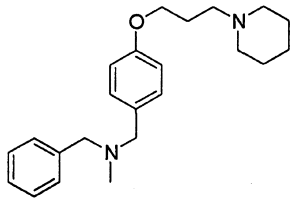
<655>
<656> 에틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피리딘-4-일메틸-아민

<657> DCM(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(222 mg), 에틸-피리딘-4-일메틸-아민(122 mg) 및 아세트산 (0.06 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(290 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(5 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(246 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.51 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.84 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.98 (t, $J=6.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.51-2.44 (m, 4H), 2.40 (br, 4H), 1.97 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.06 (t, $J=7.0 \text{ Hz}$, 3H).

<658>

<659> 실시예 80



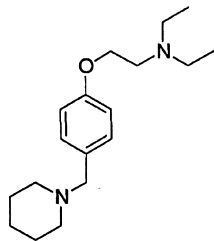
<660> $K_i = 1.0 \text{ nM}$

<661> 벤질-메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민

<662> DCM(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(218 mg), 벤질 메틸아민(108 mg) 및 아세트산 (0.05 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(300 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(5 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(269 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

<663> $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.37-7.28 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 5H), 6.85 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.99 (t, $J=6.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.50-2.31 (m, 6H), 2.16 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

<664> 실시예 81



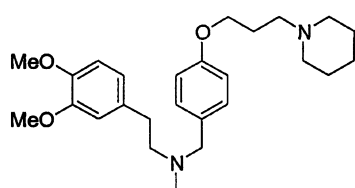
<665> $K_i = 140 \text{ nM}$

<666> 디에틸-[2-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-에틸]-아민

<667> DCM(5 mL) 중의 실시예 17의 생성물(176 mg), 2-디에틸아미노-에탄올(0.12 mL), 및 중합체 지지 트리페닐포스핀(613 mg; 적재: 3 mmol/g)의 현탁액을 디-tert-부틸아조디카복실레이트(316 mg)으로 처리하였다. 2 시간 후, 생성된 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(3% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 담황색 오일(37 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

<668> $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.20 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 4.03 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.87 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.63 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 4H), 2.35 (br s, 4H), 1.59-1.52 (m, 4H), 1.46-1.37 (m, 2H), 1.07 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 6H).

<669> 실시예 82



<670> $K_i = 1.6 \text{ nM}$

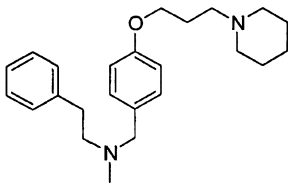
<671> [2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민

<672> DCM(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(214 mg), [2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아민(170 mg) 및 아세트산 (0.05 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(300 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨 (5 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일 (350 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.18 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.85-6.69 (m, 5H), 3.99 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.48 (s, 2H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

<673>

<674> 실시예 83



K_i = 1.7 nM

<675>

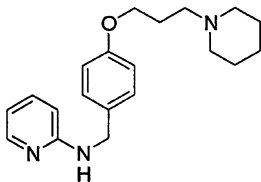
<676> 메틸-펜에틸-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민

<677> DCM(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(208 mg), 메틸-펜에틸-아민(113 mg) 및 아세트산 (0.05 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(290 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(5 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(300 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.30-7.25 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 5H), 6.83 (d, J=8.6 Hz, 2H), 3.99 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.51-2.37 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

<678>

<679> 실시예 84



K_i = 5.0 nM

<680>

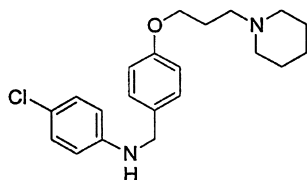
<681> [4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피리딘-2-일-아민

<682> DCM(7 mL) 중의 실시예 9의 생성물(0.51 mg), 2-아미노피리딘(0.24 g) 및 아세트산 (0.12 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(650 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(10 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-4% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 백색 고체(440 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.05 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.23 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.53 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.37 (d, J=5.6, 2H), 3.95 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.37 (br, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.45-1.38 (m, 2H).

<683>

<684> 실시예 85



K_i = 23 nM

<685>

<686> (4-클로로-페닐)-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-아민

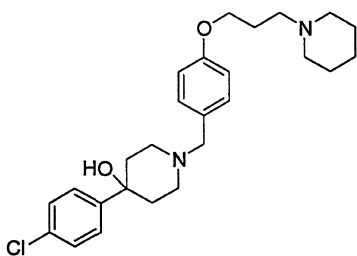
<687>

DCE(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(260 mg), 4-클로로아닐린(180 mg) 및 아세트산 (0.06 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시boro하이드라이드(360 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(5 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(168 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.25 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.54 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.21 (d, J=4.7, 2H), 3.99 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.52-2.38 (m, 6H), 1.99 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.49-1.42 (m, 2H).

<688>

<689> 실시예 86



K_i = 1.8 nM

<690>

<691> 4-(4-클로로-페닐)-1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질-피페리딘-4-올

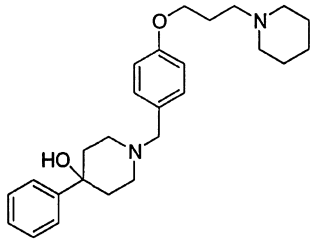
<692>

DCM(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(200 mg), 4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-4-올(170 mg) 및 아세트산 (0.05 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시boro하이드라이드 (300 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(5 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(203 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.46-7.42 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 2H), 3.99 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.51-2.36 (m, 8H), 2.11 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 2H).

<693>

<694> 실시예 87



$K_i = 1.0 \text{ nM}$

<695>

<696> 4-페닐-1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-올

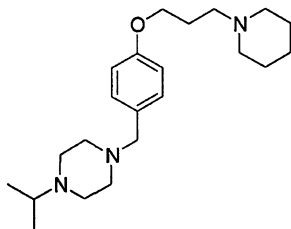
<697>

DCM(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(210 mg), 4-페닐-피페리딘-4-올(150 mg) 및 아세트산 (0.05 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(290 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(5 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(225 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.54-7.49 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 3H), 6.88-6.84 (m, 2H), 3.99 (t, $J=6.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.50-2.36 (m, 8H), 2.15 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

<698>

<699> 실시예 88



$K_i = 2.0 \text{ nM}$

<700>

<701> 1-이소프로필-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진

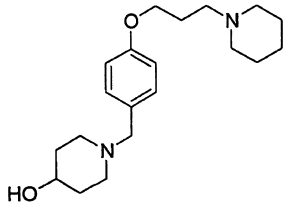
<702>

DCM(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(200 mg), 1-이소프로필-피페라진(100 mg) 및 아세트산 (0.05 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(290 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(5 mL)으로 처리하고, DCM(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산나트륨) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1-5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(225 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.19 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.83 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.98 (t, $J=6.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.53 (br, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.39 (br, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.03 (d, $J=6.5 \text{ Hz}$, 6H).

<703>

<704> 실시예 89



$K_i = 0.6 \text{ nM}$

<705>

<706> 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페리딘-4-올

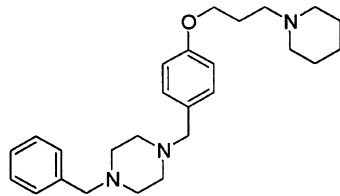
<707> DCE(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(175 mg), 4-히드록시피페리딘(79 mg) 및 아세트산 (0.01 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(231 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(1 mL)으로 처리하고, DCM(3x3 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산마그네슘) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(6% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 백색 결정성 고체(63 mg)로서 표제 화합물을 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.19 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.84

(d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.99 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.77-2.69 (m, 2H), 2.49-2.34 (m, 6H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.76 (br s, 1H), 1.62-1.52 (m, 6H), 1.47-1.40 (m, 2H).

<708>

<709> 실시예 90



$K_i = 0.9 \text{ nM}$

<710>

<711> 1-벤질-4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-피페라진

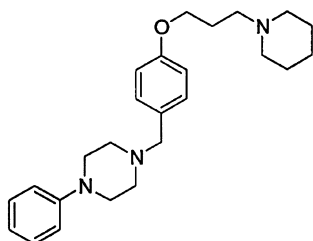
<712> DCE(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(175 mg), 1-벤질피페라진(0.14 mL) 및 아세트산 (0.09 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(210 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(1 mL)으로 처리하고, DCM(3x3 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산마그네슘) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(2% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 백색 고체(63 mg)으로서 표제 화합물을 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.32-7.17 (m, 7H), 6.83 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$,

2H), 3.98 (t, 6.4 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.52-2.35 (m, 14 H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H).

<713>

<714> 실시예 91



$K_i = 1.0 \text{ nM}$

<715>

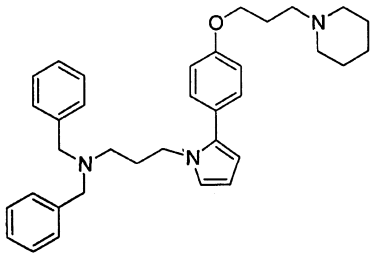
<716> 1-페닐-4-[4-3-피페리딘-1-일-프로폭시]-벤질]-피페라진

<717> DCE(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(175 mg), 1-페닐피페라진(0.12 mL) 및 아세트산 (0.09 mL)의 용액을 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(210 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(1 mL)으로 처리하고, DCM(3x3 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산마그네슘) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(2% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 백색 고체(70 mg)로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.28-7.22 (m, 4H), 6.94-6.81 (m, 5H), 4.00 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.21-3.16 (m, 4H), 2.61-2.56 (m, 4H), 2.50-2.35 (m, 6H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 2H).

<718>

<719> 실시예 92



K_i = 5.5 nM

<720>

<721> 디벤질-(3-{2-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피롤-1-일}-프로필)-아민

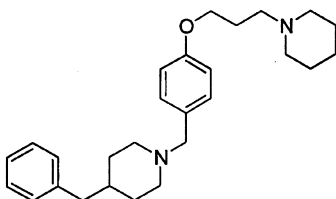
<722> 실온에서 DMF(9 mL) 중의 수산화나트륨(0.14 g)의 교반중인 현탁액에 DMF(9 mL) 중의 실시예 18의 생성물(1g)의 용액을 적가하였다. 20분 후, 1-(3-브로모프로필)-2,2,5,5-테트라메틸-1-아자-2,5-디실라시클로펜탄(0.876 mL)를 적가하였다. 20분 후, 혼합물을 물(30 mL)로 주의깊게 처리한 후, 메틸렌 클로라이드로 여러번 추출하였다. 유기층을 모아 염수로 세척하고, 건조(황산나트륨)시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 짙은 붉은색 오일을 얻었다(1.2 g). 디클로로에탄(6 mL) 중의 이 오일(0.211 g)의 용액에, 벤즈알데히드(0.138 mL), 아세트산(0.138 mL), 및 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(0.367 g)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반한 후, 메틸렌 클로라이드 및 중탄산나트륨 포화 수용액으로 희석시켰다. 유기층을 분리하고, 수성층을 메틸렌 클로라이드의 여러 분획으로 추출시켰다. 유기층을 모아 염수로 세척하고, 건조(황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 오렌지색 오일(0.289 g)을 얻었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (2% 메탄올/에틸 아세테이트)는 노란색 오일(0.103 g)으로 표제 화합물을 제공하였다.

¹H

NMR (400 MHz, MeOH-d₄): 7.30-7.17 (m, 12H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.58-6.57 (m, 1H), 6.01 (t, 3 Hz, 1H), 5.97-5.95 (m, 1H), 3.95 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 7.6 Hz), 3.37 (s, 4H), 2.55-2.4 (m, 6H), 2.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 4H), 1.53-1.43 (m, 2H).

<723>

<724> 실시예 93



K_i = 1.3 nM

<725>

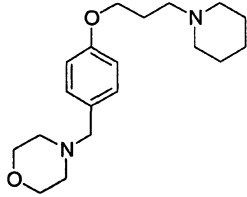
<726> 1-{3-[4-(4-벤질-피페리딘-1-일메틸)-페녹시]-프로필}-피페리딘

<727> DCE(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(175 mg), 4-벤질피페리딘(0.14 mL) 및 아세트산 (0.09 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(210 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(1 mL)으로 처리하고, DCM(3x3 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산마그네슘) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1.5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(97 mg)로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.29-7.10 (m, 7H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.54-2.44 (m, 4H), 2.00-1.81 (m, 4H), 1.65-1.40 (m, 13H), 1.35-1.23 (m, 2H).

<728>

<729> 실시예 94



K_i = 0.7 nM

<730>

<731> 4-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-몰포린

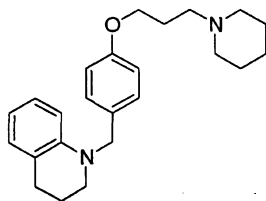
<732> DCE(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(175 mg), 몰포린(0.07 mL) 및 아세트산 (0.09 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(210 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(1 mL)으로 처리하고, DCM(3x3 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산마그네슘) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(3.5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(145 mg)로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.71-3.67 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.50-2.36 (m, 10H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 2H).

<733>

<734> 실시예 95



K_i = 4.8 nM

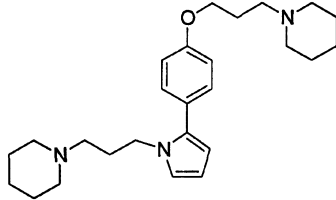
<735>

<736> 1-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-벤질]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린

<737> DCE(3 mL) 중의 실시예 9의 생성물(175 mg), 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린 (0.10 mL) 및 아세트산 (0.09 mL)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (210 mg)으로 처리하였다. 16 시간 후, 생성된 혼합물을 10% 수산화나트륨(1 mL)으로 처리하고, DCM(3x3 mL)로 추출하였다. 유기상을 모아 건조시키고(황산마그네슘) 증발시켰다. 잔류물의 크로마토그래피(1.5% 2M 메탄올성 암모니아/DCM)는 무색 오일(77 mg)로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.58-6.51 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.97 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.32 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.50-2.35 (m, 6H), 2.02-1.92 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H).

실시예 96



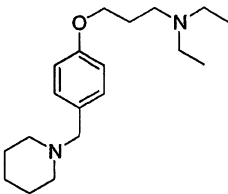
K_i = 1.5 nM

1-(3-(4-[1-(3-피페리딘-1-일-프로필)-1H-피롤-2-일]-페녹시)-프로필)-피페리딘

실온에서 DMF(3 mL) 중의 수소화나트륨(0.051 g)의 교반중인 현탁액에 DMF(4 mL) 중의 실시예 18의 생성물(0.2g)을 적가하였다. 20분후, 1-(3-클로로프로필)-피페리딘(0.139 g)을 적가하고, 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 디에틸 에테르로 수회 추출하였다. 유기층을 모아 염수로 세척하고, 건조(황산나트륨)시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 짙은 붉은색 오일로서 표제 화합물을 얻었다(0.257 g).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.5 Hz), 3.82 (m, 4H), 2.37-2.16 (m, 8H), 2.06 (br s, 4H), 1.96 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.59-1.22 (m, 16H).

실시예 97



디에틸-[3-(4-피페리딘-1-일메틸-페녹시)-프로필]-아민

디클로로메탄(4 mL) 중의 실시예 17의 생성물(176 mg), 3-디에틸아미노프로판-1-올(0.14 mL) 및 중합체 지지 트리페닐포스핀(613 mg; 3 mmol/g 포스포러스 함량)의 현탁액을 디클로로메탄(1mL) 중의 di-tert-부틸 아조디카복 실레이트(318 mg)의 용액으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 3 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액의 크로마토그래피(0-8% 2M 메탄올성 암모니아/디클로로메탄)는 담황색 오일(130 mg)로서 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 3.98 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.64-2.52 (m, 6H), 2.41-2.33 (m, 4H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.44-1.38 (m, 2H).1.04 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

생물학적 방법

시험관내

인간 히스타민 수용체를 사용한 세포의 형질전환(transfection)

형질전환 전에 SK-N-MC 세포의 융합성(confluent) 단층으로 10 cm 조직 배양 접시를 2일 동안 오염시켰다. 무균 기술을 사용하여, 배지를 제거하고, 트립신을 첨가하여 세포를 접시로부터 분리하였다. 그후 세포의 1/5을 새로운 10 cm 접시에 놓아두었다. 세포를 10% 소 태아 혈청을 가진 Minimal Essential Media에서의 5% CO₂ 를 갖는 37 °C 배양기에서 성장시켰다. 이를 후에, 세포는 대략 80% 융합되었다. 이들을 트립신을 사용하여 접시

로부터 제거하고 임상 원심분리기에서 펠렛화하였다. 그 후 이 펠렛을 400 μ l 완전 배지에 재현탁시키고 전극 사이에 0.4 cm 갭이 있는 일렉트로포레이션 큐벳(electroporation cuvette)(Bio-Rad #165-2088)으로 옮겼다. 1 마이크로그램의 슈퍼코일된 H₃ 수용체 cDNA를 세포에 첨가하고 혼합하였다. 일렉트로포레이션의 전압을 0.25 kV로 설정하고, 전기 용량은 960 μ F로 설정하였다. 일렉트로포레이션 후에 세포를 10 ml 완전 배지 내로 회석시키고 4개의 10 cm 접시 위에 놓아두었다. 일렉트로포레이션의 효율성 측면에서의 가변성 때문에, 4개의 다른 농도의 세포를 놓아두었다. 사용된 비율은 1:20, 1:10, 1:5이며, 세포의 나머지를 4번째 접시에 가하였다. 선별 배지(600 μ g/ml G418을 갖는 완전 배지)를 첨가하기 전 24 시간 동안 세포를 회수하도록 하였다. 10일 후에, 세포의 생존 콜로니를 위하여 접시를 분석하였다. 잘 단리된 콜로니를 갖는 접시를 사용하였다. 개별적인 콜로니로부터 세포를 단리하여 시험하였다. SK-N-MC 세포를 사용하였는데, 그 이유는 이들이 아데닐레이트 사이클레이즈의 억제제를 위한 효과적인 커플링을 제공하기 때문이다. 히스타민에 반응하여 아데닐레이트 사이클레이즈의 최대의 로버스트(robust) 억제를 제공하는 클론이 추가의 연구를 위하여 사용되었다.

<753> [3H]-N-메틸히스타민 결합

<754> 히스타민 H₃ 수용체-발현 SK-N-MC 세포로부터 얻은 세포 펠렛을 20 mM Tris HCl/0.5 mM EDTA 내에 균질화시켰다. 800 g 스피너로부터의 상청액을 수거하고, 30,000 g에서 30 분 동안 재원심분리시켰다. 펠렛을 50 mM Tris/5 mM EDTA (pH 7.4) 내에 다시 균질화시켰다. 막을 25 °C에서 45 분 동안 0.8 nM [3H]-N-메틸히스타민 플러스/마이너스 시험 화합물로 배양(incubate)하고, GF/C 유리 섬유 필터(0.3% 폴리에틸렌아민으로 예비처리함) 상에서 재빠른 여과에 의해 채취한 후 얼음 냉각 완충액으로 4회 세척하였다. 필터를 건조시키고, 4 ml 신틸레이션 콕테일(scintillation cocktail)에 가한 후, 액체 신틸레이션 계수기로 계수하였다. 비특이적 결합은 10 μ M 히스타민으로 한정시켰다. 하기 식에 따라, 800 pM의 K_d 및 800 pM의 리간드 농도([L])를 기준으로 pK_i 값을 계산하였다.

<755> $K_i = (IC_{50}) / (1 + ([L]) / (K_d))$

<756> 생체내

<757> 랫트에서 H₃ 수용체 길항제의 경구 흡수 및 혈액-뇌 배리어 침투 프로파일의 설명

<758> 단일 볼루스(bolus) 경구 투여 후에 혈액-뇌 배리어 침투 프로파일 및 각종 H₃ 수용체 길항제의 동력학을 측정하기 위해 랫트 생체내 시스템이 사용되었다.

<759> 암컷 스프라귀 도레이 랫트(Female Sprague Dawley Rat) (~300 그램 체중)를 기관 표준방식에 따라 수용하고, 연구 전 최소 7일 동안 순응하도록 하였다. 경구 투여를 위하여 1 mg/ml의 농도로 각 H₃ 길항제를 0.5% 하이드록시프로필메틸셀룰로스로 제제화하였다. 시험 화합물을 단일 경구 투여량이 10 ml/kg(10 mg/kg)으로 하여 여덟 마리의 동물 각각에 투여하였다. 나머지 투여 용액은 분석을 위하여 보존하였다. 여덟 마리의 원래 각 그룹으로부터 2마리의 동물을 t는 1, 6, 24 및 48 시간에서 CO₂ 질식에 의해 안락사시켰다. 각 동물을 안락사시킨 후, 심장 천공을 통하여 그의 혈액 0.1 ml를 샘플링하고, 그의 뇌를 머리뼈의 절개를 토하여 제거한 후 드라이 아이스 상의 미리 무게를 잰 50 ml 원뿔형 튜브내에 놓아두었다.

<760> 혈액을 6 % 트리클로로아세트산 0.3 ml에 가하고, 산성화된 샘플을 소용돌이시킨 후 원심분리하였다 (마이크로 원심분리기에서 14,000 rpm에서 5 분). 투명한 상청액을 분석을 위해 보존하였다. 냉동된 뇌를 칭량하고, 6% 트리클로로아세트산 (3 ml/조직의 습식 중량(g)) 내로 균질화시킨 후 원심분리하였다. 투명한 상청액을 분석을 위하여 보존하였다. 혈액 및 뇌 샘플로부터 얻은 상청액을, 선택적인 반응 모니터링을 이용하는 질량 스펙트럼 검출기를 갖는 액체 크로마토그래피(LC-MS/MS)로 분석하였다. LC 방법은 Phenomenex Polar RP 컬럼 (2 x 50 mm) 및 물과 아세트오니트릴(모두 아세트산 중의 1%)의 선형 용매 구배를 사용하였다.

<761> H₃ 수용체 길항제 농도 대 혈액 및 뇌에 대한 시간의 그래프가 LC-MS/MS 결과로부터 얻어졌다. 혈액 또는 뇌 내에서 H₃ 수용체 길항제의 평균 잔류 시간(MRT)을 제1 순간 곡선 아래 면적(AUMC) 대 농도 시간 곡선 아래 면적(AUC)의 비율(AUMC/AUC)로부터 계산하였다. 혈액 뇌 배리어 지수는 AUC_뇌/AUC_{혈액}의 로그값으로부터 계산하였다.

<762> F. 다른 실시태양

<763> 본 발명에 관한 토론, 실시예, 실시 태양 및 청구범위의 면에서 본 발명의 특징 및 잇점은 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 핵심 특징 및 잇점에 관하여 본원에서 기술된 것을 근거로 당업자의 능력내에서의 변형 및 적용을 포함한다.