



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0093104  
(43) 공개일자 2010년08월24일

- (51) Int. Cl.  
*C07D 401/12* (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)  
*A61K 31/496* (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2010-7014723  
(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년12월05일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2010년07월02일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/066877  
(87) 국제공개번호 WO 2009/071658  
국제공개일자 2009년06월11일
- (30) 우선권주장  
0702696-6 2007년12월05일 스웨덴(SE)  
61/022,983 2008년01월23일 미국(US)

- (71) 출원인  
**아스트라제네카 아베**  
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈레
- (72) 발명자  
**보이드 조셉 더블유.**  
영국 씨비23 7엑스엔 캄브리지셔 캄브리지 하드워  
라임스 로드 77  
**브라운 자일즈 에이.**  
영국 씨비5 8엘제트 캄브리지셔 캄브리지 엘플레  
다 로드 7  
**히긴버팀 마이클**  
영국 씨비23 7제트엘 캄브리지셔 하이필즈 칼데코  
트 구즈 크로스 6
- (74) 대리인  
**김성기, 김진희**

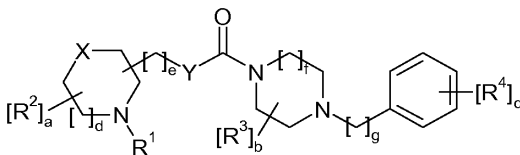
전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 항비만제로서의 피페라진

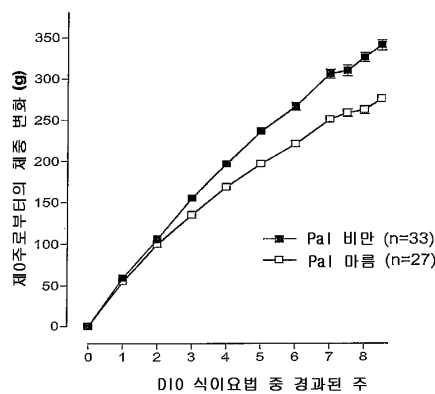
(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 신규한 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 이의 제조 방법, 그리고 체중 증가와 관련된 병태, 2형 당뇨병 및 이상지질혈증에 대한 의학의 제조에서의 랩팁 수용체 조절물질 모사체로서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

화학식 I



대표도 - 도1

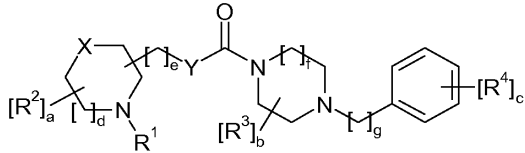


**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 기하 이성질체, 호변 이성질체, 광학 이성질체 또는 N-산화물:

**화학식 I**



상기 식에서,

X는 O, S, N(R<sup>1</sup>) 및 CH(R<sup>2</sup>) 중에서 선택되고, 단, X를 함유하는 고리는 3-피롤리딘이 아니며;

Y는 CH<sub>2</sub>, O 또는 N(R<sup>5</sup>)이고;

R<sup>1</sup>은 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>-알킬(독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노 및 C<sub>1-6</sub>-알콕시 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되거나 치환되지 않음) 및 C<sub>1-6</sub>-아실(독립적으로 할로겐, 히드록시 및 C<sub>1-6</sub>-알콕시 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되거나 치환되지 않음) 중에서 선택되며;

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록시, C<sub>1-6</sub>-알킬(독립적으로 할로겐, 히드록시 및 C<sub>1-6</sub>-알콕시 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되거나 치환되지 않음) 및 C<sub>1-6</sub>-알콕시(독립적으로 할로겐, 히드록시 및 C<sub>1-6</sub>-알콕시 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되거나 치환되지 않음) 중에서 선택되고;

R<sup>4</sup>는 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 니트로, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-알킬 및 C<sub>1-6</sub>-알콕시 중에서 선택되며;

R<sup>5</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub>-알킬이고;

a, b 및 c는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이며;

d는 0, 1 또는 2이고;

e는 1, 2 또는 3이며;

f 및 g는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, Y는 O인 것인 화합물.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, X는 O, N(R<sup>1</sup>) 또는 CH(R<sup>2</sup>)인 것인 화합물.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>는 수소, 메틸, 에틸 또는 아세틸인 것인 화합물.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸 중에서 선택되는 것인 화합물.

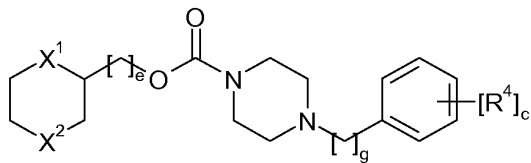
**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>4</sup>는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸 및 에틸 중에서 선택되는 것인 화합물.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I'을 갖는 것인 화합물:

**화학식 I'**



상기 식에서,

X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 O, N(R<sup>1</sup>) 및 CH(R<sup>2</sup>) 중에서 선택되고, 단, X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup> 중 하나 이상은 N(R<sup>1</sup>)이며;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 및 R<sup>4</sup>는 제1항에 정의된 바와 같고;

c는 1, 2 또는 3이며;

e는 1 또는 2이고;

g는 0 또는 1이다.

**청구항 8**

제1항에 있어서,

- [(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]메틸 4-(4-메틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [(3S)-1-메틸피페리딘-3-일]메틸 4-(4-메틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [(2S)-1,4-디메틸피페라진-2-일]메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;
- [(2R)-1,4-디메틸피페라진-2-일]메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;
- [(2S)-1,4-디메틸피페라진-2-일]메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [(2R)-1,4-디메틸피페라진-2-일]메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- 4-페닐피페라진-1-카르복실산 2-(1,4-디메틸피페라진-2-일)에틸 에스테르;
- [(2S)-1,4-디메틸피페라진-2-일]메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [(2S)-4-메틸피페라진-2-일]메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;
- (1,4-디메틸피페라진-2-일)메틸 4-벤질피페라진-1-카르복실레이트;
- 모르폴린-2-일메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;
- (2S)-모르폴린-2-일메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;
- (2R)-모르폴린-2-일메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;
- (4-메틸모르폴린-2-일)메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;
- [(2S)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;

- [(2R)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;
- [(2S)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [(2R)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [(2S)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [(2R)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- 모르폴린-2-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- (2S)-모르폴린-2-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- (2R)-모르폴린-2-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- (4-메틸모르폴린-2-일)메틸 4-(4-클로로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- (4-메틸모르폴린-2-일)메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- (4-아세틸모르폴린-2-일)메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;
- 모르폴린-3-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- (3S)-모르폴린-3-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- (3R)-모르폴린-3-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- (4-메틸모르폴린-3-일)메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- 모르폴린-3-일메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;
- 모르폴린-3-일메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- (4-메틸모르폴린-3-일)메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- (2S)-모르폴린-2-일메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트; 및
- (2R)-모르폴린-2-일메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트

중에서 선택되는 화합물.

**청구항 9**

활성 성분으로서 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조제물.

**청구항 10**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 치료에 사용하기 위한 화합물.

**청구항 11**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 체중 증가와 연관된 병태 또는 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 상기 병태 또는 질환은 비만, 2형 당뇨병, 지방이영양증, 인슐린 저항성, 대사 증후군, 고혈당증, 고인슐린혈증, 이상지질혈증, 간 지방증, 과식증, 고혈압, 파트리글리세라이드혈증, 불임증, 체중 증가와 연관된 피부 장애 또는 황반 변성인 것인 화합물.

**청구항 13**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 중증 체중 감소, 월경불순, 무월경, 여성 불임증 또는 면역 결핍증의 치료 또는 예방에, 또는 상처 치유의 치료에 사용하기 위한 화합물.

**청구항 14**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 염증성 병태 또는 질환, 비만 및 과다 혈장 렙틴과 연관된 저 수준 염증, 죽상 동맥경화증, 1형 또는 2형 당뇨병의 대혈관 또는 미세혈관 합병증, 망막병증, 신경병증, 자율신경병증, 또는 허혈이나 죽상 동맥경화증에 의해 야기된 혈관 손상의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물.

**청구항 15**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 혈관형성의 억제에 사용하기 위한 화합물.

**청구항 16**

체중 증가와 연관된 병태 또는 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 상기 병태 또는 질환은 비만, 2형 당뇨병, 지방이영양증, 인슐린 저항성, 대사 증후군, 고혈당증, 고인슐린혈증, 이상지질혈증, 간 지방증, 과식증, 고혈압, 파트리글리세라이드혈증, 불임증, 체중 증가와 연관된 피부 장애 또는 황반 변성인 것인 용도.

**청구항 18**

중증 체중 감소, 월경불순, 무월경, 여성 불임증 또는 면역 결핍증의 치료 또는 예방을 위하여, 또는 상처 치유의 치료를 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 19**

염증성 병태 또는 질환, 비만 및 과다 혈장 렙틴과 연관된 저 수준 염증, 죽상 동맥경화증, 1형 또는 2형 당뇨병의 대혈관 또는 미세혈관 합병증, 망막병증, 신경병증, 자율신경병증, 또는 허혈이나 죽상 동맥경화증에 의해 야기된 혈관 손상의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 20**

혈관형성의 억제에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 21**

체중 증가와 연관된 병태 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 그러한 치료가 필요한, 사람을 포함하는 포유류에게 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 비만, 2형 당뇨병, 지방이영양증, 인슐린 저항성, 대사 증후군, 고혈당증, 고인슐린혈증, 이상지질혈증, 간 지방증, 과식증, 고혈압, 파트리글리세라이드혈증, 불임증, 체중 증가와 연관된 피부 장애 또는 황반 변성인 것인 방법.

**청구항 23**

중증 체중 감소, 월경불순, 무월경, 여성 불임증 또는 면역 결핍증을 치료 또는 예방하거나, 또는 상처 치유를 치료하는 방법으로서, 그러한 치료가 필요한, 사람을 포함하는 포유류에게 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 24**

염증성 병태 또는 질환, 비만 및 과다 혈장 렙틴과 연관된 저 수준 염증, 죽상 동맥경화증, 1형 또는 2형 당뇨병의 대혈관 또는 미세혈관 합병증, 망막병증, 신경병증, 자율신경병증, 또는 허혈이나 죽상 동맥경화증에 의해 야기된 혈관 손상을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 그러한 치료가 필요한, 사람을 포함하는 포유류에게 제1항

내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

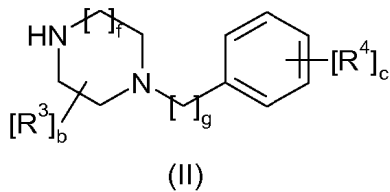
**청구항 25**

혈관형성을 억제하는 방법으로서, 그러한 치료가 필요한, 사람을 포함하는 포유류에게 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

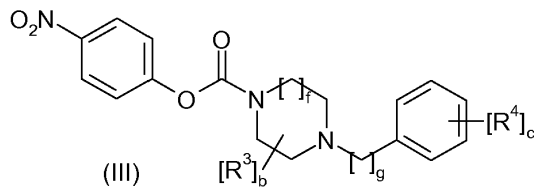
**청구항 26**

제1항의 화합물의 제조 방법으로서,

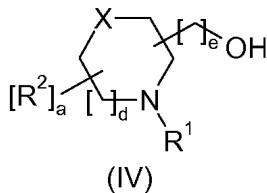
(a) 하기 화학식 II의 화합물을 -10 내지 40℃에서 적절한 용매(예컨대, DCM 또는 THF) 중에서 적절한 염기(예컨대, DIPEA 또는 NEt<sub>3</sub>)의 존재 하에 4-니트로페닐 클로로포르메이트 또는 비스-(4-니트로페닐)카르보네이트와 반응시켜서 하기 화학식 III의 화합물을 형성하는 단계:



(상기 식에서, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, b, c, f 및 g는 제1항에서 정의된 바와 같음)



(b) 화학식 III의 화합물을 -10 내지 40℃에서 적절한 용매(예컨대, THF 또는 DCM) 중에서 적절한 염기(예컨대, NaH 또는 NMM)의 존재 하에 하기 화학식 IV의 화합물과 반응시켜서 화학식 I의 화합물을 얻는 단계: 및



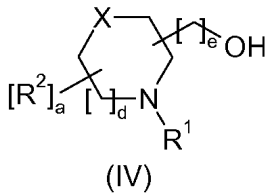
(상기 식에서, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, a, d 및 e는 제1항에서 정의된 바와 같음)

(c) 임의로, 일 단계 또는 수 단계로 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 다른 화합물로 전환시키는 단계를 포함하는 제조 방법.

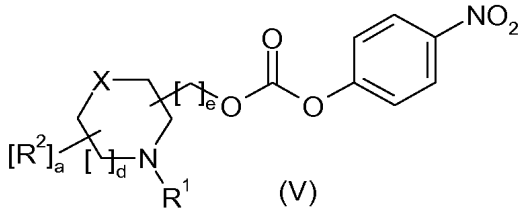
**청구항 27**

제1항의 화합물의 제조 방법으로서,

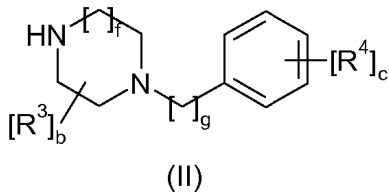
(a) 하기 화학식 IV의 화합물을 -10 내지 40℃에서 적절한 용매(예컨대, DCM) 중에서 적절한 염기(예컨대, DIPEA 또는 NMM)의 존재 하에 4-니트로페닐 클로로포르메이트 또는 비스-(4-니트로페닐)카르보네이트와 반응시켜서 하기 화학식 V의 화합물을 형성하는 단계:



(상기 식에서, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, a, d 및 e는 제1항에서 정의된 바와 같음)



(b) 화학식 V의 화합물을 -10 내지 40℃에서 적절한 용매(예컨대, DCM 또는 DMF) 중에서 적절한 염기(예컨대, DIPEA)의 존재 하에 하기 화학식 II의 화합물과 반응시켜서 화학식 I의 화합물을 얻는 단계: 및



(상기 식에서, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, b, c, f 및 g는 제1항에서 정의된 바와 같음)

(c) 임의로, 일 단계 또는 수 단계로 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 다른 화합물로 전환시키는 단계를 포함하는 제조 방법.

## 명세서

### 기술분야

[0001] 본 발명은 신규한 피페라진 유도체, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 상기 화합물의 제조 방법 및 체중 증가, 2형 당뇨병 및 이상지질혈증과 연관된 병태에 대한 의학의 제조에서의 렙틴 수용체 조절물질 모사체로서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

### 배경기술

[0002] 비만의 유행률은 산업화된 세계에서 증가하고 있다. 통상적으로, 치료의 첫 번째 방식은 환자에게 식이요법 및 생활방식의 조언을 제공하는 것, 예컨대 이들의 식사에서 지방 함량을 줄이고, 육체적 활동을 늘릴 것을 조언하는 것이다. 그러나, 일부 환자들은 또한, 전술한 식이요법 및 생활방식 변화를 받아들임으로써 얻는 유리한 결과를 유지하기 위하여 약물 요법을 받을 필요가 있을 수 있다.

[0003] 렙틴은 시상하부에서 음식 섭취 및 체중을 줄이는 역할을 하는 것으로 믿어지는, 지방 세포에서 합성되는 호르몬이다(예컨대, 문헌(Bryson, J. M. (2000) Diabetes, Obesity and Metabolism 2: 83-89) 참조).

[0004] 비만인에게서 뇌척수액 중의 렙틴 대 혈중 렙틴의 비율은 감소된 것으로 나타났다(Koistinen *et al.*, (1998) Eur. J. Clin. Invest. 28: 894-897). 이는 뇌로의 렙틴 전달에 대한 능력이 비만 상태에서 결핍됨을 시사한다. 실제로, 비만의 동물 모델(NZO 마우스 및 콜렛스키 래트)에서, 렙틴 전달 결핍이 뇌 렙틴 함량을 감소시킨 것으로 나타났다(Kastin, A. J. (1999) Peptides 20: 1449-1453; Banks, W. A. *et al.*, (2002) Brain Res. 950: 130-136). 식사 유발 비만 설치류(사람의 비만과 보다 밀접하게 유사한 것으로 믿어지는 설치류 모델; 예컨대, 문헌(Van Heek *et al.* (1997) J. Clin. Invest. 99: 385-390) 참조)를 수반하는 연구에서, 복강 내 투여된 과잉의 렙틴은 음식 섭취를 감소시키는 데 비효과적인 것으로 나타난 반면에, 뇌로 직접 주사된 렙틴

은 음식 섭취와 체중을 줄이는 데 효과적이었다. 또한, 과다한 혈중 렙틴을 가진 비만인에게서, 신호전달계는 렙틴 수용체의 계속적인 자극에 탈감각화되는 것으로 나타났다(Mantzoros, C. S. (1999) Ann. Intern. Med. 130: 671-680).

- [0005] 암젠(Amgen)은 재조합 메티오닐 사람 렙틴으로 임상 시험을 수행하였다. 이러한 시험으로부터의 결과는 뒤섞여 있는데, 심지어 렙틴의 고 혈장 농도에서도 체중 감소가 가변적이었고, 테스트된 환자 집단에서 평균 체중 감소는 비교적 적었다(Obesity Strategic Perspective, Datamonitor, 2001).
- [0006] 렙틴 유전자 암호화 서열의 발견 이래로 활성 단편을 찾으려는 몇 가지 시도가 문헌 상에 보고되었다. N-말단에서 활성 단편(22 내지 56)을 기술한 문헌(Samson et al. (1996) Endocrinol. 137: 5182-5185)을 일례로 들 수 있다. 이 서열은 ICV 주사되었을 때 음식 섭취를 줄이는 것으로 나타난 반면에, C-말단에서 취한 서열은 어떠한 효과도 갖지 않는 것으로 나타났다. 또한, 렙틴 단편은 국제 특허 출원 WO 97/46585호에 개시되어 있다.
- [0007] 서열의 C-말단 부분을 검토한 다른 보고서는 116-130 단편에 의한 황체 형성 호르몬의 가능한 자극(Gonzalez et al., (1999) Neuroendocrinology 70:213-220)과 GHRH 투여(단편 126-140) 후 GH 생성에 대한 효과(Hanew (2003) Eur. J. Endocrin. 149: 407-412)를 보고하였다.
- [0008] 최근에, 렙틴은 염증과 연관있다. 혈중 렙틴 수치가 세균 감염 중에 그리고 염증에서 상승하는 것으로 보고되었다(문헌(Otero, M et al. (2005) FEBS Lett. 579: 295-301) 및 이의 참고 문헌 참조). 또한, 렙틴은 염증 세포로부터 전구염증성 시토킨 TNF 및 IL-6의 방출을 증강시킴으로써 염증을 증가시키는 작용을 할 수 있다(Zarkesh-Esfahani, H. et al. (2001) J. Immunol. 167: 4593-4599). 결국, 이러한 제제는 인슐린 수용체 신호 전달의 효능을 감소시킴으로써 비만 환자에게서 흔히 보이는 인슐린 저항성에 기여할 수 있다(Lyon, C. J. et al. (2003) Endocrinol. 44: 2195-2200). 계속된 저단계 염증은 비만(인슐린 저항성 및 II형 당뇨병의 존재 및 부재 하에)과 연관있는 것으로 믿어진다(Browning et al. (2004) Metabolism 53: 899-903, Inflammatory markers elevated in blood of obese women; Mangge et al. (2004) Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 112: 378-382, Juvenile obesity correlates with serum inflammatory marker C-reactive protein; Maachi et al. (2004) Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 28: 993-997, Systemic low grade inflammation in obese people). 또한, 렙틴은 대식 세포의 지질 흡수와 혈관벽 기능 장애를 촉진하고, 따라서 죽상 경화관의 형성을 촉진함으로써 죽종형성 과정에 연루되어 있다(문헌(Lyon, C. J. et al. (2003) Endocrinol. 144: 2195-2200) 참조).
- [0009] 또한, 렙틴은 새로운 혈관의 형성과 지방 조직의 성장에 관여하는 과정을 촉진하는 것으로 나타났다(Bouloumie A, et al. (1998) Circ. Res. 83: 1059-1066). 또한, 혈관형성은 당뇨 망막병증과 연관있다(Suganami, E. et al. (2004) Diabetes. 53: 2443-2448).
- [0010] 또한, 혈관형성은 비정상 종양 세포에게 공급하는 새로운 혈관의 성장과 연관있는 것으로 믿어진다. 렙틴 수치 상승은 사람에게서 다수의 암, 특히 유방암, 전립선암 및 위장관암과 연관있다(Somasundar P. et al. (2004) J. Surg. Res. 116: 337-349).
- [0011] 또한, 렙틴 수용체 길항물질은 상처 치유를 촉진하기 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다(Gorden, P. and Gavrilova, O. (2003) Current Opinion in Pharmacology 3: 655-659).
- [0012] 또한, 뇌 내 렙틴 신호전달 상승은 우울 장애의 치료를 위한 접근법을 제시할 수 있는 것으로 나타났다(Lu, Xin-Yun et al. (2006) PNAS 103: 1593-1598).

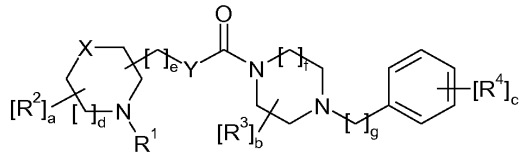
**발명의 내용**

- [0013] 놀랍게도, 화학식 I의 화합물이 설치류에게서 체중과 음식 섭취를 감소시키는 데 효과적인 것으로 나타났다. 이론에 얽매이고 싶지는 않지만, 화학식 I의 화합물이 렙틴 수용체 신호전달 경로를 조절하는 것으로 제안된다.
- [0014] 일부 구체예에서, 렙틴 수용체 작동물질 유사 성질을 가진 화합물은 렙틴 신호전달과 관련된 장애, 뿐만 아니라, 비만과 같은 체중 증가와 연관된 병태의 치료에 유용할 수 있다. 본 발명자들은 소분자 CNS 투과제 렙틴 모사체가 뇌로의 제한된 흡수 시스템을 우회할 수 있다는 가설을 세웠다. 또한, 이 상황이 사람 비만 병태를 반영한다고 가정하여, 본 발명자들은 비교적 장기간의 활성을 가진 CNS 활성 렙티노이드가 비만 상태 및 이의 수반된 합병증, 특히(한정하는 것은 아니지만) 당뇨병에 대한 효과적인 치료를 만들 수 있는 것으로 믿고 있다.
- [0015] 다른 구체예에서, 렙틴 길항물질 유사 성질을 가진 화합물은 염증, 죽상 동맥경화증, 당뇨 망막병증 및 신경병

증의 치료에 유용할 수 있다.

[0016] 첫 번째 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 기하 이성질체, 호변 이성질체, 광학 이성질체 또는 N-옥시드에 관한 것이다:

[0017] **화학식 I**



[0018]

[0019] 상기 식에서,

[0020] X는 O, S, N(R<sup>1</sup>) 및 CH(R<sup>2</sup>) 중에서 선택되고, 단, X를 함유하는 고리는 3-피롤리딘이 아니며;

[0021] Y는 CH<sub>2</sub>, O 또는 N(R<sup>5</sup>)이고;

[0022] R<sup>1</sup>은 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>-알킬(독립적으로 할로젠, 히드록시, 시아노 및 C<sub>1-6</sub>-알콕시 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되거나 치환되지 않음) 및 C<sub>1-6</sub>-아실(독립적으로 할로젠, 히드록시 및 C<sub>1-6</sub>-알콕시 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되거나 치환되지 않음) 중에서 선택되며;

[0023] R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C<sub>1-6</sub>-알킬(독립적으로 할로젠, 히드록시 및 C<sub>1-6</sub>-알콕시 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되거나 치환되지 않음) 및 C<sub>1-6</sub>-알콕시(독립적으로 할로젠, 히드록시 및 C<sub>1-6</sub>-알콕시 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되거나 치환되지 않음) 중에서 선택되고;

[0024] R<sup>4</sup>는 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-알킬 및 C<sub>1-6</sub>-알콕시 중에서 선택되며;

[0025] R<sup>5</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub>-알킬이고;

[0026] a, b 및 c는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이며;

[0027] d는 0, 1 또는 2이고;

[0028] e는 1, 2 또는 3이며;

[0029] f 및 g는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0030] 본 발명의 바람직한 구체예에서, Y는 O이다.

[0031] 다른 구체예에서, X는 바람직하게는 O, N(R<sup>1</sup>) 및 CH(R<sup>2</sup>) 중에서 선택된다.

[0032] R<sup>1</sup>은 바람직하게는 수소, C<sub>1-4</sub>-알킬 및 C<sub>1-4</sub>-아실 중에서 선택된다.

[0033] 가장 바람직한 구체예에서, R<sup>1</sup>은 수소, 메틸 또는 아세틸이다.

[0034] R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 바람직하게는 독립적으로 수소 및 C<sub>1-4</sub>-알킬 중에서 선택된다.

[0035] 가장 바람직한 구체예에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 수소이다.

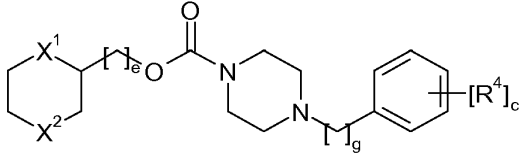
[0036] R<sup>4</sup>는 바람직하게는 독립적으로 수소, 할로젠, CF<sub>3</sub> 및 C<sub>1-4</sub>-알킬 중에서 선택된다.

[0037] 가장 바람직한 구체예에서, R<sup>4</sup>는 수소, 플루오로, 클로로 또는 메틸이다.

[0038] d 및 f는 각각 바람직하게는 1이다.

- [0039] e는 바람직하게는 1 또는 2이다.
- [0040] g는 바람직하게는 0 또는 1이고, 보다 바람직하게는 0이다.
- [0041] 화학식 I의 특히 바람직한 화합물은 하기 화학식 I'의 화합물이다:

[0042] **화학식 I'**



- [0043]
- [0044] 상기 식에서,
- [0045]  $X^1$  및  $X^2$ 는 각각 독립적으로 0,  $N(R^1)$  또는  $CH(R^2)$  중에서 선택되고, 단,  $X^1$  및  $X^2$  중 하나 이상은  $N(R^1)$ 이며;
- [0046]  $R^1$ 은 화학식 I에서 정의된 바와 같고, 바람직하게는 수소, 메틸 또는 아세틸이며;
- [0047]  $R^2$ 는 화학식 I에서 정의된 바와 같고, 바람직하게는 수소이며;
- [0048]  $R^4$ 는 수소, 플루오로, 클로로 또는 메틸이고;
- [0049] c는 1, 2 또는 3이며;
- [0050] e는 1 또는 2이고;
- [0051] g는 0 또는 1이다.
- [0052] 화학식 I의 특정한 바람직한 화합물은 하기로 구성된 군 중에서 선택되는 것들이다:
- [0053] ● [(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]메틸 4-(4-메틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
  - [0054] ● [(3S)-1-메틸피페리딘-3-일]메틸 4-(4-메틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
  - [0055] ● [(2S)-1,4-디메틸피페라진-2-일]메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;
  - [0056] ● [(2R)-1,4-디메틸피페라진-2-일]메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;
  - [0057] ● [(2S)-1,4-디메틸피페라진-2-일]메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
  - [0058] ● [(2R)-1,4-디메틸피페라진-2-일]메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
  - [0059] ● 4-페닐피페라진-1-카르복실산 2-(1,4-디메틸피페라진-2-일)에틸 에스테르;
  - [0060] ● [(2S)-1,4-디메틸피페라진-2-일]메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
  - [0061] ● [(2S)-4-메틸피페라진-2-일]메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;
  - [0062] ● (1,4-디메틸피페라진-2-일)메틸 4-벤질피페라진-1-카르복실레이트;
  - [0063] ● 모르폴린-2-일메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;
  - [0064] ● (2S)-모르폴린-2-일메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;
  - [0065] ● (2R)-모르폴린-2-일메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;
  - [0066] ● (4-메틸모르폴린-2-일)메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;
  - [0067] ● [(2S)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;
  - [0068] ● [(2R)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;
  - [0069] ● [(2S)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
  - [0070] ● [(2R)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;

- [0071] ● [(2S)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0072] ● [(2R)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0073] ● 모르폴린-2-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0074] ● (2S)-모르폴린-2-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0075] ● (2R)-모르폴린-2-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0076] ● (4-메틸모르폴린-2-일)메틸 4-(4-클로로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0077] ● (4-메틸모르폴린-2-일)메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0078] ● (4-아세틸모르폴린-2-일)메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;
- [0079] ● 모르폴린-3-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0080] ● (3S)-모르폴린-3-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0081] ● (3R)-모르폴린-3-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0082] ● (4-메틸모르폴린-3-일)메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0083] ● 모르폴린-3-일메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트;
- [0084] ● 모르폴린-3-일메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0085] ● (4-메틸모르폴린-3-일)메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0086] ● (2S)-모르폴린-2-일메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트; 및
- [0087] ● (2R)-모르폴린-2-일메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트.
- [0088] 본 발명의 다른 양태는 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물이다.
- [0089] 또 다른 양태에서, 본 발명은 전술한 장애 또는 병태 중 어느 것의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0090] 또 다른 양태에서, 본 발명은 전술한 장애 또는 병태 중 어느 것의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0091] 일부 구체예에서, 상기 화합물은 렙틴 수용체 상의 선택적 작용에 의해 예방, 치료 또는 개선되는 병태의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 사용할 수 있다.
- [0092] 일부 구체예에서, 상기 화합물은 체중 증가와 연관된 병태(특히, 대사성 병태)의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 사용할 수 있다. 체중 증가와 연관된 병태는 비만 또는 과체중 피험자에게서 발병률이 높은 질환, 장애 또는 다른 병태를 포함한다. 예로는 지방이영양증, HIV 지방이영양증, 당뇨병(2형), 인슐린 저항성, 대사 증후군, 고혈당증, 고인슐린혈증, 이상지질혈증, 간 지방증, 과식증, 고혈압, 파트리글리세라이드혈증, 불임증, 체중 증가와 연관된 피부 장애, 황반 변성을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 또한 피험자의 체중 감소를 유지시키기 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.
- [0093] 일부 구체예에서, 렙틴 수용체 작동물질 모사체인 화학식 I의 화합물은 또한 상처 치유를 촉진하기 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.
- [0094] 일부 구체예에서, 렙틴 수용체 작동물질 모사체인 화학식 I의 화합물은 또한 혈중 렙틴 농도 감소를 유발하는 병태 및 이에 따른 면역 및 생식계의 기능 부전의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다. 그러한 병태 및 기능 부전의 예는 종종 체중 감소, 월경불순, 무월경, 여성 불임증, 면역결핍증 및 저 테스트스테론 수치와 연관된 병태를 포함한다.
- [0095] 일부 구체예에서, 렙틴 수용체 작동물질 모사체인 화학식 I의 화합물은 또한 렙틴 결핍, 또는 렙틴이나 렙틴 수용체 돌연변이의 결과로서 야기되는 병태의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.
- [0096] 일부 다른 구체예에서, 렙틴 수용체 길항물질 모사체인 화학식 I의 화합물은 염증성 병태 또는 질환, 비만 및 과다 혈장 렙틴과 연관된 저 수준 염종의 예방 또는 치료 및 죽상 동맥경화증을 비롯하여 비만과 연관된 다른

합병증 감소, 그리고 대사 증후군 및 당뇨병에서 보이는 인슐린 저항성의 교정에 사용될 수 있다.

- [0097] 일부 구체예에서, 렙틴 수용체 길항물질 모사체인 화학식 I의 화합물은 하기에 의해 야기되거나 이와 연관된 염증의 치료 또는 예방에 사용할 수 있다: 암(예컨대, 백혈병, 림프종, 육종, 결장암, 유방암, 폐암, 췌장암, 간세포 암종, 신장암, 흑색종, 간, 폐, 유방 및 전립선 전이 등); 자가면역 질환(예컨대, 장기 이식 거부, 홍반 루푸스, 이식편 대 숙주 거부, 다발성 경화증, 류마티스양 관절염, 당뇨병을 초래하는 이자성의 파괴 및 당뇨병의 염증 예후를 비롯한 I형 당뇨병); 자가면역 손상(예컨대, 다발성 경화증, 길랑 바레 증후군, 중증 근육무력증); 빈약한 조직 관류 및 염증과 연관된 심혈관 병태(예컨대, 죽종, 졸중, 허혈성 재관류 손상, 파행, 척수 손상, 울혈성 심부전, 혈관염, 출혈 쇼크, 경막하 출혈 후 혈관 경련, 뇌혈관 사고 후 혈관 경련, 흉막염, 심장막염, 당뇨병의 심혈관 합병증); 허혈성 재관류 손상, 허혈 및 관련 염증, 혈관성형술 후 재협착 및 염증성 동맥류; 간질, 신경변성(예컨대, 알츠하이머병), 관절염(예컨대, 류마티스양 관절염), 골관절염, 류마티스양 척수골절염, 통풍 관절염), 섬유증(예를 들면, 폐, 피부 및 간), 다발성 경화증, 패혈증, 패혈성 쇼크, 뇌염, 감염성 관절염, 야리쉬-헤르스하이머 반응, 대상포진, 독성 쇼크, 뇌 말라리아, 라임병, 내독성 쇼크, 그람 음성 쇼크, 출혈성 쇼크, 간염(조직 손상 또는 바이러스 감염으로부터 생김), 심장막 혈전증, 통풍; 호흡 곤란과 연관된 병태(예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환, 기도 방해 및 폐쇄, 기관지수축, 폐 혈관 수축, 호흡 방해, 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐 육종, 낭성 섬유증, 폐 고혈압, 폐 혈관 수축, 폐기종, 기관지 알레르기 및/또는 염증, 천식, 긴초열, 비염, 봄철 각결막염 및 성인 호흡 장애 증후군); 피부의 염증과 연관된 병태(예컨대, 건선, 습진, 궤양, 접촉성 피부염); 장의 염증과 연관된 병태(예컨대, 크론병, 궤양성 결장염 및 열, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환); HIV(특히, HIV 감염), 뇌 말라리아, 세균성 수막염, 골다공증 및 기타 골 재흡수 질환, 골관절염, 자궁내막증으로부터의 불임증, 감염으로 인한 열 및 근육통, 과다한 항염증 세포(예컨대, 호중구, 호산구, 대식세포 및 T 세포) 활성화에 의해 매개되는 기타 질환.
- [0098] 일부 구체예에서, 렙틴 수용체 길항물질 모사체인 화학식 I의 화합물은 1형 또는 2형 당뇨병의 대혈관 또는 미세혈관 합병증, 신경병증, 자율신경병증 또는 허혈이나 죽상 동맥경화증에 의해 야기된 혈관 손상의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.
- [0099] 일부 구체예에서, 렙틴 수용체 길항물질 모사체인 화학식 I의 화합물은 혈관형성을 억제하는 데 사용될 수 있다. 혈관형성을 억제하는 본 발명의 화합물은 비만 및 비만과 연관된 합병증의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 혈관형성을 억제하는 본 발명의 화합물은 염증 당뇨 망막병증 또는 특히 유방, 전립선 또는 위장관암에서 성장하는 종양의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.
- [0100] 추가 양태에서, 본 발명은 피험자(예컨대, 전술한 장애 또는 병태의 치료 또는 예방이 필요한 피험자, 예컨대 포유류)에게 화학식 I의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 전술한 임의의 장애 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0101] 전술한 방법은 피험자가 구체적으로 언급한 치료가 필요한 것으로 확인된 것을 포함한다. 그러한 치료가 필요한 환자의 확인은 피험자 또는 건강 관리 전문인의 판단에 의한 것일 수 있고, 주관적(예컨대, 의견) 또는 객관적(예컨대, 테스트 또는 진단 방법에 의해 측정할 수 있는 것)일 수 있다.
- [0102] 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 치료 실행에 대한 환자의 반응을 모니터링하는 것을 더 포함한다. 그러한 모니터링은 치료 섭생의 마커 또는 지표로서 피험자의 조직, 체액, 표본, 세포, 단백질, 화학 마커, 유전자 물질 등의 주기적인 샘플링을 포함할 수 있다. 다른 방법에서, 피험자는 그러한 치료에 적합한 관련 마커 또는 지표에 대한 평가에 의해 그러한 치료가 필요한 지 사전 스크리닝하거나 확인한다.
- [0103] 한 가지 구체예에서, 본 발명은 치료 과정을 모니터링하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 전술한 장애 또는 이의 징후를 앓고 있거나 걸리기 쉬운 피험자에게서 진단 마커(Marker)(예컨대, 본 발명의 화합물에 의해 조절되는 전술한 임의의 표적 또는 세포 유형)의 수치 측정 또는 진단 측정(예컨대, 스크린, 분석)하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 피험자에게는 상기 질환 또는 이의 징후를 치료하기에 충분한 본 발명의 화합물의 치료량이 투여된다. 상기 방법에서 측정되는 마커의 수치는 피험자의 질환 상태를 규명하기 위하여 건강한 정상 대조군 또는 다른 질환을 앓고 있는 환자의 공지된 마커 수치와 비교할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 피험자의 마커의 제2 수치는 제1 수치의 측정보다 나중의 시점에서 측정하며, 질환의 과정 또는 치료 효능을 모니터링하기 위하여 두 수치를 비교한다. 특정한 바람직한 구체예에서, 피험자의 마커의 전치료 수치는 본 발명에 따른 치료를 시작하기 전에 측정하며, 그 후 이 마커의 전치료 수치는 치료가 시작된 후 피험자의 마커 수치와 비교하여 치료 효능을 결정할 수 있다.

[0104] 특정한 방법 구체예에서, 피험자의 마커 수치 또는 마커 활성은 적어도 1회 측정한다. 예컨대, 동일 환자, 다른 환자 또는 정상 피험자로부터 미리 또는 이후에 얻은 마커 수치의 다른 측정과의 마커 수치 비교는 본 발명에 따른 치료가 소정 효과를 갖는 지 결정하는 데 유용할 수 있고, 이에 의하여 필요에 따라서 투여량 레벨을 조정할 수 있다. 마커 수치의 결정은 당업계에 공지되거나 본 명세서에 기재된 임의의 적절한 샘플링/발현 분석 방법을 사용하여 수행할 수 있다. 바람직하게는, 조직 또는 체액 샘플을 먼저 피험자로부터 얻는다. 적절한 샘플의 예는 혈액, 소변, 조직, 구강 또는 볼의 세포 및 뿌리를 포함하는 모발 샘플을 포함한다. 다른 적절한 샘플은 당업자에게 공지되어 있다. 샘플 내 단백질 수치 및/또는 mRNA 수치(예컨대, 마커 수치)의 측정은, 한정하는 것은 아니지만, 효소 면역 분석, ELISA, 방사 표지/분석 기술, 블로팅/화학발광법, 실시간 PCR 등을 비롯하여 당업계에 공지된 임의의 적절한 기술을 사용하여 수행할 수 있다.

[0105] 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물이 중추 신경계를 투과할 수 있다면 유리할 수 있다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물이 CNS를 투과할 수 없다면 유리할 수 있다. 일반적으로, 렙틴 수용체 작동물질 모사체인 화합물이 CNS를 투과할 수 있다면, 비만, 인슐린 저항성 또는 당뇨병(특히, 내당능 장애)의 치료 또는 예방에 특히 유용할 수 있다. 당업자라면, 화합물이 CNS를 투과할 수 있는 지를 용이하게 결정할 수 있다. 사용될 수 있는 적절한 방법은 생물학적 방법 섹션에 기재되어 있다.

[0106] 렙틴 수용체 반응은 임의의 적절한 방식으로 측정할 수 있다. 시험관내에서, 이는 렙틴 수용체 신호전달을 측정함으로써 행할 수 있다. 예를 들면, 렙틴 또는 본 발명의 화합물의 렙틴 수용체 결합에 따른 Akt, STAT3, STAT45, MAPK, shp2 또는 렙틴 수용체의 인산화를 측정할 수 있다. Akt, STAT3, STAT5, MAPK, shp2 또는 렙틴 수용체의 인산화 정도는, 예를 들면 웨스턴 블로팅 또는 ELISA에 의해 측정할 수 있다. 대안으로, STAT 리포터 분석, 예를 들면 STAT 유도 루시페라제 발현을 사용할 수 있다. 렙틴 수용체를 발현하는 세포주를 그러한 분석에 사용할 수 있다. 생체내에서, 렙틴 수용체 반응은 렙틴 또는 본 발명의 화합물을 투여한 후 음식 섭취 및 체중 감소를 결정함으로써 측정할 수 있다.

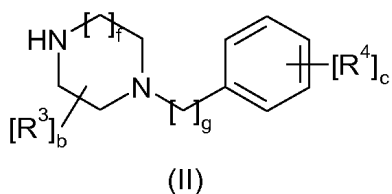
[0107] 하기 생물학적 방법은 본 발명의 화합물이 렙틴 수용체 작동물질 모사체인지 렙틴 수용체 길항물질 모사체인 지를 결정하는 데 사용할 수 있는 분석 및 방법을 기술한다.

[0108] 화학식 I의 화합물은 다른 치료제 유무 하에 투여할 수 있다. 예를 들면, 염증 감소가 요망되는 경우, 상기 화합물은 소염제(예를 들면, 질병 완화 항류마티스 약물(disease modifying anti-rheumatic drug), 예컨대 메토티렉세이트, 술파살라진 및 시토킨 비활성화제, 스테로이드, NSAID, 칸나비노이드, 타키키닌 조절제 또는 브래디키닌 조절제)와 함께 투여될 수 있다. 항종양 효과를 제공할 것이 요망되는 경우, 화학식 I의 화합물은 세포독성제(예를 들면, 메토티렉세이트, 시클로포스파미드) 또는 다른 항종양 약물과 함께 투여될 수 있다.

[0109] 화학식 I의 화합물은 시험관내 또는 생체내 적용, 예컨대 수용체 치환 연구 또는 수용체 조영을 위해 방사표지(예를 들면, 삼중수소 또는 방사성 요오드 사용)될 수 있다.

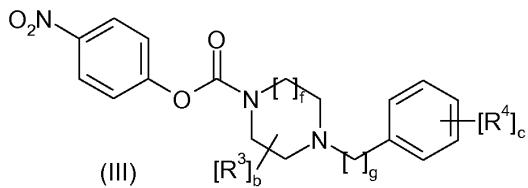
[0110] 본 발명의 다른 양태는 전술한 바와 같은 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 한 가지 구체예에서, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0111] (a) 하기 화학식 II의 화합물을 -10 내지 40°C에서 적절한 용매(예컨대, DCM 또는 THF) 중에서 적절한 염기(예컨대, DIPEA 또는  $NEt_3$ )의 존재 하에 4-니트로페닐 클로로포르메이트 또는 비스-(4-니트로페닐)카르보네이트와 반응시켜서 하기 화학식 III의 화합물을 형성하는 단계:



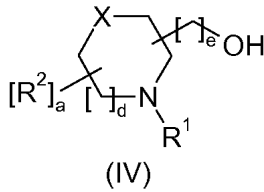
[0112]

[0113] (상기 식에서, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, b, c, f 및 g는 화학식 I에서 정의된 바와 같다)



[0114]

[0115] (b) 화학식 III의 화합물을 -10 내지 40°C에서 적절한 용매(예컨대, THF 또는 DCM) 중에서 적절한 염기(예컨대, NaH 또는 NMM)의 존재 하에 하기 화학식 IV의 화합물과 반응시켜서 화학식 I의 화합물을 얻는 단계: 및



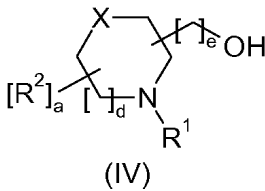
[0116]

[0117] (상기 식에서, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, a, d 및 e는 화학식 I에서 정의된 바와 같다)

[0118] (c) 임의로, 일 단계 또는 수 단계로 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 다른 화합물로 전환시키는 단계.

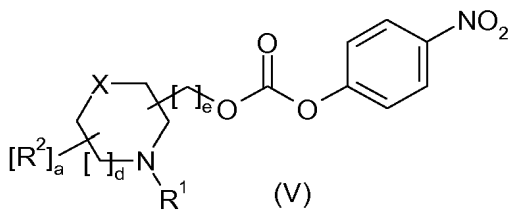
[0119] 다른 구체예에서, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0120] (a) 하기 화학식 IV의 화합물을 -10 내지 40°C에서 적절한 용매(예컨대, DCM) 중에서 적절한 염기(예컨대, DIPEA 또는 NMM)의 존재 하에 4-니트로페닐 클로로포르메이트 또는 비스-(4-니트로페닐)카르보네이트와 반응시켜서 하기 화학식 V의 화합물을 형성하는 단계:



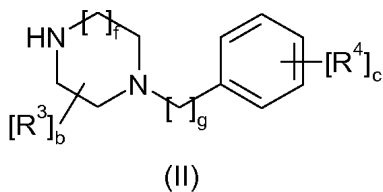
[0121]

[0122] (상기 식에서, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, a, d 및 e는 화학식 I에서 정의된 바와 같다)



[0123]

[0124] (b) 화학식 V의 화합물을 -10 내지 40°C에서 적절한 용매(예컨대, DCM 또는 DMF) 중에서 적절한 염기(예컨대, DIPEA)의 존재 하에 하기 화학식 II의 화합물과 반응시켜서 화학식 I의 화합물을 얻는 단계: 및



[0125]

[0126] (상기 식에서, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, b, c, f 및 g는 화학식 I에서 정의된 바와 같다)

- [0127] (c) 임의로, 일 단계 또는 수 단계로 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 다른 화합물로 전환시키는 단계.
- [0128] **정의**
- [0129] 하기 정의는 명세서 및 첨부된 청구범위에 걸쳐 적용될 것이다.
- [0130] 달리 설명하거나 지적하지 않는 한, 용어 "C<sub>1-6</sub>-알킬"은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미한다. 상기 C<sub>1-6</sub>-알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸 및 직쇄 또는 분지쇄 펜틸 및 헥실을 포함한다. "C<sub>1-6</sub>-알킬" 범위의 부분에 대하여, 이의 모든 하위군, 예컨대 C<sub>1-5</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-3</sub>-알킬, C<sub>1-2</sub>-알킬, C<sub>2-6</sub>-알킬, C<sub>2-5</sub>-알킬, C<sub>2-4</sub>-알킬, C<sub>2-3</sub>-알킬, C<sub>3-6</sub>-알킬, C<sub>4-5</sub>-알킬 등이 고려된다.
- [0131] 달리 설명하거나 지적하지 않는 한, 용어 "C<sub>1-6</sub>-아실"은 그 탄소 원자를 통하여 수소 원자에(즉, 포르밀기) 또는 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1-5</sub>-알킬(여기서, 알킬은 상기 정의된 바와 같다)에 부착된 카르보닐기를 의미한다. 상기 C<sub>1-6</sub>-아실의 예는 포르밀, 아세틸, 프로피온일, n-부틸릴, 2-메틸프로피온일 및 n-펜토일을 포함한다. "C<sub>1-6</sub>-아실" 범위의 부분에 대하여, 이의 모든 하위군, 예컨대 C<sub>1-5</sub>-아실, C<sub>1-4</sub>-아실, C<sub>1-3</sub>-아실, C<sub>1-2</sub>-아실, C<sub>2-6</sub>-아실, C<sub>2-5</sub>-아실, C<sub>2-4</sub>-아실, C<sub>2-3</sub>-아실, C<sub>3-6</sub>-아실, C<sub>4-5</sub>-아실 등이 고려된다. C<sub>1-6</sub>-아실기가 독립적으로 할로겐, 히드록시 및 C<sub>1-6</sub>-알콕시 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되는 경우, 상기 치환기는 카르보닐 탄소 원자에 결합할 수 없다.
- [0132] 달리 설명하거나 지적하지 않는 한, 용어 "C<sub>1-6</sub>-알콕시"는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기를 의미한다. 상기 C<sub>1-6</sub>-알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, t-부톡시 및 직쇄 또는 분지쇄 펜톡시 및 헥속시를 포함한다. "C<sub>1-6</sub>-알콕시" 범위의 부분에 대하여, 이의 모든 하위군, 예컨대 C<sub>1-5</sub>-알콕시, C<sub>1-4</sub>-알콕시, C<sub>1-3</sub>-알콕시, C<sub>1-2</sub>-알콕시, C<sub>2-6</sub>-알콕시, C<sub>2-5</sub>-알콕시, C<sub>2-4</sub>-알콕시, C<sub>2-3</sub>-알콕시, C<sub>3-6</sub>-알콕시, C<sub>4-5</sub>-알콕시 등이 고려된다.
- [0133] "할로겐"은 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.
- [0134] "히드록시"는 -OH 라디칼을 의미한다.
- [0135] "니트로"는 -NO<sub>2</sub> 라디칼을 의미한다.
- [0136] "시아노"는 -CN 라디칼을 의미한다.
- [0137] 용어 "임의" 또는 "임의로"는 후술되는 이벤트 또는 상황이 일어날 수 있지만, 반드시 일어나는 않을 수 있으며, 상기 기재가 상기 이벤트 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다.
- [0138] 용어 "포유류"는 마우스, 래트, 소, 양, 돼지, 토끼, 염소 및 말, 원숭이, 개, 고양이 그리고 바람직하게는 사람을 포함하는 유기체를 포함한다. 피험자는 사람 피험자 또는 비사람 동물, 특히 가축, 예컨대 개일 수 있다.
- [0139] "약학적으로 허용 가능한"은 일반적으로 안전하고, 비독성이며, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 결과가 아닌, 약학 조성물을 제조하는 데 유용하다는 것을 의미하며, 수의적 용도뿐만 아니라, 사람의 약학적 용도에 유용한 것을 포함한다.
- [0140] 본 명세서에서 사용되는 "치료"는 거론된 장애 또는 병태의 예방, 또는 장애가 규명되면 그 장애의 완화 및 제거를 포함한다.
- [0141] "유효량"은 치료되는 피험자에 대한 치료학적 효과를 부여하는(예컨대 질환, 장애 또는 병태 또는 이의 징후를 치료, 제어, 개선, 방지, 이의 개시의 지연 또는 이의 발생 위험 감소) 화합물의 양을 의미한다. 치료 효과는 객관적(즉, 어떤 테스트 또는 마커에 의해 측정할 수 있음) 또는 주관적(즉, 피험자가 효과의 징후를 나타내거나 효과를 느낌)일 수 있다.
- [0142] "프로드러그"는 생리학적 조건 하에서, 또는 가용매분해에 의해서 화학식 I의 생물학적 활성 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 의미한다. 프로드러그는 치료가 필요한 피험자에게 투여될 때 비활성일 수 있지만, 생체내에서 화학식 I의 활성 화합물로 전환된다. 프로드러그는 통상적으로 생체내에서 신속하게 전환되어, 예컨대 혈액

내에서 가수분해에 의해 모체 화합물을 제공한다. 프로드러그 화합물은 통상 포유류 유기체에게서 용해도, 조직 상용성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다(문헌 (Silverman, R. B., *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2<sup>nd</sup> Ed., Elsevier Academic Press (2004), pp. 498-549) 참조). 프로드러그는 관례적인 조각이나 생체내에서 개열되어 모체 화합물로 변성되도록 하는 방식으로 화학식 I의 화합물에 존재하는 작용기, 예컨대 히드록시, 아미노 또는 메르캅토기를 변성함으로써 제조할 수 있다. 프로드러그의 예는, 한정하는 것은 아니지만, 히드록시 작용기의 아세테이트, 포르메이트 및 숙시네이트 유도체 또는 아미노 작용기의 페닐 카르바메이트 유도체를 포함한다.

[0143] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 걸쳐서 소정의 화학식 또는 명칭 또한 이의 모든 염, 수화물, N-옥시드 및 프로드러그 형태를 포함한다. 또한, 소정의 화학식 또는 명칭은 이의 모든 호변 이성질체 및 입체이성질체 형태를 포함한다. 입체 이성질체는 거울상 입체 이성질체 및 부분 입체 이성질체를 포함한다. 거울상 입체 이성질체는 순수한 형태 또는 두 거울상 입체 이성질체의 라세미(균일) 또는 불균일 혼합물로 존재할 수 있다. 부분 입체 이성질체는 순수한 형태 또는 부분 입체 이성질체들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 또한, 부분 입체 이성질체는 기하 이성질체를 포함하는데, 순수 시스 또는 트랜스 형태 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0144] 화학식 I의 화합물은 그 자체로, 또는 필요에 따라서 이의 약리학적으로 허용 가능한 염(산 또는 염기 부가 염)으로서 사용할 수 있다. 후술되는 약리학적으로 허용 가능한 부가 염은 화합물이 형성할 수 있는 치료적으로 활성인 비독성 산 및 염기 부가 염 형태를 포함하는 것을 의미한다. 염기 특성을 가진 화합물은 염기 형태를 적절한 산으로 처리함으로써 이의 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염으로 전환시킬 수 있다. 예시적인 산은 무기산, 예컨대 염산, 브롬산, 요오드산, 황산, 인산; 및 유기산, 예컨대 포름산, 아세트산, 프로판산, 히드록시아세트산, 락트산, 피루브산, 글리콜산, 말레산, 말론산, 옥살산, 벤젠술폰산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 트리플루오로아세트산, 푸마르산, 숙신산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 살리실산, p-아미노살리실산, 파모산, 벤조산, 아스코르브산 등을 포함한다. 예시적인 염기 부가 염 형태는 나트륨, 칼륨, 칼슘 염 및 약학적으로 허용 가능한 아민과의 염, 예를 들면 암모니아, 알킬아민, 벤자틴 및 아미노산, 예컨대 아르기닌 및 리신이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 부가 염은 또한, 화합물 또는 이의 염이, 예컨대 수화물, 알코올레이트 등을 형성할 수 있는 용매화물을 포함한다.

[0145] **조성물**

[0146] 임상용을 위하여, 본 발명의 화합물은 다양한 투여 방식을 위한 약학 조제물로 조제된다. 본 발명의 화합물은 생리학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 투여될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 임의의 적절한 경로, 바람직하게는 경구, 장내, 비내, 국소(협측 및 설하를 포함함), 설하, 경피, 척수막내, 경막 또는 비경구(피하, 근육내, 정맥내 및 피내 포함) 투여에 의해 투여될 수 있다.

[0147] 다른 조제물은 단위 제형, 예를 들면 정제, 서방형 캡슐로, 그리고 리포솜으로 용이하게 제공될 수 있으며, 약학 분야에 널리 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 약학 조제물은 통상적으로 활성 물질 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 통상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 혼합함으로써 제조된다. 부형제의 예는 물, 젤라틴, 아라비컴 검, 락토스, 미정질 셀룰로스, 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 인산수소칼슘, 스테아르산마그네슘, 콜로이드 이산화규소 등이다. 그러한 조제물은 또한 다른 약리학적 활성제 및 통상의 첨가제, 예컨대 안정화제, 습윤제, 유화제, 향미제, 완충제 등을 함유할 수 있다. 보통, 활성 화합물의 양은 비경구용 제제에서 제제의 0.1 내지 95 중량%, 바람직하게는 0.2 내지 20 중량%이고, 경구 투여용 제제에서는 보다 바람직하게는 1 내지 50 중량%이다.

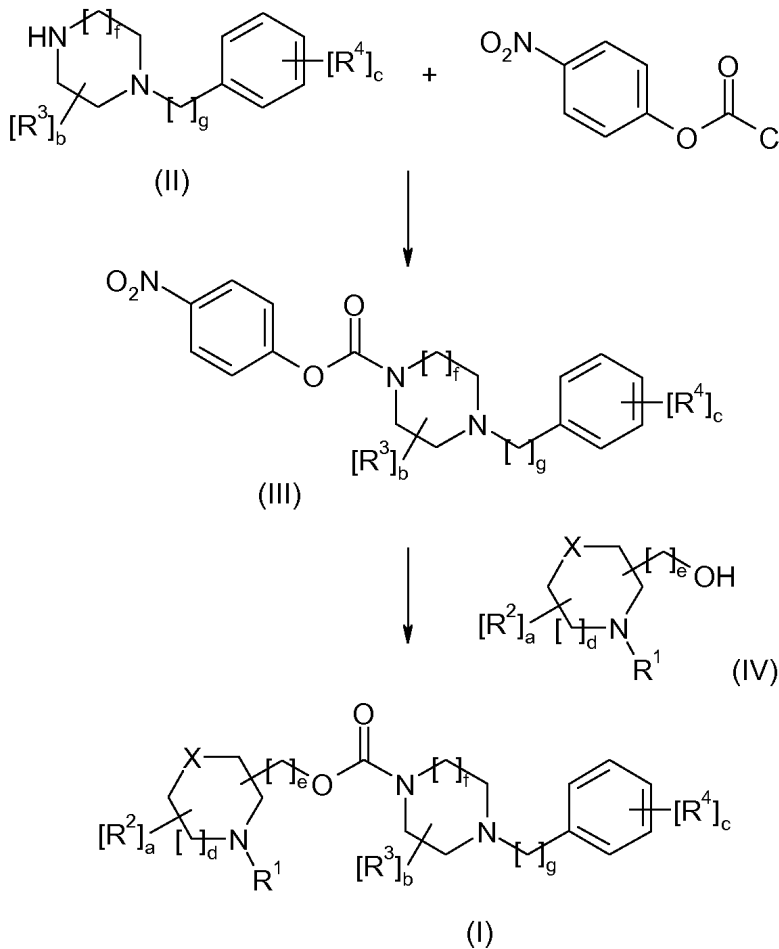
[0148] 조제물은 공지 방법, 예컨대 과립화, 압축, 마이크로캡슐화, 분무 코팅 등에 의해 더 제조할 수 있다. 조제물은 정제, 캡슐, 과립, 분말, 시럽, 현탁액, 좌제 또는 주사제의 제형으로 통상의 방법에 의해 제조할 수 있다. 액상 조제물은 물 또는 다른 적절한 비히클에 활성 물질을 용해 또는 현탁시킴으로써 조제할 수 있다. 정제 및 과립은 통상의 방식으로 코팅할 수 있다. 치료학적으로 효과적인 혈장 농도를 장기간 유지하기 위하여, 본 발명의 화합물은 서방형 조제물로 혼입할 수 있다.

[0149] 특정 화합물의 투여량 레벨과 투약 빈도는 다양한 인자, 예를 들면 사용되는 특정 화합물의 효능, 그 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 환자의 연령, 체중, 일반적 건강, 성별, 식사, 투여 방식 및 횟수, 배출 속도, 약물 조합, 치료하고자 하는 병태의 중증도 및 환자가 받고 있는 요법에 따라서 다르다. 1일 투여량은, 예를 들면 체중 kg당 약 0.001 mg 내지 약 100 mg 범위로 단일 투여되거나, 각각 약 0.01 mg 내지 약 25 mg으로 수 회 투여된다. 보통, 그러한 투여량은 경구로 제공되지만, 비경구 투여도 선택될 수 있다.

[0150] 본 발명의 화합물의 제조

[0151] 상기 화학식 I의 화합물은 통상의 방법에 의해, 또는 이와 유사하게 제조할 수 있다. 중심 우레탄 또는 우레아 링커의 형성이 화학식 I의 화합물을 제조하는 데 핵심적인 합성 단계이다. 대다수의 활성화 시약을 우레탄 또는 우레아 링커의 형성에 사용할 수 있는데, 예를 들면 포스겐을 사용하여 알코올의 클로로포르메이트를 형성하거나, 또는 카르보닐디이미다졸(CDI)을 사용하여 이미다졸 카르복실레이트를 형성한다. 통상적으로, 화학식 I의 화합물에 도입되는 우레탄 링커는 활성화제로서 4-니트로페닐 클로로포르메이트 또는 비스(4-니트로페닐)카르보네이트를 사용하여 합성되었다. 본 발명의 실시예에 따른 중간체 및 화합물의 제조는 특히 하기 반응식 1 및 2에 의해 예시될 수 있다. 본 발명의 반응식에서 구조의 변수 정의는 전술한 화학식의 해당 위치에 상응한다.

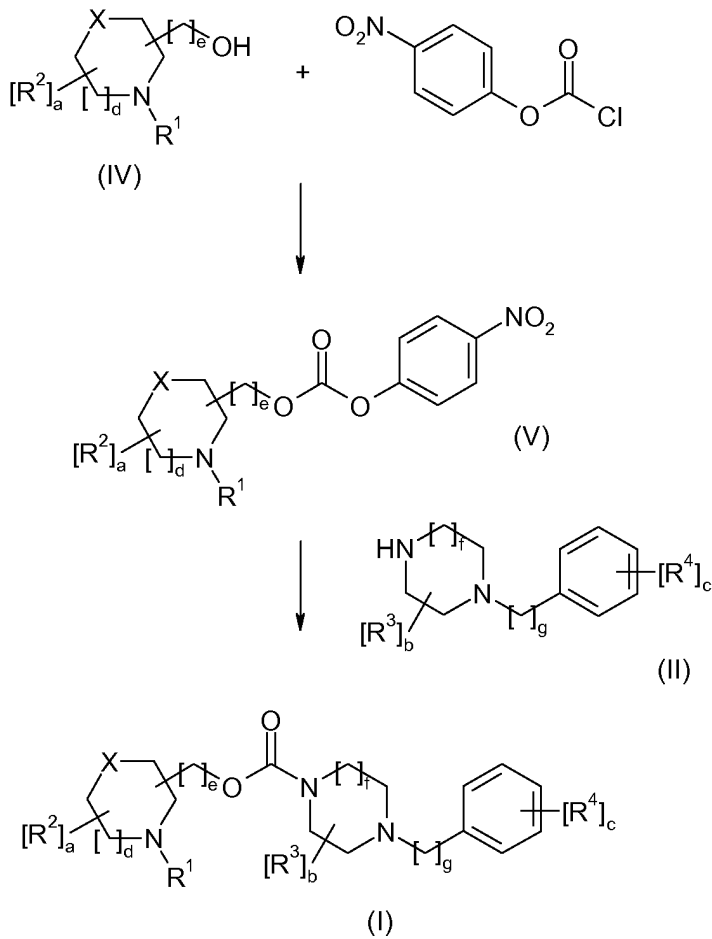
[0152] 반응식 1. 피페라진 부분의 활성화에 의한 제조



[0153] (상기 식에서, X, R<sup>1-4</sup> 및, a-g는 화학식 I에서 정의된 바와 같다)

[0155] 한 가지 절차에서, 반응식 1에 일반적으로 나타낸 바와 같이, 피페라진 부분은 피페라진 유도체(II)를 4-니트로페닐 클로로포르메이트 또는 비스-(4-니트로페닐)카르보네이트로 염기(예컨대, DIPEA)의 존재 하에 처리함으로써 활성화시켜 해당 카르바메이트 유도체(III)를 형성한다. 이 활성화 중간체를 적절한 알코올 부분(IV)으로 염기(예컨대, NaH)의 존재 하에 처리하면, 화학식 I의 소정의 화합물이 형성된다.

[0156] 반응식 2. 알코올 부분의 활성화에 의한 제조



[0157] (상기 식에서, X, R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> 및, a-g는 화학식 I에서 정의된 바와 같다)

[0159] 대안의 절차에서, 알코올 부분은 알코올(IV)을 4-니트로페닐 클로로포르메이트 또는 비스-(4-니트로페닐)카르보네이트로 염기(예컨대, DIPEA)의 존재 하에 처리함으로써 활성화시켜 해당 4-니트로페닐 카르보네이트 유도체(V)를 형성한다. 다음 단계에서, 활성화 카르보네이트(V)를 적절한 피페라진 부분(II)으로 염기(예컨대, DIPEA)의 존재 하에 처리하여, 화학식 I의 소정의 화합물을 형성한다. 이는 일반적으로 반응식 2에 나타낸다.

[0160] 우레탄의 형성은 통상 2 단계 공정이지만, 이는 또한 활성화된 중간체의 계내 형성에 의해 원 포트 반응으로 수행할 수 있다. 하기 실험 섹션은 이러한 모든 합성 대안법의 예를 제공한다.

[0161] 화학식 I의 화합물을 제조하는 데 필수적인 출발 물질은 시중에서 구입할 수 있거나, 또는 당업계에 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0162] 실험 섹션에 후술되는 공정을 수행하여 유리 염기 형태 또는 산 부가 염으로서 화합물을 얻을 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염은 염기 화합물로부터 산 부가 염을 제조하기 위한 통상의 절차에 따라서 유리 염기를 적절한 유기 용매 중에 용해시키고, 용액을 산으로 처리함으로써 얻을 수 있다. 부가 염을 형성하는 산의 예는 전술하였다.

[0163] 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 키랄 탄소 원자를 보유할 수 있으며, 따라서 이들은 광학 이성질체의 형태로, 예를 들면 순수 거울상 입체 이성질체 또는 거울상 입체 이성질체의 혼합물(라세미체) 또는 부분 입체 이성질체를 함유하는 혼합물로서 얻을 수 있다. 순수 거울상 입체 이성질체를 얻기 위한 광학 이성질체의 혼합물의 분리는 당업계에 널리 알려져 있으며, 예를 들면 광학 활성(키랄) 산으로 염을 분별 결정하거나, 또는 키랄 컬럼 상에서 크로마토그래피 분리함으로써 달성할 수 있다.

[0164] 전술한 합성 경로에 사용되는 화합물질은, 예를 들면 용매, 시약, 촉매, 보호기 및 탈보호기 시약을 포함할 수 있다. 보호기의 예는 t-부톡시카르보닐(Boc), 벤질 및 트리틸(트리페닐메틸)이다. 전술한 방법은 또한, 적절한

보호기를 첨가 또는 제거하여 결국 상기 화합물을 합성할 수 있도록 전술한 단계 전후에 단계들을 더 포함할 수 있다. 또한, 다양한 합성 단계는 소정의 화합물을 얻도록 적절한 순서로 수행할 수 있다. 적용 가능한 화합물을 합성하는 데 유용한 합성 화학 전환 및 보호기 방법(보호 및 탈보호)은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들면 문헌(R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) 및 이의 후속 판)에 기재된 것들을 포함한다.

[0165] 하기 약어를 사용하였다:

[0166] t-AmOH tert-아밀알코올

[0167] Boc tert-부톡시카르보닐

[0168] t-Bu tert-부틸

[0169] DCM 디클로로메탄

[0170] DIPEA N,N-디이소프로필에틸아민

[0171] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0172] ES<sup>+</sup> 전자분무

[0173] Et<sub>2</sub>O 디메틸 에테르

[0174] EtOAc 에틸 아세테이트

[0175] HIV 사람 면역 결핍 바이러스

[0176] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0177] ICV 뇌실내

[0178] LCMS 액체 크로마토그래피 질량 스펙트럼

[0179] M 물

[0180] [MH]<sup>+</sup> 양성자화 분자 이온

[0181] NEt<sub>3</sub> 트리에틸아민

[0182] NMM N-메틸 모르폴린

[0183] RP 역상

[0184] tert 3차

[0185] TFA 트리플루오로아세트산

[0186] THF 테트라히드로푸란

[0187] 본 발명의 구체예는 첨부 도면을 참고로 하기 실시예에서 설명한다:

[0188] 도 1은 고 탄수화물식으로 급식된 동물 간의 체중 분리의 예를 나타낸다. 오차 막대는 평균 +/-SEM을 나타낸다.

[0189] 도 2는 실시예 7에 대한 DIO 래트의 4 일 연구에서 관찰되는 누적 체중 변화율(%)을 나타낸다.

[0190] 도 3은 실시예 20에 대한 DIO 래트의 4 일 연구에서 관찰되는 누적 체중 변화율(%)을 나타낸다.

[0191] 도 4는 실시예 30에 대한 DIO 래트의 4 일 연구에서 관찰되는 누적 체중 변화율(%)을 나타낸다.

[0192] 도 5는 렙틴에 대한 JEG-3 세포에 의한 [<sup>3</sup>H]-티미딘 혼입의 농도 의존 증가를 나타낸다.

[0193] 본 명세서에서 변수의 임의의 정의 중에 화학기의 리스트 설명은 임의의 단일기 또는 열거된 기의 조합으로서의

그 변수의 정의를 포함한다. 본 명세서에서 구체예의 설명은 임의의 단일 구체예 또는 임의의 다른 구체예 또는 그 일부와의 조합으로서 그 구체예를 포함한다.

[0194] 이제 본 발명을 하기 비한정적인 실시예로 더 설명하고자 한다. 하기 특정 실시예는 단지 예시적일 뿐, 어떠한 방식으로든 본 개시의 나머지를 제한하는 것으로 해석해서는 안된다. 더 이상의 노력 없이도, 당업자라면 본 상세한 설명을 바탕으로 본 발명을 최대한도로 이용할 수 있다고 믿어진다. 본 명세서에 인용된 모든 참고 문헌과 공보는 그 전체를 참고로 포함한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0195] **실시예 및 중간체 화합물**

[0196] **실험 방법**

[0197] 모든 시약은 상업적 등급이었고, 달리 설명하지 않는 한, 추가 정제 없이 입수한 대로 사용하였다. 시중에서 입수 가능한 무수 용매를 비활성 분위기 하에 수행된 반응에 사용하였다. 시약 등급의 용매를 달리 설명하지 않는 한, 다른 모든 경우에서 사용하였다. 메틸 이소시아네이트 수지는 NovaBiochem(Cat. No. 01-64-0169) 제품이다. 분석용 LCMS는 Agilent 1100 HPLC 시스템에 연결된 Waters ZQ 질량 분광계 상에서 수행하였다. 분석용 HPLC는 Agilent 1100 시스템 상에서 수행하였다. 고해상도 질량 스펙트럼(HRMS)은 Agilent 1100 HPLC 시스템에 연결된 Agilent MSD-TOF 상에서 얻었다. 분석 동안, 검정은 두 질량에 의해 측정하였으며, 필요할 때 자동적으로 보정하였다. 스펙트럼은 양의 전자분무 방식으로 얻었다. 얻은 질량 범위는 m/z 100-1100이었다. 질량 피크의 프로파일 검출을 사용하였다. 플래쉬 크로마토그래피는 Strata SI-1 실리카 기가튜브가 장착된 Flash Master Personal system 상에서 수행하였다. 역상 크로마토그래피는 Merck LiChoprep® RP-18(40-63 μm) 460 x 26 mm 컬럼이 장착된 Gilson 시스템 상에서, 30 mL/분, 물 중의 메탄올 구배로 수행하였다. 정제용 HPLC는 Phenomenex Hydro RP 150 x 20 mm가 장착된 Gilson 시스템 상에서 20 mL/분, 물 중의 아세토니트릴의 구배로 수행하였다. 화합물은 ACD 6.0 또는 8.0을 사용하여 자동적으로 명명하였다.

[0198] 분석용 HPLC 및 LCMS 데이터는 다음과 같이 얻었다:

[0199] 시스템 A: Phenomenex Synergi Hydro RP, (150 x 4.6 mm, 4 μm), 구배 H<sub>2</sub>O(+0.1% TFA) 중의 5-100% CH<sub>3</sub>CN(+0.085% TFA), 1.5 mL/분, 구배 시간 7 분, 200-300 nm, 30°C; 또는

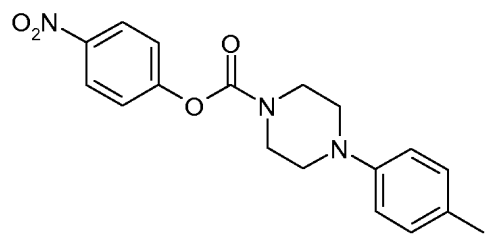
[0200] 시스템 B: Phenomenex Synergi Hydro RP, (150 x 4.6 mm, 4 μm), 구배 H<sub>2</sub>O(+0.1% TFA) 중의 5-95% CH<sub>3</sub>CN(+0.085% TFA), 1 mL/분, 구배 시간 15.5 분, 200-300 nm, 40°C.

[0201] 분석용 LCMS 데이터는 또한 다음과 같이 얻었다:

[0202] 시스템 C: Phenomenex Synergi Hydro RP, (30 x 4.6 mm, 4 μm), 구배 H<sub>2</sub>O(+0.1% TFA) 중의 5-100% CH<sub>3</sub>CN(+0.085% TFA), 1.5 mL/분, 구배 시간 1.75 분, 30°C.

[0203] **중간체 1**

[0204] **4-니트로페닐 4-(4-메틸)피페라진-1-카르복실레이트**



[0205]

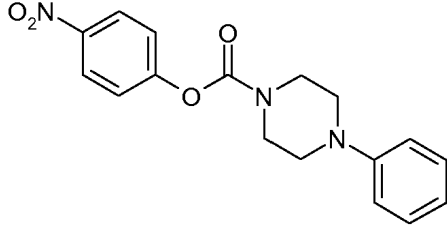
[0206] 0°C DCM(100 mL) 중의 1-(4-메틸페닐)피페라진 이염산염(10.65 g, 42.7 mmol) 및 DIPEA(22 mL, 133 mmol)의 용액에 4-니트로페닐 클로로포르메이트(9.5 g, 47.1 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 0°C에서 교반한 다음, 포화 탄산수소나트륨 용액(3 x 200 mL)으로 세척하고, 건조시켰으며(MgSO<sub>4</sub>), 진공 농축시켜서 4-니트로페닐 4-(4-메틸)피페라진-1-카르복실레이트(17.84 g, 정량)를 황색 고형분으로 얻었고, 더 이상의 정제 없이

사용하였다.

[0207] 분석용 LCMS: 순도 ~90% (시스템 C,  $R_T = 2.20$  min),  $ES^+$ : 342.1 [MH]<sup>+</sup>.

[0208] 중간체 2

[0209] 4-니트로페닐 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트



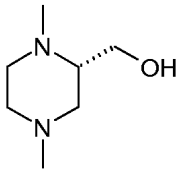
[0210]

[0211] 0°C DCM(70 mL) 중의 페닐피페라진(12.0 g, 74.0 mmol) 및 DIPEA(13.5 mL, 81.6 mmol)의 용액에 4-니트로페닐 클로로포르메이트(16.5 g, 81.71 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 0°C에서 교반한 다음, 포화 탄산 수소나트륨 용액(3 x 200 mL)으로 세척하고, 건조시켰으며(MgSO<sub>4</sub>), 진공 농축시켜서 4-니트로페닐 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트(24.8 g, 102%)를 황색 고형분으로 얻었고, 더 이상의 정제 없이 사용하였다.

[0212] 분석용 LCMS: 순도 ~90% (시스템 C,  $R_T = 2.40$  min),  $ES^+$ : 328.1 [MH]<sup>+</sup>.

[0213] 중간체 3

[0214] 1,4-디메틸-(S)-2-히드록시메틸 피페라진



[0215]

[0216] (S)-2-피페라진 카르복실산 이염산염(5.10 g, 25.1 mmol)을 물(10 mL) 및 디옥산(40 mL)에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 물(6 mL) 중의 수산화나트륨(3.10 g, 77.5 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트(11.5 g, 52.7 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 다음, 진공 농축시켰다. 잔류물을 DCM(400 mL) 중에 현탁시키고, 30 분 동안 실온에서 교반한 다음, 여과하였다. 여액을 진공 농축시켜서 (S)-2-피페라진-1,2,4-트리카르복실산 1,4-디-tert-부틸 에스테르(9.90 g, 119%)을 백색 고형분으로 얻었으며, 더 이상의 정제 없이 사용하였다.

[0217] 분석용 LCMS: 순도 ~100% (시스템 C,  $R_T = 2.28$  min),  $ES^+$ : 331.1 [MH]<sup>+</sup>.

[0218] (S)-2-피페라진-1,2,4-트리카르복실산 1,4-디-tert-부틸 에스테르(9.90 g, 30.0 mmol)를 THF(14 mL) 중에 용해시켰다. THF(90 mL, 90.0 mmol) 중의 1 M 보란을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 환류 하에 교반한 다음, 0°C로 냉각시키고, 메탄올(100 mL)을 적가하여 쉐킷한 후, 진공 농축시켜서 (S)-2-히드록시메틸피페라진-1,4-디카르복실산 디-tert-부틸 에스테르(12.07 g, 127%)를 백색 고형분으로서 얻었고, 더 이상의 정제 없이 사용하였다.

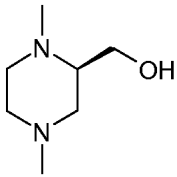
[0219] 분석용 LCMS: 순도 ~100% (시스템 C,  $R_T = 2.08$  min),  $ES^+$ : 339.4 [MH]<sup>+</sup>.

[0220] (S)-2-히드록시메틸피페라진-1,4-디카르복실산 디-tert-부틸 에스테르(5.66 g, 17.9 mmol)를 THF(10 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. THF 중의 2 M LiAlH<sub>4</sub>(28.5 mL, 57.0 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 4 시간 동안 교반한 다음, 0°C로 냉각시키고, 1 M 수산화나트륨 용액(20 mL)을 적가하여 쉐킷하였다. 반응 혼합물을 THF(50 mL)로 희석하고, 여과하였으며, 여액을 진공 농축시켜서 1,4-디메틸-(S)-2-히드록시메틸 피페라진(1.44 g, 56%)을 무색 유분으로서 얻었고, 더 이상의 정제 없이 사용하였다.

[0221] 분석용 LCMS: 순도 ~90% (시스템 C,  $R_T = 0.38$  min),  $ES^+$ : 145.2 [MH]<sup>+</sup>.

[0222] **중간체 4**

[0223] **1,4-디메틸-(R)-2-히드록시메틸 피페라진**



[0224]

[0225] (R)-피페라진-1,3-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르(4.94 g, 21.5 mmol)를 물(10 mL) 및 디옥산(20 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 물(4 mL) 중의 수산화나트륨(1.72 g, 43.0 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트(5.20 g, 23.8 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 다음, 진공 농축시켰다. 잔류물을 DCM(400 mL) 중에 현탁시키고, 30 분 동안 실온에서 교반하였으며, 여과하고, 여액을 진공 농축시켜서 (R)-2-피페라진-1,2,4-트리카르복실산 1,4-디-tert-부틸 에스테르(9.78 g, 138%)을 담황색 유분으로 얻었으며, 더 이상의 정제 없이 사용하였다.

[0226] 분석용 LCMS: 순도 ~90% (시스템 C,  $R_T = 1.56$  min),  $ES^+$ : 131.7 [M+H-2Boc]<sup>+</sup>.

[0227] (R)-2-피페라진-1,2,4-트리카르복실산 1,4-디-tert-부틸 에스테르(2.16 g, 6.55 mmol)를 THF(10 mL) 중에 용해시켰다. THF(20 mL, 20.0 mmol) 중의 1 M 보란을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 환류 하에 교반한 다음, 0°C로 냉각시키고, 메탄올(60 mL)을 적가하여 켄칭한 후, 진공 농축시켜서 (R)-2-히드록시메틸피페라진-1,4-디카르복실산 디-tert-부틸 에스테르(2.60 g, 125%)를 회백색 고형분으로서 얻었고, 더 이상의 정제 없이 사용하였다.

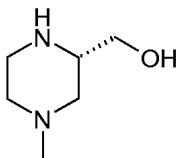
[0228] 분석용 LCMS: 순도 ~90% (시스템 C,  $R_T = 2.06$  min),  $ES^+$ : 116.9 [M+H-2Boc]<sup>+</sup>.

[0229] (R)-2-히드록시메틸피페라진-1,4-디카르복실산 디-tert-부틸 에스테르(6.24 g, 19.7 mmol)를 THF(10 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. THF 중의 2 M LiAlH<sub>4</sub>(30.0 mL, 60.0 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 4 시간 동안 교반한 다음, 0°C로 냉각시키고, 1 M 수산화나트륨 용액(20 mL)을 적가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 THF(50 mL)로 희석하고, 여과하였으며, 여액을 진공 농축시켜서 1,4-디메틸-(R)-2-히드록시메틸 피페라진(1.77 g, 62%)을 무색 유분으로서 얻었고, 더 이상의 정제 없이 사용하였다.

[0230] 분석용 LCMS: 순도 ~100% (시스템 C,  $R_T = 0.44$  min),  $ES^+$ : 145.2 [MH]<sup>+</sup>.

[0231] **중간체 5**

[0232] **(S)-(4-메틸피페라진-2-일)메탄올**



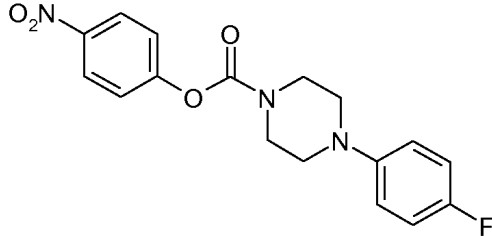
[0233]

[0234] THF(40 mL) 중의 (S)-피페라진-1,3-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르(5.00 g, 21.7 mmol)의 교반 현탁액에 1.0 M 보란·THF 착체 용액(32.6 mL, 32.6 mmol)을 서서히 가하였다. 반응을 90°C로 가열하고, 환류 하에 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 가열을 중지한 후, 1.5 당량의 1.0 M 보란·THF 착체 용액(32.6 mL, 32.6 mmol)을 더 가하였다. 반응을 90°C로 재가열하고, 환류 하에 2 시간 더 교반하였다. 반응을 0°C로 냉각시키고, MeOH를 서서히 가하여 켄칭하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 진공 농축시켰다. 얻은 백색 고형분을 THF(30 mL)에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰으며, THF 중의 LiAlH<sub>4</sub>(27 mL, 54.0 mmol)의 2.0 M 용액을 서서히 가하였다. 반응을 90°C로 가열하고, 환류 하에 2 시간 동안 교반하였다. THF 중의 LiAlH<sub>4</sub>(27 mL, 54.0 mmol)의 2.0 M 용액의 추가 분량을 더 가하고, 반응을 환류 하에 4 시간 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을

0℃로 냉각시키고, 발열 반응이 진정될 때까지 1.0 M NaOH 수용액을 서서히 가하여 켄칭하였다. 생성된 겔을 THF로 희석하고, 고형분을 여과해 내었다. 그 다음, 여액을 진공 농축시켜서 (S)-(4-메틸피페라진-2-일)-메탄올 (2.84 g, 101% 미정제 수율)을 무색 유분으로서 얻었다.

[0235] **중간체 6**

[0236] **4-(4-플루오로페닐)-피페라진-1-카르복실산 4-니트로페닐 에스테르**

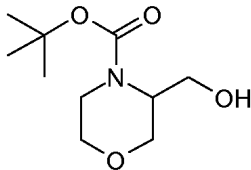


[0237]

[0238] 1-(4-플루오로페닐)피페라진(12.2 g, 67.7 mmol) 및 트리에틸아민(4.63 mL, 67.7 mmol)을 질소 하에 무수 THF(150 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 0℃ 무수 THF(150 mL)에 용해시킨 4-니트로페닐 클로로포르메이트(13.4 g, 67.7 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 물과 EtOAc 사이에 현탁시켰다. 수층을 EtOAc의 추가 두 분량으로 추출하고, 유기층을 합하였으며, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 진공 건조시킨 다음, 톨루엔(50 mL)/헥산(60 mL)으로부터 재결정화하여 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실산 4-니트로페닐 에스테르(15.8 g, 67%)를 미세한 황색 침상물로서 얻었다.

[0239] **중간체 7**

[0240] **3-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르**

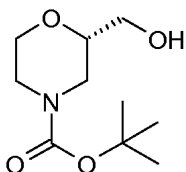


[0241]

[0242] 모르폴린-3,4-디카르복실산 4-tert-부틸 에스테르(9.50 g, 41 mmol)를 질소 하에 무수 THF(50 mL)에 용해시키고, -10℃로 냉각시켰다. 보란(82 mL, 82 mmol)의 1 M 용액을 적가하는 동안 온도를 0℃ 이하로 유지시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 -5℃로 냉각시키고, 물을 신중하게 가한 후, 물(20 mL) 중의 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(9.5 g)를 가하였다. 30 분 동안 실온에서 교반한 후, THF를 진공 제거하고, 물을 가하였으며, 반응 혼합물을 디에틸에테르(x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 증발시켜서 3-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(8.9 g, 100%)를 무색 유분으로서 얻었다.

[0243] **중간체 8**

[0244] **(S)-2-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르**



[0245]

[0246] (S)-3-아미노-1,2-프로판디올(16.8 g, 184 mmol)을 실온에서 MeOH(90 mL) 중에 용해시키고, 용액을 MeCN(550 mL)으로 희석하였다. Net<sub>3</sub>(30.5 mL, 219 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 -10℃로 냉각시켰다. 클로로아세틸 클로라이드(22.2 g, 15.6 mL, 197 mmol)를 -10℃에서 1.5 시간 동안 질소 하에서 적가하였다. 온도를 -10℃에서 1 시간 더 유지시킨 다음, 반응 혼합물이 실온에 도달하게 하였으며, 밤새도록(16 시간) 교반하였다. 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상, Apollo Scientific silica, 40-60 μ, 60 Å, 구배 EtOAc

중의 1%-10% MeOH)에 의해 정제하였다. 합한 분획을 증발시켜서 2-클로로-N-[(S)-2,3-디히드록시프로필]-아세트아미드(28.5 g, 92%)를 무색 유분으로서 얻었으며, 정치시켜서 백색 고형분을 얻었다.

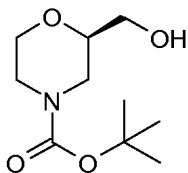
[0247] t-AmOH(175 mL) 중의 t-BuOK(13.7 g, 122 mmol)의 용액에 실온에서 t-AmOH(325 mL) 중의 2-클로로-N-[(S)-2,3-디히드록시프로필]아세트아미드(8.1 g, 48.3 mmol)의 용액을 2 시간에 걸쳐 가하였다. 생성된 현탁액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 메탄올(50 mL)과 물(5 mL)을 가하고, 생성된 용액을 0.5 시간 동안 실온에서 교반한 후, 진한 HCl을 가하여 pH를 5로 조정하였다. 현탁액을 여과하고, 고형분을 메탄올로 세척하였다. 여액을 진공 증발시키고, 생성된 고형분을 메탄올(50 mL)에 슬러리화하였으며, 여과해 내어 (S)-6-(히드록시메틸)모르폴린-3-온(1.3 g)을 백색 고형분으로서 얻었다. 제2 수득분은 EtOAc(200 mL)를 여액에 가하고, 생성된 용액을 실리카 플러그(1 x 10 cm)에 통과시켜 여과함으로써 얻었다. 용매를 진공 증발시켜서 (S)-6-(히드록시메틸)모르폴린-3-온(3.9 g, 전체 수득량 5.2 g, 82%)을 백색 고형분으로서 얻었다.

[0248] 0°C 무수 THF(100 mL) 중의 (S)-6-(히드록시메틸)모르폴린-3-온(7.50 g, 57.2 mmol)의 용액에 THF 중의 BH<sub>3</sub>(110 mL, 85.8 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하게 한 다음, 밤새도록 환류 하에 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시킨 다음, THF(16 mL) 중의 물(5 mL)의 혼합물, 이어서 7 M 메탄올성 암모니아(30 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 환류 가열하고, 냉각시켰으며, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 메탄올(15 mL)에 용해시키고, Isolute SCX-2 20 g 컬럼에 로딩하였으며, MeOH(100 mL)로 세척하고, 메탄올성 암모니아로 용출시켰다. 용매를 진공 제거하여 (S)-모르폴린-2-일-메탄올(1.67 g, 24%)을 갈색 액체로서 얻었다.

[0249] DCM(75 mL) 중의 (S)-모르폴린-2-일-메탄올(1.63 g, 13.9 mmol)의 용액에 물(2 mL) 중의 NaOH(0.61 g, 15.3 mmol)의 용액을 가하였다. 디-tert-부틸디카르보네이트(3.04 g, 13.9 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 수상을 분리하고, DCM(2 x 15 mL)으로 더 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상 실리카, 20 g Isolute-Si 컬럼, 구매 DCM 중의 1%-10% MeOH)에 의해 정제하고, 진공 건조시켜서 (S)-2-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(2.3 g, 71%)를 백색 고형분으로서 얻었다.

[0250] **중간체 9**

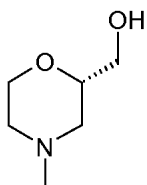
[0251] **(R)-2-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르**



[0252] (R)-2-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 중간체 8에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조 하였지만, (R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 (S)-3-아미노-1,2-프로판디올 대신에 사용하였다. 표제 화합물을 백색 고형분(10% 전체 수율, 4 단계)으로서 얻었다.

[0254] **중간체 10**

[0255] **(S)-(4-메틸모르폴린-2-일)메탄올**

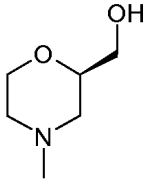


[0256] THF(15 mL) 중의 (S)-2-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(중간체 8; 1.20 g, 5.52 mmol)를 -10°C 무수 THF(15 mL) 중의 LiAlH<sub>4</sub>(1.30 g, 34.3 mmol)의 현탁액에 가하고, 질소 하에 15 분 동안 교반하였다. 냉각을 제거하고, 반응 혼합물을 4 시간 동안 완만하게 환류 가열하였다. 반응 혼합물을, 빙욕으로 냉각시키면서 THF(25 mL) 중의 물(4 mL)의 혼합물을 신중하게 가하여 켄칭하였다. THF(50 mL)를 반응 혼합물에 가하고, 15 분 동안 교반하였으며, 여과하고, 고형분을 THF(50 mL)로 세척하였다. 합한 여액을 진공 증발시켰다.

잔류물을 DCM(50 mL)에 용해시키고, 건조시켰으며(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하여 (S)-(4-메틸모르폴린-2-일)메탄올(490 mg, 67%)을 무색 유분으로서 얻었다.

[0258] **중간체 11**

[0259] **(R)-(4-메틸모르폴린-2-일)메탄올**

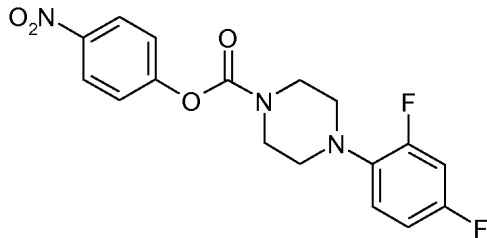


[0260]

[0261] (R)-4-(메틸모르폴린-2-일)메탄올을 중간체 10에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하였지만, (R)-2-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(중간체 9)를 (S)-2-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(중간체 8) 대신에 사용하였다. 표제 화합물을 무색 유분(569 mg, 77%)으로서 얻었다.

[0262] **중간체 12**

[0263] **4-(2,4-디플루오로페닐)-피페라진-1-카르복실산 4-니트로페닐 에스테르**

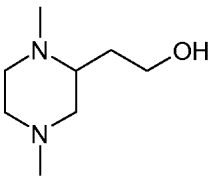


[0264]

[0265] 1-(2,4-디플루오로페닐)피페라진(3.70 g, 18.9 mmol) 및 트리에틸아민(2.8 mL, 19.8 mmol)을 질소 하에 무수 THF(30 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 무수 THF(25 mL)에 용해시킨 4-니트로페닐 클로로포르메이트(3.8 g, 18.9 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 물로 분쇄한 다음, 여과하였다. 황색 고형분을 목탄을 사용하여 헥산과 톨루엔의 혼합물(3:7)로부터 재결정화하여 4-(2,4-디플루오로페닐)-피페라진-1-카르복실산 4-니트로페닐 에스테르(4.3 g, 63%)를 황색 결정 고형분으로서 얻었다.

[0266] **중간체 13**

[0267] **2-(1,4-디메틸피페라진-2-일)에탄올**



[0268]

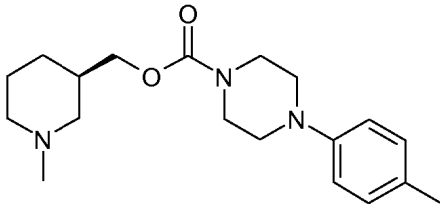
[0269] 0°C의 디옥산(12 mL) 및 물(6.0 mL) 중의 메틸-2-피페라진아세테이트 이염산염(500 mg, 2.16 mmol)의 용액에 물(0.4 mL) 중의 NaOH(182 g, 4.55 mmol)의 용액을 서서히 가한 후, 디-tert-부틸 디카르보네이트(992 mg, 4.55 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반한 다음, 진공 농축시켰다. 생성된 염에 DCM(75 mL)을 가하고, 현탁액을 30 분 동안 격렬하게 교반하였다. 염을 여과해 내고, DCM(50 mL)으로 세척하였다. 여액을 진공 농축시켜서 2-메톡시카르보닐메틸피페라진-1,4-디카르복실산 디-tert-부틸 에스테르(662 mg, 85%)를 담황색 유분으로서 얻었다.

[0270] 0°C 무수 THF(10 mL) 중의 2-메톡시카르보닐메틸피페라진-1,4-디카르복실산 디-tert-부틸 에스테르(662 mg, 1.85 mmol)의 교반 용액에 THF 중의 LiAlH<sub>4</sub>(5.7 mL, 5.70 mmol)의 1 M 용액을 서서히 가하였다. 교반된 반응 혼합물을 15 분에 걸쳐서 실온으로 가온한 후, 2 시간 동안 재환류하였다. 이 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 비등이 멈출 때까지 1.0 M NaOH 수용액을 적가하여 신중하게 퀴칭하였다. 생성된 겔을 THF(50 mL)로 희석하

고, 고형분을 여과해 내었다. 여액을 진공 농축시켜서 2-(1,4-디메틸피페리딘-2-일)에탄올(191 mg, 65%)을 무색 유분으로서 얻었다.

[0271] 실시예 1

[0272] [(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]메틸 4-(4-메틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트



[0273]

[0274] THF 중의 LiAlH<sub>4</sub>(14.0 mL, 28.0 mmol)의 2 M 용액을 질소 하에 0°C에서 THF(30 mL) 중의 (R)-tert-부틸 3-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(5.00 g, 23.2 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 2 시간에 걸쳐서 실온으로 가온하고, 실온에서 17 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 1 M NaOH 수용액(4.0 mL)을 적가하였다. 물(2 mL)을 가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 백색 고형분을 여과 제거하였다. 여액을 진공 농축시켜서 (R)-1-메틸피페리딘-3-일)메탄올(3.19 g, 106%)을 무색 유분으로서 얻었으며, 더 이상의 정제 없이 사용하였다.

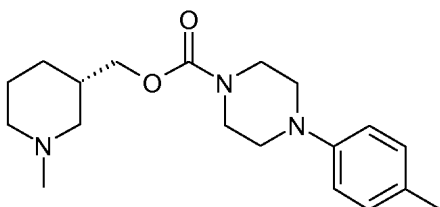
[0275] 분석용 LCMS: 순도 ~90% (시스템 C, R<sub>T</sub> = 0.46 min), ES<sup>+</sup>: 130.1 [MH]<sup>+</sup>.

[0276] 수소화나트륨(0.70 g, 광유 중의 60% 분산액, 17.5 mmol)을 아르곤 분위기 하에 헵탄(10 mL)에 현탁시켰다. 헵탄을 경사 분리 제거하고, 플라스크를 THF(20 mL)로 채웠으며, 0°C로 냉각시켰다. THF(20 mL) 중의 (R)-(1-메틸피페리딘-3-일)메탄올(0.75 g, 5.83 mmol)의 용액을 적가한 후, THF(20 mL) 중의 4-니트로페닐 4-(4-메틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트(중간체 1; 2.19 g, 6.42 mmol)의 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 18 시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액을 적가하여 켄칭하였으며, 진공 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(200 mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(4 x 50 mL)으로 세척하였으며, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 진공 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(물 중의 메탄올로 구배 용출, 각각의 용매에 1% 포름산 함유, 0-25%)에 의해 정제하였다. 생성된 잔류물을 DCM(50 mL)에 용해시키고, 고체 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>으로 20 분 동안 교반하였으며, 여과하고, 진공 농축시켰다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(DCM, 이어서 DCM:MeOH의 90:10 혼합물로 용출시킴)에 의해 더 정제하여 [(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]메틸 4-(4-메틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트(619 mg, 32%)를 담갈색 고형분으로서 얻었다.

[0277] 분석용 HPLC: 순도 99.9% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 4.07 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 4.46 min), ES<sup>+</sup>: 332.5 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 이론치331.2260, 실측치 331.2275.

[0278] 실시예 2

[0279] [(3S)-1-메틸피페리딘-3-일]메틸 4-(4-메틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트



[0280]

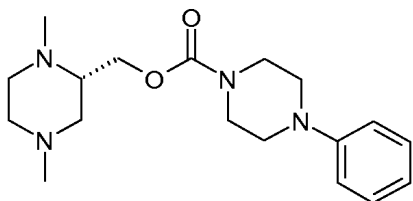
[0281] (S)-(1-메틸피페리딘-3-일)메탄올(1.50 g, 11.6 mmol; 실시예 1에 따라 제조하였지만, (S)-tert-부틸 3-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트로부터 출발함)을 DCM(20 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. NMM(1.30 mL, 12.2 mmol) 및 니트로페닐 클로로포름레이트(2.46 g, 12.2 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2 시간 동안 교반한 다음, DMF(40 mL) 중의 4-(4-메틸페닐)피페라진 이염산염(1.88 g, 7.5 mmol) 및 DIPEA(3.70 mL, 22.1 mmol)의 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 다음, 진공 농축시

켰다. 잔류물을 EtOAc(300 mL)에 용해시킨 다음, 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액(5 x 200 mL)으로 연속적으로 세척하였으며, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 진공 농축시켰다. 잔류물을 순상 컬럼 크로마토그래피(DCM, 이어서 DCM:MeOH의 85:15 혼합물로 용출시킴), 이어서 역상 HPLC(Advanced Chromatography Technologies ACE-122-1030 RP 실리카 100 x 30 mm 컬럼, Ace 5 C8(5 μm)으로 패키징함, 공극 크기 100 Å, 30 mL/분, 물 중의 CH<sub>3</sub>CN 구배, 각각의 용매 중에 0.1% TFA 함유, 8-38%)에 의해 정제하였다. 잔류물을 DCM(70 mL) 중에 용해시키고, 고체 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 20 분 동안 교반하였으며, 여과하고, 진공 농축시켜서 황색 유분을 얻었고, 이것을 헵탄/EtOAc로부터 재결정화하여 [(3S)-1-메틸피페리딘-3-일]메틸 4-(4-메틸페닐)피페라진-1-카르복실레이트(521 mg, 13.5%)를 백색 고형분으로서 얻었다.

[0282] 분석용 HPLC: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.88 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 4.39 min), ES<sup>+</sup>: 332.2 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 이론치331.2260, 실측치 331.2270.

[0283] 실시예 3

[0284] [(2S)-1,4-디메틸피페라진-2-일]메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트



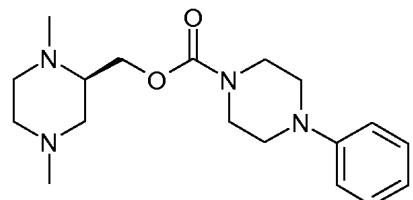
[0285]

[0286] 0°C THF(20 mL) 중의 1,4-디메틸-(S)-2-히드록시메틸 피페라진(중간체 3; 1.49 g, 10.3 mmol)의 용액에 수소화나트륨(1.24 g, 광유 중의 60% 분산액, 31.0 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 수 분 동안 0°C에서 교반한 다음, THF(20 mL) 중의 4-니트로페닐 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트(중간체 2; 3.72 g, 11.4 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 7 시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액을 적가하여 쉐킷하였다. THF를 진공 제거하고, 수상을 EtOAc(x 3)로 추출하였으며, 합한 유기상을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(x 6)으로 세척하고, 건조시켰으며(MgSO<sub>4</sub>), 진공 농축시켰다. 잔류물을 물:포름산 용액[1:1](20 mL)에 현탁시키고, 여과하였으며, 여액을 역상 컬럼 크로마토그래피(물 중의 메탄올로 구배 용출시킴, 각각의 용매 중에 1% 포름산 함유, 0-15%)에 의해 정제하였다. 생성된 잔류물을 DCM(50 mL) 중에 용해시키고, 고체 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 20 분 동안 교반하였으며, 여과하고, 진공 농축시켜서 [(2S)-1,4-디메틸피페라진-2-일]메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트(1.25 g, 36%)를 담황색 고형분으로서 얻었다.

[0287] 분석용 HPLC: 순도 99.8% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.50 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.86 min), ES<sup>+</sup>: 333.6 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 이론치332.2212, 실측치 332.2227.

[0288] 실시예 4

[0289] [(2R)-1,4-디메틸피페라진-2-일]메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트



[0290]

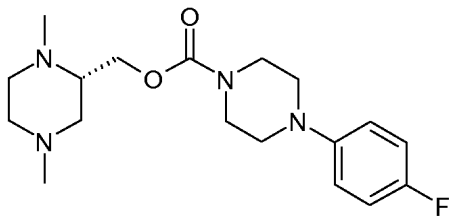
[0291] 수소화나트륨(1.14 g, 광유 중의 60% 분산액, 28.6 mmol)을 아르곤 분위기 하에 헵탄(10 mL)에 현탁시켰다. 헵탄을 경사 분리 제거하고, 플라스크를 THF(20 mL)로 채웠으며, 0°C로 냉각시켰다. THF(20 mL) 중의 1,4-디메틸-(R)-2-히드록시메틸 피페라진(중간체 4; 1.38 g, 9.5 mmol)의 용액을 적가한 후, THF(20 mL) 중의 4-니트로페닐 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트(중간체 2; 4.06 g, 12.4 mmol)의 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로

로 가온하고, 16 시간 동안 교반하였으며, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액을 적가하여 켄칭하고, 진공 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(200 mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(4 x 50 mL)으로 세척하였으며, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 진공 농축시켰다. 잔류물을 물:포름산 용액[1:1](20 mL)에 현탁시키고, 여과하였으며, 여액을 역상 컬럼 크로마토그래피(물 중의 메탄올로 구배 용출시킴, 각각의 용매 중에 1% 포름산 함유, 0-15%)에 의해 정제하였다. 생성된 잔류물을 DCM(50 mL) 중에 용해시키고, 고체 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 20 분 동안 교반하였으며, 여과하고, 진공 농축시켜서 [(2R)-1,4-디메틸피페라진-2-일]메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트(1.93 g, 61%)를 담황색 고형분으로서 얻었다.

[0292] 분석용 HPLC: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.55 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.90 min), ES<sup>+</sup>: 333.5 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 이론치332.2212, 실측치 332.2225.

[0293] 실시예 5

[0294] [(2S)-1,4-디메틸피페라진-2-일]메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트



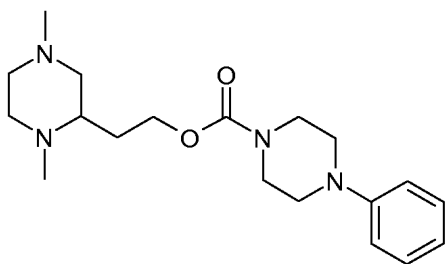
[0295]

[0296] 4-니트로페닐 클로로포르메이트(5.17 g, 25.7 mmol)를 실온에서 DCM(200 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켰으며, DIPEA(6.94 g, 9.38 mL, 53.9 mmol) 및 1,4-디메틸-(S)-2-히드록시메틸 피페라진(중간체 3; 3.70 g, 25.7 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 다음, 3 개의 동일 부피로 나누었다. 한 분량에 1-(4-플루오로페닐)피페라진(1.53 g, 8.5 mmol)을 가하고, 혼합물을 48 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 EtOAc(500 mL)와 1.0 M NaOH 용액(200 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 1.0 M NaOH 수용액(5 x 125 mL), 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시켰으며(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 DCM(100 mL)에 용해시키고, 이소시아네이트 수지(3 g)를 가하였으며, 반응 혼합물을 14 시간 동안 진탕하고, 여과하였으며, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(LiChroprep RP-18, 40-63 μm, 460 x 26 mm(100 g), 30 mL/분, 구배 물 중의 0%-30%(75 분 경과)-100%(13 분 경과) MeOH, 1% 포름산 함유)에 의해 정제하였다. 잔류물을 DCM 중의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 사용하여 탈염하여 [(2S)-1,4-디메틸피페라진-2-일]메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트(1.78 g, 60.0%)를 밝은 황색 검으로서 얻었다.

[0297] 분석용 HPLC: 순도 99.1% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.69 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (System A, R<sub>T</sub> = 4.10 min), ES<sup>+</sup>: 351.1 [MH]<sup>+</sup>.

[0298] 실시예 6

[0299] 4-페닐피페라진-1-카르복실산 2-(1,4-디메틸피페라진-2-일)에틸 에스테르



[0300]

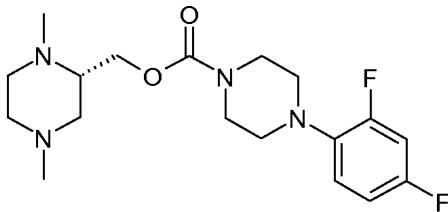
[0301] 2-(1,4-디메틸피페라진-2-일)에탄올(703 mg, 4.44 mmol)을 무수 THF(20 mL)에 용해시키고, 교반된 용액을 0°C로 냉각시킨 후, NaH(광유 중의 60% 분산액; 550 mg, 13.8 mmol)를 가하였다. 현탁액을 10 분 동안 교반하였다. 4-니트로페닐 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트(중간체 2; 1.89 g, 5.77 mmol)를 반응 혼합물에 가하고, 실온에

서 3 시간 동안 계속 교반하였다. 이 후, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(50 mL)으로 켄칭함으로써 반응을 종결하였다. THF를 진공 제거하고, 분리 깔대기로 옮겨서 유기 생성물을 EtOAc(3 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 함께 수집하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(3 x 75 mL)으로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하였으며, 진공 농축시켜서 미정제 황색 슬러리를 얻었다. 미정제 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(LiChroprep RP-18, 40-63 μm, 460 x 26 mm(100 g), 30 mL/분, 구배 물 중의 0%-15%(70 분 경과)-100%(5 분 경과) MeOH, 1% 포름산 함유)에 의해 정제하였다. 탈염하고(DCM 중의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 사용), 여과하였으며, 진공 농축시켜서 4-페닐피페라진-1-카르복실산 2-(1,4-디메틸피페라진-2-일)에틸 에스테르(236 mg, 13%)를 암황색 유분으로서 얻었다.

[0302] 분석용 HPLC: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.50 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.92 min), ES<sup>+</sup>: 347.6 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 이론치 346.2369, 실측치 346.2378.

[0303] 실시예 7

[0304] [(2S)-1,4-디메틸피페라진-2-일]메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트



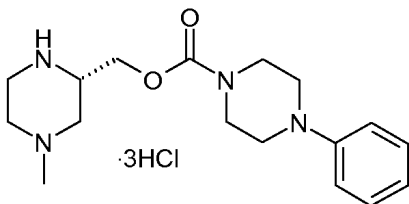
[0305]

[0306] 4-니트로페닐 클로로포르메이트(5.17 g, 25.7 mmol)를 실온에서 DCM(200 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰으며, DIPEA(6.94 g, 9.38 mL, 53.9 mmol) 및 1,4-디메틸-(S)-2-히드록시메틸 피페라진(중간체 3; 3.70 g, 25.7 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 다음, 3 개의 동일 부피로 나누었다. 한 분량에 1-(2,4-디플루오로페닐)피페라진(1.68 g, 8.5 mmol)을 가하고, 48 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 EtOAc(500 mL)와 1.0 M NaOH 수용액(200 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 1.0 M NaOH 수용액(5 x 125 mL), 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시켰으며(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 DCM(100 mL)에 용해시키고, 이소시아네이트 수지(3 g)를 가하였으며, 반응 혼합물을 14 시간 동안 진탕하고, 여과하였으며, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(LiChroprep RP-18, 40-63 μm, 460 x 26 mm(100 g), 30 mL/분, 구배 물 중의 0%-30%(75 분 경과)-100%(13 분 경과) MeOH, 1% 포름산 함유)에 의해 정제하였다. 잔류물을 DCM 중의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 사용하여 탈염하여 [(2S)-1,4-디메틸피페라진-2-일]메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트(1.23 g, 39.4%)를 밝은 황색 검으로서 얻었다.

[0307] 분석용 HPLC: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 4.12 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 4.53 min), ES<sup>+</sup>: 369.1 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 이론치 368.2024, 실측치 368.2038.

[0308] 실시예 8

[0309] [(2S)-4-메틸피페라진-2-일]메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트 삼염산염



[0310]

[0311] 0℃의 H<sub>2</sub>O(20 mL) 및 디옥산(40 mL)의 혼합물 중의 (S)-(4-메틸피페라진-2-일)메탄올(중간체 5; 2.84 g, 21.7 mmol)의 현탁액에 50% w/w NaOH 수용액(0.96 g, 24.0 mmol)을 가하였다. 디-tert-부틸 디카르보네이트(5.01 g, 22.9 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 무수

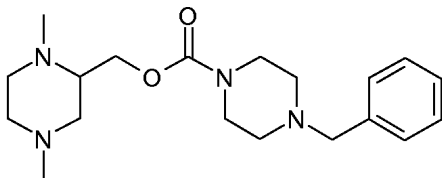
THF(25 mL) 중에 용해시키고, 용액을 0°C로 냉각시켰다. NaH(오일 중의 60 중량% 분산액; 4.05 g, 101 mmol)를 가하고, 회색 현탁액을 10 분 동안 교반한 후, 4-니트로페닐 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트(중간체 2; 11.2 g, 34.1 mmol)를 가하였다. 반응물을 실온에서 주말 내내 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(20 mL)으로 켄칭한 후, THF를 진공 제거하였다. 유기 생성물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하고, 유기층을 합하였으며, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(3 x 50 mL)으로 세척하고, 건조시켰으며(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하였다. MeOH를 미정제 슬러리에 가하고, 고형분을 여과해 내었으며, MeOH로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 두 बै치로 역상 컬럼 크로마토그래피(LiChroprep RP-18, 40-63 μm, 460 x 26 mm(100 g), 30 mL/분, 구배 물 중의 0%-50%(75 분 경과) MeOH, 1% 포름산 함유)에 의해 정제하였다. 생성물을 DCM 중의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 사용하여 탈염하여 (S)-4-메틸-2-(4-페닐피페라진-1-카르보닐옥시메틸)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(1.65 g, 18%)를 갈색 유분으로서 얻었다.

[0312] MeOH(10 mL) 중의 (S)-4-메틸-2-(4-페닐피페라진-1-카르보닐옥시메틸)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(1.65 g, 3.9 mmol)의 용액에 Et<sub>2</sub>O 용액(11.8 mL, 23.6 mmol) 중의 2 M HCl을 가하였다. 반응물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 진공 농축시켰다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(LiChroprep RP-18, 40-63 μm, 460 x 26 mm(100 g), 30 mL/분, 구배 물 중의 0%-15%(75 분 경과) MeOH, 0.1% TFA 함유)에 의해 정제하였다. 그 다음, 물질을 역상 HPLC(YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 μm, 25 mL/분, 구배 10% MeOH/물 중의 50%-100%(7 분 경과), 그 다음 100%(3 분) MeOH)에 의해 더 정제하였다. 순수한 생성물을 4 M HCl 수용액(10 mL) 중에서 4 시간 동안 교반한 후, 진공 농축시켰다. 생성된 유분을 헵탄으로 세척하고, 진공 농축시킨 다음, 밤새도록 진공 오븐에서 건조시켜서 [(2S)-4-메틸피페라진-2-일]메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트 삼염산염(1.63 g, 96%)을 담갈색 고형분으로서 얻었다.

[0313] 분석용 HPLC: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.27 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.71 min), ES<sup>+</sup>: 319.2 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 이론치 318.2056, 실측치 318.2071.

[0314] 실시예 9

[0315] (1,4-디메틸피페라진-2-일)메틸 4-벤질피페라진-1-카르복실레이트



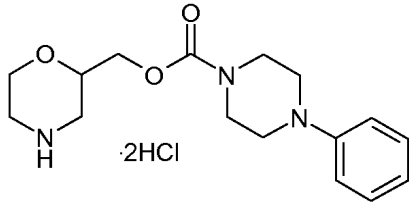
[0316]

[0317] 1,4-디메틸-2-히드록시메틸 피페라진(1.00 g, 6.94 mmol)을 실온에서 DCM(50 mL)에 용해시키고, NMM(0.74 g, 7.29 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨 후, 4-니트로페닐클로로포르메이트(1.4 g, 6.94 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반한 다음, 2 개의 동일 부피로 나누었다. 한 분량에 DIPEA(1.35 g, 10.4 mmol), 1-벤질 피페라진(0.61 g, 3.47 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 EtOAc(300 mL)와 1.0 M NaOH 수용액(100 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 1.0 M NaOH 수용액(5 x 100 mL), 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시켰으며(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 DCM(100 mL)에 용해시키고, 이소시아네이트 수지를 가하였으며, 반응 혼합물을 16 시간 동안 진탕하고, 여과하였으며, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(LiChroprep RP-18, 40-63 μm, 460 x 26 mm(100 g), 30 mL/분, 구배 물 중의 0%-30%(88 분 경과) MeOH, 1% 포름산 함유)에 의해 정제하였다. 잔류물을 DCM 중의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 사용하여 탈염하여 1,4-디메틸피페라진-2-일)메틸 4-벤질피페라진-1-카르복실레이트(0.32 g, 26.3%)를 밝은 황색 유분으로서 얻었다.

[0318] 분석용 HPLC: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 2.94 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.40 min), ES<sup>+</sup>: 347.2 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 이론치 346.2369, 실측치 346.2382.

[0319] 실시예 10

[0320] 모르폴린-2-일메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트



[0321]

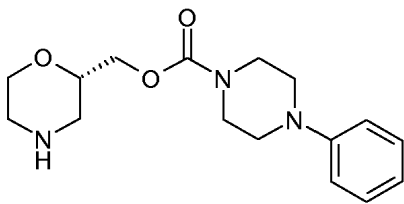
[0322] 2-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(4.13 g, 19.0 mmol)를 무수 THF(20 mL)에 용해시키고, 용액을 0°C로 냉각시켰다. NaH(오일 중의 60 중량% 분산액; 2.28 g, 57.0 mmol)를 가하고, 회색 현탁액을 10 분 동안 교반한 후, 4-니트로페닐 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트(중간체 2; 7.46 g, 22.8 mmol)를 가하였다. 반응물을 실온에서 주말 내내 교반하였다. NaH(오일 중의 60 중량% 분산액)(1.14 g, 28.5 mmol)의 1.5 당량을 더 가하고, 반응물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(50 mL)으로 킨칭한 후, THF를 진공 제거하였다. 유기 생성물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하고, 유기층을 합하였으며, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(3 x 50 mL)으로 세척하고, 건조시켰으며(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(LiChroprep RP-18, 40-63 μm, 460 x 36 mm(200 g), 30 mL/분, 구배 물 중의 0%-80%(120 분 경과) MeOH, 1% 포름산 함유)에 의해 정제하여 2-(4-페닐피페라진-1-카르보닐옥시메틸)모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(6.67 g, 87% 수율)를 암갈색 유분으로서 얻었다.

[0323] MeOH(10 mL) 중의 2-(4-페닐피페라진-1-카르보닐옥시메틸)모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(6.67 g, 16.5 mmol)의 용액에 Et<sub>2</sub>O 용액(11.8 mL, 32.9 mmol) 중의 2 M HCl을 가하였다. 갈색 용액을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 진공 농축시켰다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(LiChroprep RP-18, 40-63 μm, 460 x 26 mm(100 g), 30 mL/분, 구배 물 중의 0%-15%(75 분 경과) MeOH, 0.1% TFA 함유)에 의해 정제하였다. 순수한 샘플을 4 M HCl 수용액(20 mL) 중에서 밤새도록 교반한 후, 진공 농축시켰다. 생성된 황색 유분을 헵탄으로 세척하고, 진공 농축시켰으며, 밤새도록 진공 오븐에서 건조시켜서 모르폴린-2-일메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트 이염산염(4.72 g, 76%)을 담황색 고형분으로서 얻었다.

[0324] 분석용 HPLC: 순도 99.6% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.57 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.90 min), ES<sup>+</sup>: 306.5 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 이론치305.1739, 실측치 305.1749.

[0325] 실시예 11

[0326] (2S)-모르폴린-2-일메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트



[0327]

[0328] (S)-2-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(중간체 8; 100 mg, 0.46 mmol)를 무수 THF(5 mL) 중의 NaH(오일 중의 60% 분산액, 55.0 mg, 1.38 mmol)의 현탁액에 가하고, 질소 하에 30 분 동안 교반하였다. 4-니트로페닐 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트(중간체 2; 180 mg, 0.55 mmol)를 및 THF(2 mL)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트에 통과시켜 여과하고, 고형분을 THF(10 mL)로 세척하였다. 여액을 합하고, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상 실리카, 5 g Isolute-Si 컬럼, 구배 헥산 중의 10%-30% EtOAc)에 의해 정제하여 (2S)-(4-페닐피페라진-1-카르보닐옥시메틸)모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(180 mg, 96%)를 무색 유분으로서 얻었다.

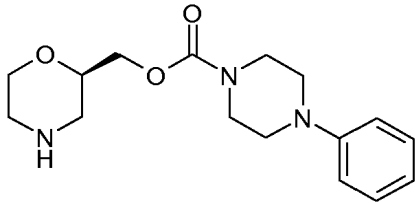
[0329] (2S)-(4-페닐피페라진-1-카르보닐옥시메틸)모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(180 mg, 0.44 mmol)를 DCM(2 mL)에 용해시키고, TFA(3 mL, DCM 중의 10%)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 용매를 진공 제거하였다. 헵탄을 가하고, 용매를 진공 제거하였다. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(500 mg, 3.6 mmol)을 DCM(2 mL) 중의 잔류물의 용액에 가하고, 30 분 동안 교반한 후, 물(0.3 mL)을 가하였으며, 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을

여과하고, 여액을 건조시켰으며( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상, 5 g Isolute-Si 컬럼, 헥산 중의 EtOAc(1:1), 이어서 EtOAc 중의 1-10% MeOH)에 의해 정제하였다. 잔류물을 진공 건조시켜서 (2S)-모르폴린-2-일메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트(101 mg, 75%)를 백색 고형분으로서 얻었다.

[0330] 분석용 HPLC: 순도 98.9% (시스템 B,  $R_T = 6.63$  min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 B,  $R_T = 6.57$  min),  $\text{ES}^+$ : 306.7  $[\text{MH}]^+$ ; HRMS  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ : 이론치305.1739, 실측치 305.1753.

[0331] 실시예 12

[0332] (2R)-모르폴린-2-일메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트



[0333]

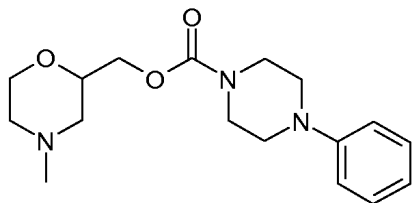
[0334] (R)-2-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(중간체 9; 100 mg, 0.46 mmol)를 무수 THF(5 mL) 중의 NaH(오일 중의 60% 분산액, 55.0 mg, 1.38 mmol)의 현탁액에 가하고, 질소 하에 30 분 동안 교반하였다. 4-니트로페닐 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트(중간체 2; 180 mg, 0.55 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트에 통과시켜 여과하고, 고형분을 THF(10 mL)로 세척하였다. 여액을 합하고, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상 실리카, 5 g Isolute-Si 컬럼, 구배 헥산 중의 10%-50% EtOAc)에 의해 정제하여 (2R)-(4-페닐피페라진-1-카르보닐옥시메틸)모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(170 mg, 91%)를 밝은 황색 유분으로서 얻었다.

[0335] (2R)-(4-페닐피페라진-1-카르보닐옥시메틸)모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(130 mg, 0.32 mmol)를 DCM(2 mL)에 용해시키고, TFA(3 mL, DCM 중의 10%)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 용매를 진공 제거하였다. 헥탄을 가하고, 용매를 진공 제거하였다.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (500 mg, 3.6 mmol)을 DCM(2 mL) 중의 잔류물의 용액에 가하고, 30 분 동안 교반한 후, 물(0.3 mL)을 가하였으며, 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 건조시켰으며( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상, 5 g Isolute-Si 컬럼, 헥산 중의 EtOAc(1:1), 이어서 EtOAc 중의 1-10% MeOH)에 의해 정제하였다. 잔류물을 진공 건조시켜서 (2R)-모르폴린-2-일메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트(57 mg, 58%)를 백색 고형분으로서 얻었다.

[0336] 분석용 HPLC: 순도 99.8% (시스템 B,  $R_T = 6.63$  min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 B,  $R_T = 6.54$  min),  $\text{ES}^+$ : 306.7  $[\text{MH}]^+$ ; HRMS  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ : 이론치305.1739, 실측치 305.1753.

[0337] 실시예 13

[0338] (4-메틸모르폴린-2-일)메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트



[0339]

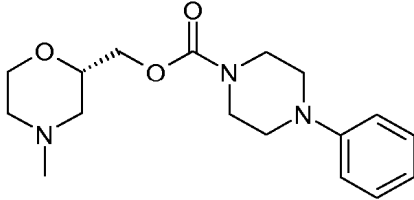
[0340] 모르폴린-2-일메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트(실시예 10의 비-HCl 염; 1.00 g, 3.27 mmol) 및 물 중의 37% 포름알데히드(1.97 g, 1.82 mL, 65.5 mmol)를 실온에서 MeOH(20 mL)에 용해시킨 후, 트리야세톡시붕소소화나트륨(2.78 g, 13.1 mmol)을 5 분에 걸쳐서 적가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을, 포화  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  수용액을 첨가함으로써 켄칭하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류 수상을 Isolute HM-N 20 mL 카

트리지에 로딩하였다. 소정의 생성물을 DCM(50 mL)으로 용출시키고, 용매를 진공 제거하여 (4-메틸모르폴린-2-일)메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트(0.93 g, 88.9%)를 무색 검으로서 얻었다.

[0341] 분석용 HPLC: 순도 99.5% (시스템 A,  $R_T = 3.64$  min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A,  $R_T = 4.01$  min),  $ES^+$ : 320.1 [MH]<sup>+</sup>; HRMS  $C_{17}H_{25}N_3O_3$ : 이론치319.1896, 실측치 319.1899.

[0342] 실시예 14

[0343] [(2S)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트



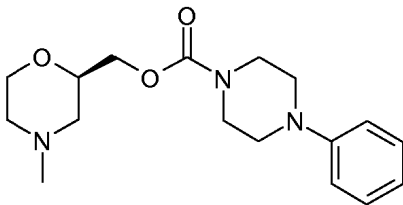
[0344]

[0345] (S)-(4-메틸모르폴린-2-일)메탄올(중간체 10; 100 mg, 0.76 mmol)을 무수 THF(7 mL) 중의 NaH(오일 중의 60% 분산액, 90.0 mg, 2.28 mmol)의 현탁액에 가하고, 질소 하에 30 분 동안 교반하였다. 4-니트로페닐 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트(중간체 2; 300 mg, 0.92 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트에 통과시켜 여과하고, 고형분을 THF(10 mL)로 세척하였다. 여액을 합하고, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상 실리카, 5 g Isolute-Si 컬럼, 구배 DCM 중의 1-5% MeOH), 그 다음, 역상 HPLC(YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5  $\mu$ m, 25 mL/분, 구배 10% MeOH/물 중의 20%-100%(7 분 경과), 그 다음 100%(3 분) MeOH)에 의해 더 정제하였다. 순수 생성물을 DCM(5 mL)에 용해시키고, 여과하였으며, 진공 건조시켜서 [(2S)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트(50 mg, 20%)를 무색 검으로서 얻었다.

[0346] 분석용 HPLC: 순도 99.4% (시스템 A,  $R_T = 3.65$  min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A,  $R_T = 3.66$  min),  $ES^+$ : 320.3 [MH]<sup>+</sup>; HRMS  $C_{17}H_{25}N_3O_3$ : 이론치319.1896, 실측치 319.1909.

[0347] 실시예 15

[0348] [(2R)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트



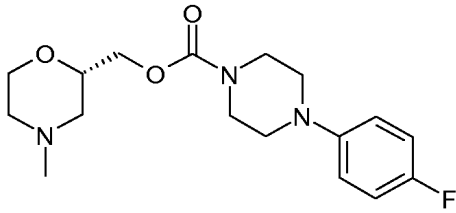
[0349]

[0350] (R)-(4-메틸모르폴린-2-일)메탄올(중간체 11; 100 mg, 0.76 mmol)을 무수 THF(7 mL) 중의 NaH(오일 중의 60% 분산액, 90.0 mg, 2.28 mmol)의 현탁액에 가하고, 질소 하에 30 분 동안 교반하였다. 4-니트로페닐 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트(중간체 2; 300 mg, 0.92 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트에 통과시켜 여과하고, 고형분을 THF(10 mL)로 세척하였다. 여액을 합하고, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상 실리카, 5 g Isolute-Si 컬럼, DCM 중의 1-5% MeOH)에 의해 정제하였다. 용매를 진공 제거하여 [(2R)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트(175 mg, 72%)를 담황색 검으로서 얻었다.

[0351] 분석용 HPLC: 순도 99.8% (시스템 B,  $R_T = 6.84$  min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A,  $R_T = 3.67$  min),  $ES^+$ : 320.5 [MH]<sup>+</sup>; HRMS  $C_{17}H_{25}N_3O_3$ : 이론치319.1896, 실측치 319.1895.

[0352] 실시예 16

[0353] [(2S)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트



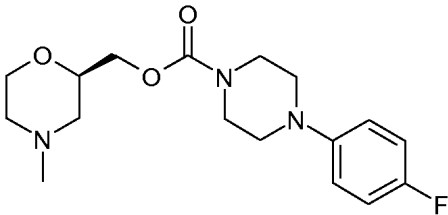
[0354]

[0355] (S)-(4-메틸모르폴린-2-일)메탄올(중간체 10; 100 mg, 0.76 mmol)을 무수 THF(7 mL) 중의 NaH(오일 중의 60% 분산액, 90.0 mg, 2.28 mmol)의 현탁액에 가하고, 질소 하에 30 분 동안 교반하였다. 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실산 4-니트로페닐 에스테르(중간체 6; 314 mg, 0.91 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트에 통과시켜 여과하고, 고형분을 THF(10 mL)로 세척하였다. 여액을 합하고, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상 실리카, 5 g Isolute-Si 컬럼, 구배 DCM 중의 1-5% MeOH)에 의해 정제하고, 용매를 진공 제거하여 [(2S)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트(130 mg, 51%)를 밝은 갈색 고형분으로서 얻었다.

[0356] 분석용 HPLC: 순도 96.0% (시스템 B,  $R_T = 7.46$  min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A,  $R_T = 3.97$  min),  $ES^+$ : 338.6 [MH]<sup>+</sup>; HRMS  $C_{17}H_{24}FN_3O_3$ : 이론치 337.1802, 실측치 337.1814.

[0357] 실시예 17

[0358] [(2R)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트



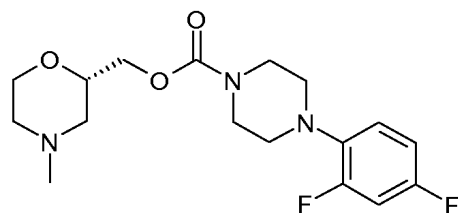
[0359]

[0360] (R)-(4-메틸모르폴린-2-일)메탄올(중간체 11; 100 mg, 0.76 mmol)을 무수 THF(7 mL) 중의 NaH(오일 중의 60% 분산액, 90.0 mg, 2.28 mmol)의 현탁액에 가하고, 질소 하에 30 분 동안 교반하였다. 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실산 4-니트로페닐 에스테르(중간체 6; 314 mg, 0.91 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트에 통과시켜 여과하고, 고형분을 THF(10 mL)로 세척하였다. 여액을 합하고, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상 실리카, 5 g Isolute-Si 컬럼, 구배 DCM 중의 1-5% MeOH), 그 다음, 역상 HPLC(YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5  $\mu$ m, 25 mL/분, 구배 10% MeOH/물 중의 20%-100%(7 분 경과), 그 다음 100%(3 분) MeOH)에 의해 더 정제하였다. 순수 생성물을 DCM(5 mL)에 용해시키고, 여과하였으며, 진공 건조시켜서 [(2S)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트(100 mg, 28%)를 무색 검으로서 얻었다.

[0361] 분석용 HPLC: 순도 99.7% (시스템 A,  $R_T = 3.97$  min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A,  $R_T = 3.94$  min),  $ES^+$ : 338.3 [MH]<sup>+</sup>; HRMS  $C_{17}H_{24}FN_3O_3$ : 이론치 337.1802, 실측치 337.1815.

[0362] 실시예 18

[0363] [(2S)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트



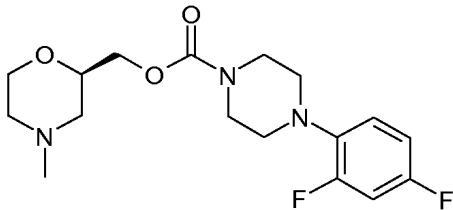
[0364]

[0365] (S)-(4-메틸모르폴린-2-일)메탄올(중간체 10; 100 mg, 0.76 mmol)을 무수 THF(7 mL) 중의 NaH(오일 중의 60% 분산액, 90.0 mg, 2.28 mmol)의 현탁액에 가하고, 질소 하에 30 분 동안 교반하였다. 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실산 4-니트로페닐 에스테르(중간체 12; 330 mg, 0.91 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트에 통과시켜 여과하고, 고형분을 THF(10 mL)로 세척하였다. 여액을 합하고, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상 실리카, 5 g Isolute-Si 컬럼, 구배 DCM 중의 1-5% MeOH)에 의해 정제하고, 용매를 진공 제거하여 [(2S)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트(104 mg, 38%)를 무색 검으로서 얻었다.

[0366] 분석용 HPLC: 순도 99.3% (시스템 B,  $R_T = 8.55$  min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 B,  $R_T = 8.32$  min),  $ES^+$ : 356.7 [MH]<sup>+</sup>; HRMS  $C_{17}H_{23}F_2N_3O_3$ : 이론치 355.1707, 실측치 355.1724.

[0367] 실시예 19

[0368] [(2R)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트

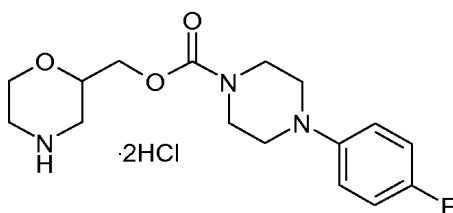


[0369] (R)-(4-메틸모르폴린-2-일)메탄올(중간체 11; 100 mg, 0.76 mmol)을 무수 THF(7 mL) 중의 NaH(오일 중의 60% 분산액, 90.0 mg, 2.28 mmol)의 현탁액에 가하고, 질소 하에 30 분 동안 교반하였다. 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실산 4-니트로페닐 에스테르(중간체 12; 330 mg, 0.91 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트에 통과시켜 여과하고, 고형분을 THF(10 mL)로 세척하였다. 여액을 합하고, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상 실리카, 5 g Isolute-Si 컬럼, 구배 DCM 중의 1-5% MeOH)에 의해 정제하고, 용매를 진공 제거하여 [(2R)-4-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트(87 mg, 32%)를 무색 검으로서 얻었다.

[0371] 분석용 HPLC: 순도 100% (시스템 B,  $R_T = 8.57$  min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A,  $R_T = 4.62$  min),  $ES^+$ : 356.4 [MH]<sup>+</sup>; HRMS  $C_{17}H_{23}F_2N_3O_3$ : 이론치 355.1707, 실측치 355.1722.

[0372] 실시예 20

[0373] 모르폴린-2-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트



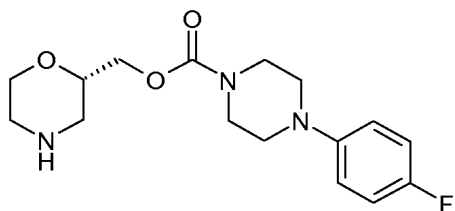
[0374] 2-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(2.17 g, 10 mmol)를 무수 THF(50 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. NaH(오일 중의 60 중량% 분산액; 0.40 g, 10 mmol)를 가하고, 10 분 동안 교반 후, 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실산 4-니트로페닐 에스테르(중간체 6; 3.45 g, 10 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반한 다음, 물(1 mL)/THF(10 mL)을 적가하여 신중하게 퀀칭한 후, THF를 진공 제거하였다. 잔류물을 포화 수성  $Na_2CO_3$ (50 mL)와 EtOAc(200 mL) 사이에 현탁시켰다. 유기층을 포화  $Na_2CO_3$  수용액(5 x 50 mL)으로 세척하고, 건조시켰으며( $MgSO_4$ ), 진공 건조시켰다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(LiChroprep RP-18, 40-63  $\mu m$ , 460 x 26 mm(100 g), 30 mL/분, 구배 물 중의 0%-60%(60 분 경과) MeOH)에 의해 정제하여 HPLC에 의한 ~80% 순도 물질을 얻었다. 미정제 중간체를 DCM(100 mL) 및 TFA(10 mL, 과량)에 용해시키고, 실온에서 밤새도록 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피

(LiChroprep RP-18, 40-63  $\mu\text{m}$ , 460 x 26 mm(100 g), 30 mL/분, 구배 물 중의 0%-20%(70 분 경과), 그 다음 20%(120 분 경과) MeOH로 유지, 1% 포름산 함유)에 의해 정제하였다. 용매를 진공 제거하고, DCM 중의  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 를 사용하여 탈염하였다. 잔류물을 DCM 및  $\text{HCl}(\text{Et}_2\text{O}$  중의 2 M, 3.2 mL, 6.4 mmol)에 용해시키고, 밤새도록 진공 오븐에서 건조시켜서 모르폴린-2-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트 이염산염(2.30 g, 58%)을 무색 검으로서 얻었다.

[0376] 분석용 HPLC: 순도 97.5% (시스템 A,  $R_T = 3.90$  min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A,  $R_T = 4.27$  min),  $\text{ES}^+$ : 324.1  $[\text{MH}]^+$ ; HRMS  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$ : 이론치 323.1645, 실측치 323.1660.

[0377] 실시예 21

[0378] (2S)-모르폴린-2-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트



[0379]

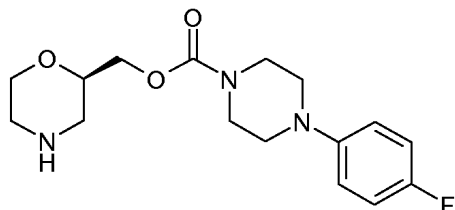
[0380] (S)-2-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(중간체 8; 100 mg, 0.46 mmol)를 무수 THF(2 mL) 중의 NaH(오일 중의 60% 분산액, 55.0 mg, 1.38 mmol)의 현탁액에 가하고, 질소 하에 30 분 동안 교반하였다. 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실산 4-니트로페닐 에스테르(중간체 6; 191 mg, 0.55 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트에 통과시켜 여과하고, 고형분을 THF(10 mL)로 세척하였다. 여액을 합하고, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상 실리카, 5 g Isolute-Si 컬럼, 구배 헥산 중의 10%-50% EtOAc)에 의해 정제하여 (2S)-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르보닐옥시메틸]모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(200 mg, 정량)를 밝은 황색 유분으로서 얻었다.

[0381] (2S)-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르보닐옥시메틸]모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(200 mg, 0.46 mmol)를 DCM(2 mL)에 용해시키고, TFA(3 mL, DCM 중의 10%)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 용매를 진공 제거하였다. 헵탄을 가한 다음, 용매를 진공 제거하였다.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (500 mg, 3.6 mmol)을 DCM(2 mL) 중의 잔류물의 용액에 가하고, 30 분 동안 교반한 후, 물(0.3 mL)을 가하였으며, 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 건조시켰으며( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상, 5 g Isolute-Si 컬럼, 헥산 중의 EtOAc(1:1), 이어서 EtOAc 중의 1-10% MeOH)에 의해 정제하였다. 잔류물을 진공 건조시켜서 (2S)-모르폴린-2-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트(135 mg, 89%)를 백색 고형분으로서 얻었다.

[0382] 분석용 HPLC: 순도 98.2% (시스템 B,  $R_T = 7.23$  min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 B,  $R_T = 7.12$  min),  $\text{ES}^+$ : 324.7  $[\text{MH}]^+$ ; HRMS  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$ : 이론치 323.1645, 실측치 323.1659.

[0383] 실시예 22

[0384] (2R)-모르폴린-2-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트



[0385]

[0386] (R)-2-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(중간체 9; 100 mg, 0.46 mmol)를 무수 THF(2 mL) 중의 NaH(오일 중의 60% 분산액, 55.0 mg, 1.38 mmol)의 현탁액에 가하고, 질소 하에 30 분 동안 교반하였

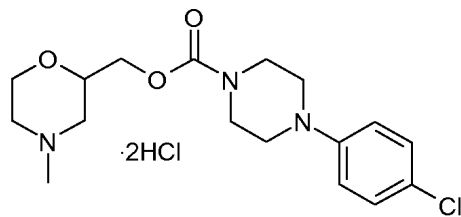
다. 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실산 4-니트로페닐 에스테르(중간체 6; 191 mg, 0.55 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트에 통과시켜 여과하고, 고형분을 THF(10 mL)로 세척하였다. 여액을 합하고, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상 실리카, 5 g Isolute-Si 컬럼, 구배 헥산 중의 10%-50% EtOAc)에 의해 정제하여 (2R)-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르보닐옥시메틸]모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(130 mg, 67%)를 무색 유분으로서 얻었다.

[0387] (2R)-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르보닐옥시메틸]모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(120 mg, 0.40 mmol)를 DCM(2 mL)에 용해시키고, TFA(3 mL, DCM 중의 10%)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 용매를 진공 제거하였다. 헵탄을 가한 다음, 용매를 진공 제거하였다. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(500 mg, 3.6 mmol)을 DCM(2 mL) 중의 잔류물의 용액에 가하고, 30 분 동안 교반한 후, 물(0.3 mL)을 가하였으며, 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 건조시켰으며(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상, 5 g Isolute-Si 컬럼, 헥산 중의 EtOAc(1:1), 이어서 EtOAc 중의 1-10% MeOH)에 의해 정제하였다. 잔류물을 진공 건조시켜서 (2R)-모르폴린-2-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트(117 mg, 91%)를 백색 고형분으로서 얻었다.

[0388] 분석용 HPLC: 순도 99.3% (시스템 B, R<sub>T</sub> = 7.25 min); 분석용 LCMS: 순도 97.9% (시스템 B, R<sub>T</sub> = 7.13 min), ES<sup>+</sup>: 324.6 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 이론치 323.1645, 실측치 323.1659.

[0389] 실시예 23

[0390] (4-메틸모르폴린-2-일)메틸 4-(4-클로로페닐)피페라진-1-카르복실레이트



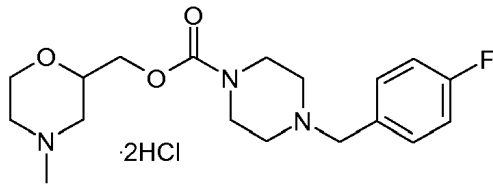
[0391]

[0392] (4-메틸모르폴린-2-일)메탄올(1.05 g, 8.0 mmol) 및 DIPEA(2.79 mL, 16.0 mmol)를 DCM(80 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켰으며, p-니트로페닐 클로로포름에이트(3.23 g, 16.0 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 4 뱃치로 나누고, 진공 농축시켰다. 한 분량을 DMF(20 mL)에 용해시키고, 1-(4-클로로페닐)피페라진 이염산염(539 mg, 2 mmol)을 가하였으며, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 DCM(30 mL)에 용해시켰다. 유기 층을 1.0 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액(3 x 30 mL)으로 세척하고, 건조시켰으며(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상, 20 g, Strata SI-1, 실리카 기가튜브, 20 mL/분, 구배 DCM 중의 0%-5% MeOH, 잔류물 건조 로딩함)에 의해 정제하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 DCM(50 mL) 중에 용해시켰으며, 여과하고, Et<sub>2</sub>O 중의 2 M HCl(2 mL, 4 mmol)을 가하였다. 용매를 진공 제거하고, 생성된 고형분을 진공 오븐에서 밤새도록 건조시켜서 (4-메틸모르폴린-2-일)메틸 4-(4-클로로페닐)피페라진-1-카르복실레이트 이염산염(0.510 g, 60%)을 백색 고형분으로서 얻었다.

[0393] 분석용 HPLC: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 4.69 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 5.12 min), ES<sup>+</sup>: 354.4 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 이론치 353.1506, 실측치 353.1516.

[0394] 실시예 24

[0395] (4-메틸모르폴린-2-일)메틸 4-(4-플루오로벤질)피페라진-1-카르복실레이트



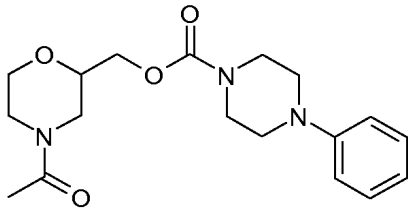
[0396]

[0397] (4-메틸모르폴린-2-일)메탄올(1.05 g, 8.0 mmol) 및 DIPEA(2.79 mL, 16.0 mmol)를 DCM(80 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켰으며, p-니트로페닐 클로로포르메이트(3.23 g, 16.0 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 4 배치로 나누고, 진공 농축시켰다. 한 분량을 DMF(20 mL)에 용해시키고, 1-(4-플루오로벤질)피페라진(0.39 g, 2 mmol)을 가하였으며, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 DCM(30 mL)에 용해시켰다. 유기층을 1.0 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액(3 x 30 mL)으로 세척하고, 건조시켰으며(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상, 20 g, Strata SI-1, 실리카 기가튜브, 20 mL/분, 구배 DCM 중의 0%-5% MeOH, 잔류물 건조로딩함)에 의해 정제하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 DCM(50 mL) 중에 용해시켰으며, 여과하고, Et<sub>2</sub>O 중의 2 M HCl(2 mL, 4 mmol)을 가하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 진공 오븐에서 밤새도록 건조시켜서 (4-메틸모르폴린-2-일)메틸 4-(4-플루오로벤질)피페라진-1-카르복실레이트 이염산염(0.375 g, 44%)을 백색 고형분으로서 얻었다.

[0398] 분석용 HPLC: 순도 99.2% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.13 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (System A, R<sub>T</sub> = 3.60 min), ES<sup>+</sup>: 352.5 [MH]<sup>+</sup>.

[0399] 실시예 25

[0400] (4-아세틸모르폴린-2-일)메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트



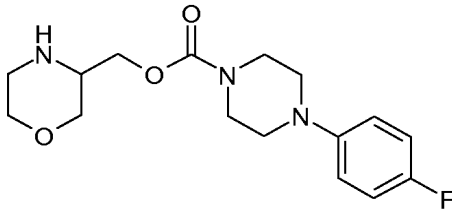
[0401]

[0402] 피리딘(2.25 mL, 27.7 mmol) 중의 모르폴린-2-일메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트 이염산염(실시예 10; 0.52 g, 1.40 mmol)의 교반 용액에 아세틸 클로라이드(0.15 mL, 2.10 mmol)를 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 피리딘을 진공 제거하고, 생성된 잔류물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(50 mL)으로 희석하였다. 유기 생성물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(3 x 50 mL)으로 세척하고, 건조시켰으며(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상, 20 g, Strata SI-1, 실리카 기가튜브, 20 mL/분, 구배 EtOAc 중의 0%-5% MeOH)에 의해 정제하였다. 용매를 진공 제거하고, 진공 오븐에서 밤새도록 건조시켜서 (4-아세틸모르폴린-2-일)메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트(0.38 g, 78%)를 담갈색 유분으로서 얻었다.

[0403] 분석용 HPLC: 순도 99.0% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 4.34 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 4.60 min), ES<sup>+</sup>: 348.5 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 이론치347.1845, 실측치 347.1859.

[0404] 실시예 26

[0405] 모르폴린-3-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트



[0406]

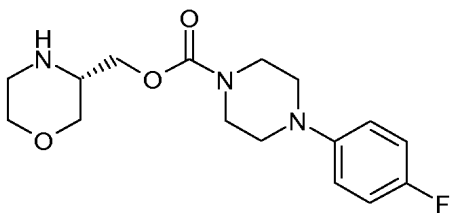
[0407] NaH(오일 중의 60%, 헥산으로 미리 세척함; 1.30 g, 31.7 mmol)를 질소 하에 무수 THF(50 mL)에 현탁시키고, 반응 혼합물을 -10로 교반하면서 냉각하였다. THF(50 mL) 중의 3-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(중간체 7; 2.30 g, 10.6 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 20 분 동안 0℃에서 교반하였다. 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실산 4-니트로페닐 에스테르(중간체 6; 4.38 g, 12.7 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(10 mL)을 가하고, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 수상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(3 x 100 mL)으로 세척하고, 건조시켰으며(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 EtOAc/헥산으로 용출시키면서 플래쉬 순상 컬럼 크로마토그래피(Apollo 실리카, 40-63 μm, 60A)에 의해 정제하였다. 불순 물질을 DCM 중의 1% MeOH를 사용하여 플래쉬 순상 크로마토그래피에 의해 더 정제하여 3-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르보닐옥시메틸]모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(3.05 g, 68%)를 얻었다.

[0408] 3-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르보닐옥시메틸]모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(2.98 g, 7.04 mmol)를 0℃ DCM(30 mL) 중에서 교반하였다. DCM(24 mL)에 용해시킨 TFA(6 mL)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 DCM(30 mL)과 수성 NaHCO<sub>3</sub>(30 mL 중 5 g) 사이에 분배하였다. 수층을 DCM(3 x 30 mL)으로 추출하고, 건조시켰으며(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하여 모르폴린-3-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트(2.18 g, 96%)를 백색 고형분으로서 얻었다.

[0409] 분석용 HPLC: 순도 98.3% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.88 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 4.27 min), ES<sup>+</sup>: 324.0 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 이론치 323.1645, 실측치 323.1661.

[0410] 실시예 27

[0411] (3S)-모르폴린-3-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트



[0412]

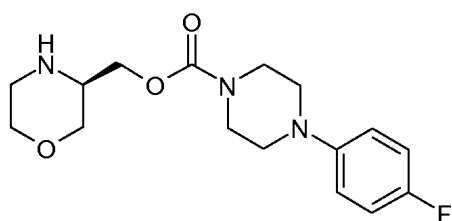
[0413] NaH(오일 중의 60%, 헥산으로 미리 세척함; 2.76 g, 69.0 mmol)를 질소 하에 무수 THF(100 mL)에 현탁시키고, 반응 혼합물을 0℃로 교반하면서 냉각하였다. THF(100 mL) 중의 (S)-3-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(5.00 g, 23.0 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 0℃에서 교반하였다. 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실산 4-니트로페닐 에스테르(중간체 6; 10.0 g, 29.0 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반한 후, 24 시간 동안 정치시켰다. 반응 혼합물을 5 내지 10℃로 냉각하였다. NaHCO<sub>3</sub>의 10% 수용액(22 mL)을 가하고, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(700 mL)와 NaHCO<sub>3</sub>(200 mL)/물(400 mL)의 10% 수용액 사이에 분배하였다. EtOAc 층을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상 실리카, 100 g Isolute-Si 컬럼, DCM 중의 1-5% MeOH)에 의해 정제하였다. 잔류물을 DCM에 용해시키고, 진공 증발시켰으며, 반복한 후, 진공 건조시켜서 (3S)-3-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르보닐옥시메틸]모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(8.19 g, 84%)를 오렌지색 검으로서 얻었다.

[0414] (3S)-3-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르보닐옥시메틸]모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(8.19 g, 19.3 mmol)를 -5 내지 0°C의 DCM(96 mL) 중에서 교반하였다. DCM(67 mL)에 용해시킨 TFA(28.9 mL)를 적가하고, 30 분 동안 냉각을 유지시켰다. 반응 혼합물을 20 분 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 헵탄(200 mL)으로 희석하고, 적갈색 검을 분리하였다. 검을 진공 건조시킨 다음, 헵탄(200 mL)으로 세척하였다. 잔류물을 DCM(450 mL)과 1.2 M NaHCO<sub>3</sub>(135 mL) 사이에 분배하였다. 수층을 DCM(2 x 225 mL)로 추출하였다. 합한 DCM 추출물을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하여 (3S)-모르폴린-3-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트(5.83 g, 93%)를 베이지색 고형분으로서 얻었다.

[0415] 분석용 HPLC: 순도 99.5% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.86 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.82 min), ES<sup>+</sup>: 324.7 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 이론치 323.1645, 실측치 323.1652.

[0416] 실시예 28

[0417] (3R)-모르폴린-3-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트



[0418]

[0419] NaH(오일 중의 60%, 헥산으로 미리 세척함; 1.38 g, 34.5 mmol)를 질소 하에 무수 THF(50 mL)에 현탁시키고, 반응 혼합물을 교반하면서 -5°C로 냉각시켰으며, THF(50 mL) 중의 (R)-3-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(2.50 g, 11.5 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 0 내지 3°C에서 교반하였다. 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실산 4-니트로페닐 에스테르(중간체 6; 5.01 g, 14.5 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 빙욕으로 냉각시키고, 10% NaHCO<sub>3</sub> 수용액(11 mL)을 가하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 EtOAc(350 mL)와 10% NaHCO<sub>3</sub> 수용액(100 mL)/물(200 mL) 사이에 분배하였다. EtOAc 층을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상 실리카, 70 g Isolute-Si 컬럼, DCM 중의 1-5% MeOH)에 의해 정제하였다. 잔류물을 DCM에 용해시키고, 진공 증발시켰으며, 1회 반복한 후, 진공 건조시켜서 (3R)-3-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르보닐옥시메틸]모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(2.80 g)를 담황색 검으로서 얻었다.

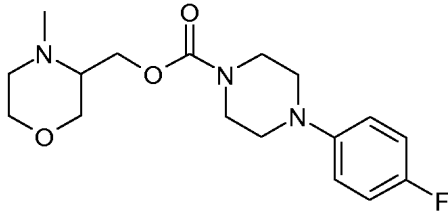
[0420] 이 절차를 (R)-3-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(2.50 g, 11.5 mmol)의 추가 배치에 대하여 반복하였다. 두 배치로부터 불순 분획의 재정제 후에, 8.17 g(83.9%)의 (3R)-3-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르보닐옥시메틸]모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 얻었다.

[0421] (3R)-3-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르보닐옥시메틸]모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(5.07 g, 12.0 mmol)를 실온에서 무수 디옥산(35 mL) 중에서 교반하고, 디옥산 중의 HCl(4 M; 15 mL, 60 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 24 시간 동안 실온에서 교반하였다. 디옥산 중의 HCl(4 M; 10 mL, 40 mmol)의 추가 분량을 가하고, 밤새도록 교반하였다. 디옥산을 경사분리하고, 잔류 검을 디옥산(x 3)과 Et<sub>2</sub>O(x 2)로 세척하였다. 잔류물을 DCM(300 mL)과 1.2 M NaHCO<sub>3</sub> 사이에 분배하였다. 수층을 DCM(2 x 200 mL)으로 추출하였다. 합한 DCM 추출물을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 DCM에 용해시키고, 진공 건조시켜서 (3R)-모르폴린-3-일메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트(3.87 g, 정량)를 미백색 고형분으로서 얻었다.

[0422] 분석용 HPLC: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.87 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.82 min), ES<sup>+</sup>: 324.7 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 이론치 323.1645, 실측치 323.1657.

[0423] 실시예 29

[0424] (4-메틸모르폴린-3-일)메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트



[0425]

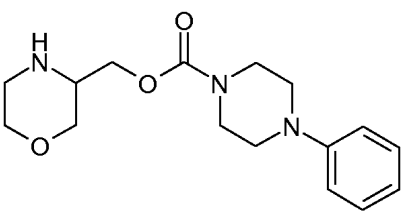
[0426] LiAlH<sub>4</sub>(4.2 g, 110 mmol)를 질소 하에 무수 THF(60 mL)에 현탁시키고, 교반하면서 -10 °C로 냉각시켰으며, THF(50 mL) 중의 3-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(중간체 7; 4.1 g, 18.4 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 20 분 동안 0°C에서 교반하고, 3 시간 동안 환류 가열한 다음, 실온에서 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 -10°C로 냉각시키고, THF 중의 10% 물을 적가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 THF(50 mL)로 희석하고, 1 시간 동안 실온에서 교반하였으며, 여과하고, 여액을 진공 농축시켰다. 잔류물을 DCM에 용해시키고, 건조시켰으며(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하여 (4-메틸모르폴린-3-일)메탄올(2.05 g, 85%)을 무색 액체로서 얻었다.

[0427] NaH(오일 중의 60%, 헥산으로 미리 세척함; 0.91 g, 22.9 mmol)를 질소 하에 무수 THF(25 mL)에 현탁시키고, 0 °C로 교반하면서 냉각하였다. THF(25 mL) 중의 (4-메틸모르폴린-3-일)메탄올(1.00 g, 2.62 mmol)의 용액을 적가하였다. 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실산 4-니트로페닐 에스테르(중간체 6; 3.16 g, 9.15 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. NaHCO<sub>3</sub>의 포화 수용액(10 mL)을 가하고, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 수상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(3 x 100 mL)으로 세척하고, 건조시켰으며(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 DCM 중의 1% MeOH로 용출시키면서 플래쉬 순상 컬럼 크로마토그래피(Apollo 실리카, 40-63 μm, 60A)에 의해 정제하여 (4-메틸모르폴린-3-일)메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트(2.15 g, 83%)를 백색 고형분으로서 얻었다.

[0428] 분석용 HPLC: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.99 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 4.38 min), ES<sup>+</sup>: 338.0 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 이론치 337.1802, 실측치 337.1811.

[0429] 실시예 30

[0430] 모르폴린-3-일메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트



[0431]

[0432] NaH(오일 중의 60%, 헥산으로 미리 세척함; 1.23 g, 30.1 mmol)를 질소 하에 무수 THF(50 mL)에 현탁시키고, 0 °C로 교반하면서 냉각하였다. THF(50 mL) 중의 3-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(중간체 7; 2.23 g, 10.3 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 20 분 동안 0°C에서 교반하였다. 4-니트로페닐 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트(중간체 2; 4.03 g, 12.3 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(10 mL)을 가하고, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 수상을 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(3 x 100 mL)으로 세척하고, 건조시켰으며(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 DCM 중의 1% MeOH를 사용하여 플래쉬 순상 크로마토그래피(Apollo 실리카, 40-63 μm, 60A)에 의해 더 정제하여 3-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르보닐옥시메틸]모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(3.35 g, 80%)를 얻었다.

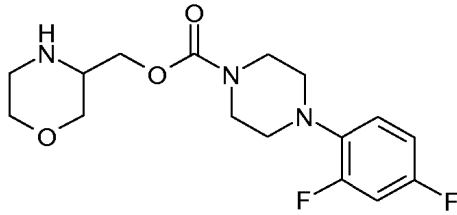
[0433] 3-(4-페닐피페라진-1-카르보닐옥시메틸)모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(3.31 g, 8.16 mmol)를 0°C DCM(30 mL) 중에서 교반하였다. DCM(24 mL)에 용해시킨 TFA(6 mL)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새

도록 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 DCM(30 mL)과 수성 NaHCO<sub>3</sub>(30 mL 중 5 g) 사이에 분배하였다. 수층을 DCM(3 x 30 mL)으로 추출하고, 건조시켰으며(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하여 모르폴린-3-일메틸 4-페닐피페라진-1-카르복실레이트(2.55 g, 정량)를 백색 고형분으로서 얻었다.

[0434] 분석용 HPLC: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.60 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.97 min), ES<sup>+</sup>: 306.0 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 이론치305.1739, 실측치 305.1741.

[0435] 실시예 31

[0436] 모르폴린-3-일메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트



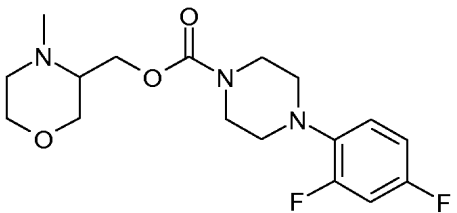
[0437] THF(5 mL) 중의 3-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(중간체 7; 250 mg, 0.76 mmol)를 0 °C 무수 THF(5 mL) 중의 NaH(오일 중의 60% 분산액, 헥산으로 미리 세척함; 138 mg, 3.45 mmol)의 현탁액에 적가하고, 질소 하에 35 분 동안 교반하였다. 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실산 4-니트로페닐 에스테르(중간체 12; 501 mg, 1.38 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C 에서 수성 NaHCO<sub>3</sub>(0.5 mL)를 첨가하여 켄칭하고, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(20 mL)와 EtOAc(20 mL) 사이에 현탁시켰다. 수상을 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 수성 NaHCO<sub>3</sub>(20 mL)으로 세척하고, 건조시켰으며(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상, Apollo 실리카, DCM 중의 1% MeOH)에 의해 정제하고, 용매를 진공 제거하여 3-[4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르보닐옥시메틸]모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(170 mg, 34%)를 얻었다.

[0439] 0 °C DCM(5 mL) 중의3-[4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르보닐옥시메틸]모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(170 mg, 0.39 mmol)에 TFA(5 mL DCM 중의 1 mL)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새도록 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(10 mL)와 DCM(10 mL) 사이에 현탁시켰다. 수상을 DCM(2 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하여 모르폴린-3-일메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트(104 mg, 79%)를 무색 고형분으로서 얻었다.

[0440] 분석용 HPLC: 순도 98.7% (시스템 B, R<sub>T</sub> = 8.29 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 B, R<sub>T</sub> = 8.09 min), ES<sup>+</sup>: 342.6 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 이론치341.1551, 실측치 341.1561.

[0441] 실시예 32

[0442] (4-메틸모르폴린-3-일)메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트



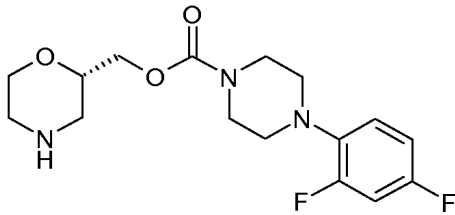
[0443] THF(7.5 mL) 중의 (4-메틸모르폴린-3-일)메탄올(387 mg, 2.95 mmol)을 0 °C 무수 THF(7.5 mL) 중의 NaH(오일 중의 60% 분산액, 헥산으로 미리 세척함; 354 mg, 8.85 mmol)의 현탁액에 적가하고, 질소 하에 40 분 동안 교반하였다. 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실산 4-니트로페닐 에스테르(중간체 12; 1.28 g, 3.54 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 수성 NaHCO<sub>3</sub>(0.5 mL)를 첨가하여

켄칭하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음 진공 제거하였다. 잔류물을 물과 EtOAc 사이에 현탁시켰다. 수상을 EtOAc(x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 수성 NaHCO<sub>3</sub>(20 mL)으로 세척하고, 건조시켰으며(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상, Apollo 실리카, DCM 중의 1% MeOH)에 의해 정제하고, 용매를 진공 제거하여 (4-메틸모르폴린-3-일)메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트(197 mg, 19%)를 무색 유분으로서 얻었다.

[0445] 분석용 HPLC: 순도 99.3% (시스템 B, R<sub>T</sub> = 8.45 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 4.61 min), ES<sup>+</sup>: 356.5 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 이론치355.1707, 실측치 355.1724.

[0446] 실시예 33

[0447] (2S)-모르폴린-2-일메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트



[0448]

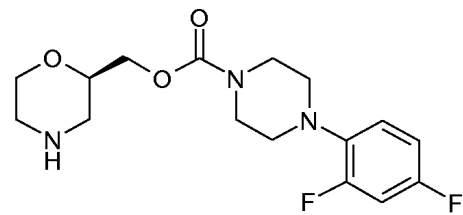
[0449] (S)-2-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(중간체 8; 100 mg, 0.46 mmol)를 무수 THF(2 mL) 중의 NaH(오일 중의 60% 분산액, 55.0 mg, 1.38 mmol)의 현탁액에 가하고, 질소 하에 30 분 동안 교반하였다. 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실산 4-니트로페닐 에스테르(중간체 12; 191 mg, 0.55 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트에 통과시켜 여과하고, 고형분을 THF(10 mL)로 세척하였다. 여액을 합하고, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상 실리카, 5 g Isolute-Si 컬럼, 구배 핵산 중의 10%-50% EtOAc)에 의해 정제하여 (2S)-[4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르보닐옥시메틸]모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(210 mg, 정량)를 유분으로서 얻었다.

[0450] (2S)-[4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르보닐옥시메틸]모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(205 mg, 0.46 mmol)를 DCM(2 mL)에 용해시키고, TFA(3 mL, DCM 중의 10%)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 용매를 진공 제거하였다. 헵탄을 가한 다음, 용매를 진공 제거하였다. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(500 mg, 3.6 mmol)을 DCM(2 mL) 중의 잔류물의 용액에 가하고, 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 건조시켰으며(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상, 5 g, Isolute-Si, 핵산 중의 EtOAc(1:1), 이어서 EtOAc 중의 1-10% MeOH)에 의해 정제하였다. 잔류물을 진공 건조시켜서 (2S)-모르폴린-2-일메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트(104 mg, 69%)를 백색 고형분으로서 얻었다.

[0451] 분석용 HPLC: 순도 99.8% (시스템 B, R<sub>T</sub> = 8.40 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 B, R<sub>T</sub> = 8.15 min), ES<sup>+</sup>: 342.6 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 이론치341.1551, 실측치 341.1559.

[0452] 실시예 34

[0453] (2R)-모르폴린-2-일메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트



[0454]

[0455] (R)-2-히드록시메틸모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(중간체 9; 100 mg, 0.46 mmol)를 무수 THF(2 mL) 중의 NaH(오일 중의 60% 분산액, 55.0 mg, 1.38 mmol)의 현탁액에 가하고, 질소 하에 30 분 동안 교반하였다. 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실산 4-니트로페닐 에스테르(중간체 12; 191 mg, 0.55 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트에 통과시켜 여과하고, 고형분

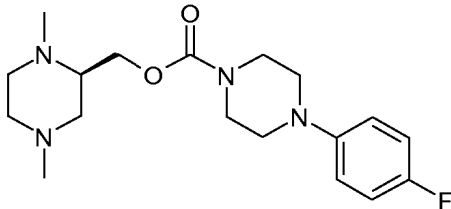
을 THF(10 mL)로 세척하였다. 여액을 합하고, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상 실리카, 5 g Isolute-Si 컬럼, 구배 헥산 중의 10%-50% EtOAc)에 의해 정제하여 (2R)-[4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르보닐옥시메틸]모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(176 mg, 86%)를 얻었다.

[0456] (2R)-[4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르보닐옥시메틸]모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르(176 mg, 0.40 mmol)를 DCM(2 mL)에 용해시키고, TFA(3 mL, DCM 중의 10%)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 용매를 진공 제거하였다. 헥탄을 가한 다음, 용매를 진공 제거하였다. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(500 mg, 3.6 mmol)을 DCM(2 mL) 중의 잔류물의 용액에 가하고, 30 분 동안 교반한 후, 물(0.3 mL)을 가하였으며, 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 건조시켰으며(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(순상, 5 g Isolute-Si 컬럼, 헥산 중의 EtOAc(1:1), 이어서 EtOAc 중의 1-10% MeOH)에 의해 정제하였다. 잔류물을 진공 건조시켜서 (2R)-모르폴린-2-일메틸 4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트(89 mg, 65%)를 백색 고형분으로서 얻었다.

[0457] 분석용 HPLC: 순도 99.8% (시스템 B, R<sub>T</sub> = 8.38 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 B, R<sub>T</sub> = 8.23 min), ES<sup>+</sup>: 342.6 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 이론치341.1551, 실측치 341.1561.

[0458] 실시예 35

[0459] [(2R)-1,4-디메틸피페라진-2-일]메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트



[0460]

[0461] NaH(오일 중의 60%, 헥산으로 미리 세척함; 0.45 g, 11.3 mmol)를 질소 하에 무수 THF(20 mL)에 현탁시키고, 반응 혼합물을 0°C로 교반하면서 냉각하였다. THF(20 mL) 중의 1,4-디메틸-(R)-2-히드록시메틸 피페라진(중간체 4; 0.50 g, 3.47 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 0°C에서 교반하였다. 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실산 4-니트로페닐 에스테르(중간체 6; 1.50 g, 4.34 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NaHCO<sub>3</sub>(40 mL)를 첨가하여 켄칭하고, THF를 진공 제거하였다. 수상을 EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5 x 100 mL)으로 세척하고, 건조시켰으며(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(LiChroprep RP-18, 40-63 μm, 460 x 26 mm(100 g), 30 mL/분, 구배 물 중의 0%-30%(75 분 경과)-100%(13 분 경과) MeOH, 1% 포름산 함유)에 의해 정제하였다. 잔류물을 DCM 중의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 사용하여 탈염하여 [(2R)-1,4-디메틸피페라진-2-일]메틸 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트(0.42 g, 35%)를 무색 검으로서 얻었다.

[0462] 분석용 HPLC: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.88 min); 분석용 LCMS: 순도 100% (시스템 A, R<sub>T</sub> = 3.58 min), ES<sup>+</sup>: 351.2 [MH]<sup>+</sup>; HRMS C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 이론치350.2118, 실측치 350.2125.

[0463] 생물학적 방법

[0464] 사람 비만의 동물 모델(식이성 비만 래트)

[0465] 비만의 설치류 모델은 사람의 비만 상태의 개시 및 유지에 기여하는 근본적인 인자를 연구하기 위한 가치있는 도구이다. 설치류의 식사 유도 비만(diet-induced obesity; DIO) 모델이 이러한 과제에 특히 적합한데, 그 이유는 DIO 래트가 사람 비만과 다수의 특성을 공유하고 있기 때문이다.

[0466] 이는 다유전자성 유전, 인슐린 저항성, 고렙틴혈증, 성장 호르몬 분비 저하, 지방에 비하여 탄수화물을 우선적으로 산화시키는 성향, 그리고 칼로리 제한시 대사율을 감소시켜서 제한 후 체중 증가를 초래하는 능력을 포함한다. 고 에너지 식사를 공급한 이계 교배 래트에게서, 약 절반은 DIO가 발생한 반면에, 나머지는 나머지는 비만에 저항하고, 사료(chow)가 공급된 대조군보다 체중이 더 증가하지 않았다(식사 저항, DR). 식사 유도 비만

(DIO)의 모델은 에너지 항상성의 조절에 관하여 특별한 관심을 끌고 있다. 지방, 당 및 에너지 함량이 적당히 높은 식사를 공급할 때(HE식), 래트의 대략 절반은 다른 것들보다 실질적으로 체중이 더 늘 것이다(DIO 대 DR).

[0467] DIO가 발생하기 쉽게 한 래트는 저 에너지(사료; chow) 식사가 공급된 래트에 비해서 대체로 체중이 증가할 것이며, HE식을 급식하지 않는 한 비만이 되지 않는 것이다. 그러나, DIO 및 DR 표현형이 HE식에 대하여 확립되면, 동물을 일반 사료식으로 전환시켜도, 결과적으로 생긴 체중 증가와 체조성 변화는 지속된다. DIO 및 DR 표현형의 발생 및 영구화 동안 일어나는 체중 및 체조성 변화는 이러한 조절의 바탕이 될 수 있는 뇌 기능의 몇 가지 변경과 연관된다.

[0468] *DIO 프로토콜*

[0469] 문헌(P. S. *et al.* (Diabetes (1997) 46:1782-1785)에 기재되어 있는 바와 같은 식사 유도 비만 프로토콜은 비만 성향 동물의 선택이 뒤따른다.

[0470] 위스타 수컷 래트(개량 식사 조절의 개시시 ~200-250 g)는 8 내지 10 주 동안 고탄수화물(HE)식을 받았다. 식사의 조성은 33%(w/v) 분말 사료(RM1), 33%(w/v) 연유(Nestle), 7%(w/v) 정제당(Tate & Lyle) 및 27%(w/v) 물이다. 체중을 기록하고, 8 주 후, 체중에 따라 동물들을 2 군으로 분리한다. 동물의 임의의 이계 교배중(설치류, 영장류)에서와 같이, 집단은 자연적으로 두 군, 즉 비만이 되기 쉬운 개체(체중이 더 증가함) 또는 비만 저항 개체(체중이 덜 증가함)로 분리될 것이다. 비만 동물은 6 주 후 체중이 60 g 더 나간다. 비만 성향 동물은 체중과 화학식 I의 화합물의 음식 섭취에 대한 효과에 대해서 연구를 계속 수행한다. 도 1은 매우 구미에 맞는 식사(고 탄수화물)로 급식된 동물 간의 체중 분리의 예를 나타낸다.

[0471] *체중에 대한 화합물의 효과에 관한 생체내 실험*

[0472] 비만 성향의 동물은 화학식 I의 화합물로 처치하고, 그 체중에 대한 효과를 측정한다. 화합물을 1일 1회 10 mg/kg을 경구 투여하는데, 투약 부피는 1 mL/kg이거나, 또는 비교를 위하여 등량의 비히클 투여량(염수)을 투여한다. 투약은 오전(09:00) 및 오후(16:00)에 투여하며, 체중은 투약 전 아침에 측정한다. 통상적으로 군 당 8 마리의 동물이 있다. 도 2 내지 4는 각각 실시예 7, 20 및 30에 대한 DIO 래트의 4 일 연구에서 관찰되는 누적 체중 변화율(%)을 나타낸다.

[0473] *비재조합 시스템에서의 렙틴 분석*

[0474] 렙틴이 매우 현저한 STAT3 인산화를 이끌어낸다는, 재조합 시스템(예컨대, ObRb 트랜스팩션된 HEK293 세포)에서 잘 특성화되었다 하더라도, 이 시스템은 렙틴 수용체에 대한 테스트 화합물의 활성의 정확한 측정을 제공하는 데 종종 실패하였다. 수용체의 과발현(뿐만 아니라 상이한 약물이 수용체와의 렙틴 연관에 의해 유발되는 신호 전달 경로의 상이한 부분에 작용할 가능성)은 대부분의 경우에서 테스트되는 약물의 활성 부재를 초래하는 것으로 보인다.

[0475] 비재조합 시스템 내 렙틴 수용체 발현은 종종 변동적이며, 신호 안정성이 실험 내에서 유지되는 시스템을 확인하는 데 주의를 기울여야 한다. 그러한 시스템을 사용하여, 렙틴 수용체 길항물질 모사체를, 그 작용 대 렙틴(하기 참조)을 평가함으로써 확인할 수 있다.

[0476] 렙틴은 주로 지방 세포에서 생성되지만, 사람에게서는 또한 렙틴을 암호화하는 mRNA가 태반에 존재한다. 여기서, 렙틴은 미세혈관 구조에서 중요한 증식 역할을 담당할 수도 있다. 천연 세포주에서 이 가설이 사용될 가능성을 평가하였다.

[0477] *JEG-3 프로토콜*

[0478] JEG-3 세포(융모막 암종 세포주)에서, 렙틴은 3 배까지 증식을 자극할 수 있다(Biol. Reprod. (2007) 76: 203-10). 또한, 렙틴은 JEG-3 세포 내에서 [<sup>3</sup>H]-티미딘 혼입의 농도 의존적 증가를 유발한다(도 5, 100 nM에서 최대 효과(EC<sub>50</sub> = 2.1 nM)). 세포에 혼입된 방사능은 그 증식 활성의 지표이고, 액체 신틸레이션 베타 계수기를 사용하여 분당 계수(CPM) 단위로 측정한다.

[0479] 이 발견은 화합물이 세포 증식에 대한 렙틴 효과를 재생할 수 있거나(렙틴 작동물질 모사체)(즉, 소정의 화합물이 세포에 의해 혼입된 [<sup>3</sup>H]-티미딘 증가를 유발함) 또는 [<sup>3</sup>H]-티미딘 혼입의 렙틴 매개 증가를 방지함으로써 렙틴의 효과를 억제할 수 있는 지(길항 효과)를 테스트하는 데 적용할 수 있다.

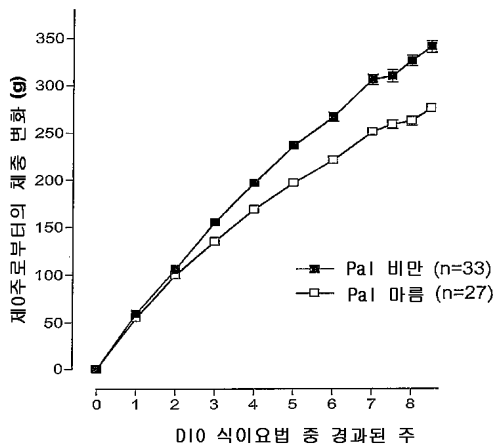
[0480] 이 접근법은 비재조합 시스템을 사용하는 이점을 가지며, 합당한 재현 가능성과 강건함을 가진다.

[0481] 뇌 투과율 측정

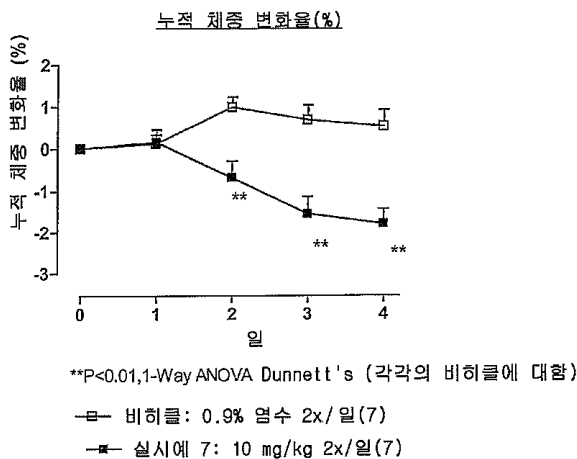
[0482] 테스트종(설치류)에게 조사 대상의 기질의 볼루스 투약을, 통상적으로 정맥내(IV) 또는 경구(PO) 경로를 통하여 제공하였다. 적절한 시점에서, 혈액 샘플을 취하고, 생성된 혈장을 추출하며, 기질 농도 및, 필요에 따라서 대사물 농도에 대해서 분석한다. 유사한 시점에서, 다른 군의 동물을 희생하고, 뇌를 단리하며, 뇌 표면을 세정한다. 그 다음, 뇌 샘플을 균질화하고, 추출하여 기질 농도 및, 필요에 따라서 대사물 농도에 대해서 분석한다. 대안으로, 미세투석 프로브를 테스트종의 하나 이상의 뇌 영역에 이식하고, 샘플을 후속 분석에 적절한 시점에서 수집한다. 이 분석은 세포외 기질 농도만을 측정하는 이점을 가진다. 그 다음, 혈장 및 뇌 농도를 비교하고, 개별 시점에서의 평균 농도 비교 또는 농도-시간 곡선의 곡선하 면적(AUC)의 계산에 의해 비율을 산출한다.

도면

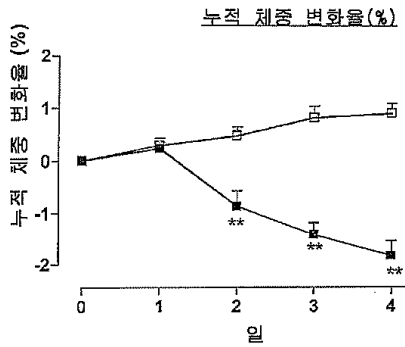
도면1



도면2



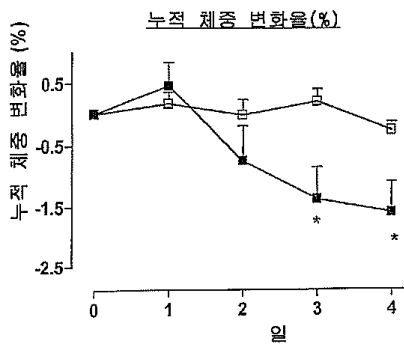
도면3



\*P<0.05,\*\*p<0.01,1-Way ANOVA Dunnett's (각각의 비히클에 대함)

□ 비히클: 0.9% 염수 2x/일(8)  
 ■ 실시에 20: 10 mg/kg 2x/일(8)

도면4



\*P<0.05,\*\*P<0.01, 1-way ANOVA Dunnett's (각각의 비히클에 대함)

□ 비히클: 0.9% 염수 2x/일(7)  
 ■ 실시에 30: 10 mg/kg 2x/일(7)

도면5

