

**(19)대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(51) 。 Int. Cl.<sup>7</sup>  
C07D 211/32

(11) 공개번호 10-2004-0027870  
(43) 공개일자 2004년04월01일

|               |                   |             |                |
|---------------|-------------------|-------------|----------------|
| (21) 출원번호     | 10-2004-7000087   |             |                |
| (22) 출원일자     | 2004년01월05일       |             |                |
| 번역문 제출일자      | 2004년01월05일       |             |                |
| (86) 국제출원번호   | PCT/US2002/021063 | (87) 국제공개번호 | WO 2003/004027 |
| (86) 국제출원출원일자 | 2002년07월03일       | (87) 국제공개일자 | 2003년01월16일    |

|            |            |             |        |
|------------|------------|-------------|--------|
| (30) 우선권주장 | 09/899,794 | 2001년07월05일 | 미국(US) |
|            | 10/042,582 | 2002년01월09일 | 미국(US) |

(71) 출원인                    시넵틱 파마세틱칼 코포레이션  
                                  미국, 뉴저지 07652, 파라머스, 215 컬리지 로드

(72) 발명자                    마자바디 모하매드 알  
                                  미국 07450 뉴저지주 리지우드 우드랜드 애브뉴 153

                                  웨트젤 존  
                                  미국 07410 뉴저지주 페어론 모릇 애브뉴 23-17

                                  텔레온 존 이  
                                  미국 07047 뉴저지주 노스 베겐 블러바드 이스트 7427 아파 트먼트 5

                                  장유  
                                  미국 07307 뉴저지주 저지 시티 맨해튼 애브뉴 179 아파트먼트 7비

                                  루 카이  
                                  미국 07407 뉴저지주 엘름우드 파크 클렌우드 애비뉴 67에이

(74) 대리인                    특허법인코리아나

심사청구 : 없음

**(54) MCH 선택적인 안타고니스트로서의 치환 아닐린 피페리딘**

**요약**

본 발명은 멜라닌 농축 호르몬-1 (MCH1) 수용체에 대해 선택적 안타고니스트인 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 의약 조성물을 제공한다. 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 배합하여 수득한 의약 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 및 제약학적 허용가능한 담체를 포함하는 의약 조성물의 제조 방법을 제공한다.

**명세서**

본 출원은 2002년 1월 9일 출원된 미국출원 일련번호 제 10/042,582 호 및 2001년 7월 5일 출원된 미국출원 일련번호 제 09/899,794 호의 일부 계속 출원으로, 상기 두 출원 모두의 내용은 본 출원에 참고로서 본 명세서에 반

영된다.

## 배경기술

본 출원을 통하여, 여러 간행물들이 괄호로 저자 및 연도에 의해 참고된다. 이들 참고문헌들의 완전한 인용은, 서열목록 및 특허청구범위 바로 직전의 본 명세서 끝부분에서 찾을 수 있을 것이다. 그 전체로 이들 간행물의 개시는, 본 발명이 속하는 기술 수준을 보다 완전히 설명하기 위하여 본 출원에 참고로서 포함된다. 멜라닌 농축 호르몬 (MCH)은 본래 연어과 어류 (경골 어류)로부터 분리된 환형 펩티드이다 (Kawauchi 등, 1983). 어류에서 17 개 아미노산 펩티드는 멜라닌색소포 내에서 멜라닌의 응집을 일으키고,  $\alpha$ -MSH 의 기능적 안타고니스트로서 작용하여 ACTH 의 방출을 저해한다. 포유류 MCH (19 개 아미노산)는 래트, 마우스 및 인간 사이에서 높게 보존되어, 100 % 아미노산 동일성을 나타내지만, 이의 생리학적 역할은 명확하지 않다. MCH 는 섭식, 수분 균형, 에너지 대사, 일반 각성/주의력 상태, 기억 및 인지 기능, 및 정신 장애를 포함하는 각종 절차에 참여 하는 것으로 보고되었다 (Baker, 1991; Baker, 1994; Nahon, 1994; Knigge 등, 1996 참조). 섭식 또는 체중 조절에서의 이의 역할은 최근 *Nature* 지의 간행물 (Qu 등, 1996)에 의해 뒷받침되며, 이는 *ob/+* 마우스들에 비해 *ob/ob* 마우스들의 시상하부에서 MCH 가 과잉발현되며, 금식이 비만 및 정상 마우스들 모두에서 금식 동안 MCH mRNA 를 더욱 증가시켰다는 것을 설명하고 있다. MCH 는 외측 뇌실 내로 주입되는 경우, 정상 래트들에서도 섭식을 자극하였다 (Rossi 등, 1997). MCH 는 또한  $\alpha$ -MSH 의 행동 효과를 기능적으로 길항하는 것으로 보고되었으며, (Miller 등, 1993; Gonzalez 등, 1996; Sanchez 등, 1997); 또한, 스트레스가 MCH 전구체인 preproMCH (ppMCH) mRNA 수준을 감소시키는 한편, POMC mRNA 수준은 증가시킨 것으로 나타났다 (Presse 등, 1992). 따라서, MCH 는, 섭식 및 성적 활동의 조절 뿐만 아니라, 스트레스에 대한 반응에 관련된 축적성 신경펩티드로서의 역할을 할 것이다 (Baker, 1991; Knigge 등, 1996).

MCH 의 생물학적 효과는 특정 수용체에 의해 매개되는 것으로 생각되지만, MCH 에 대한 결합 부위들은 잘 설명되지 않았다. 삼중수소 리간드 ( $[^3\text{H}]$ -MCH)는 뇌 막에 대해 특이적 결합을 나타내지만 포화 분석에는 이용할 수 없어서, 친화성이나  $B_{\text{max}}$  중 어느 것도 결정할 수 없다는 것이 보고되었다 (Drozd and Eberle, 1995). 13 위치에서 티로신의 방사성 요오드화는 생물학적 활성이 극적으로 감소된 리간드를 초래한다 (Drozd and Eberle, 1995 참조). 반면, MCH 유사체 [ $\text{Phe}^{13}$ ,  $\text{Tyr}^{19}$ ]-MCH 의 방사성 요오드화는 성공적이었으며 (Drozd 등, 1995); 상기 리간드는 생물학적 활성을 보유하였으며, 마우스 흑색종 (B16-F1, G4F, 및 G4F-7), PC12, 및 Cos 세포들을 포함하는 각종 세포계에 특이적 결합을 나타내었다. G4F-7 세포에서,  $K_p = 0.118 \text{ nM}$  이고,  $B_{\text{max}}$  는  $\sim 1100$  위치/세포 였다. 중요하게는, 상기 결합은  $\alpha$ -MSH 에 의해 저해되지 않지만, 래트 ANF 에 의해 약하게 저해되었다 ( $K_i = 116 \text{ nM}$  에 대해, 천연 MCH 에 대해  $12 \text{ nM}$ ) (Drozd 등, 1995). 보다 최근에는 특정 MCH 결합이 형질변형된 각질세포 (Burgaud 등, 1997) 및 흑색종 세포 (Drozd 등, 1998) 에서 보고되었으며, 여기에서 광가교결합 연구는 수용체가 45~50 k달톤의 겔보기 분자량을 갖는 막 단백질이며, 수용체의 GPCR 상과 (superfamily)의 분자량 범위와 양립성이라는 것을 제안하고 있다. 이 리간드를 사용한 MCH 수용체 국소화의 방사성 자기방사법적 (radioautoradiographic) 연구는 아직까지 보고되어 있지 않다.

MCH 펩티드의 국소화 및 생물학적 활성은 MCH 수용체 활성의 조정이 다수의 치료적 적용에 사용가능할 것이라는 것을 암시한다. 섭식에서 MCH 의 역할은 그의 잠재적인 임상적 사용에 의해 가장 잘 특징지어진다. MCH 는, 갈증 및 배고픔의 조절에 관련된 뇌 영역인 외측 시상하부에서 발현된다 (Grillon 등, 1997); 최근, 강한 오렉신생성제인 오렉신 (orexin) A 및 B 는 외측 시상하부에서 MCH 와 매우 유사하게 국소화되는 것으로 나타났다 (Sakurai 등, 1998). 이 뇌 영역에서의 MCH mRNA 수준은 24 시간의 결식 후 래트에서 증가되었다 (Herve and Fellman, 1997); 인슐린 주입 후, MCH 면역반응성 페리케리아 (perikarya) 및 섬유 의 과다 (abundance) 및 염색 강도에서의 현저한 증가가, MCH mRNA 수준에서의 현저한 증가와 함께 관찰되었다 (Bahjaoui-Bouhaddi 등, 1994). 래트에서 섭식을 자극하는 MCH 의 능력은 MCH mRNA 수준이 비만 *ob/ob* 마우스들 (Qu 등, 1996)의 시상하부에서는 상향조절되고, 렙틴으로 처리된 래트의 시상하부에서는 감소되며, 렙틴처리된 래트의 음식 섭취 및 체중 증가도 감소된다는 관찰과 일치한다 (Sahu, 1998). MCH 는 식품 섭취 및 HPA (시상하부 뇌하수체/부신 축 (adrenal axis))내에서의 호르몬 분비에 대한 멜라노코르티계의 효과의 기능적 안타고니스트로서 작용하는 것으로 보인다 (Ludwig 등, 1998). 이러한 데이터는 함께 에너지 균형 및 스트레스에 대한 반응의 조절에서의 내생 MCH 의 역할을 제안하며, 비만 및 스트레스 관련 장애의 치료에의 사용을 위한, MCH 수용체에 작용하는 특정 화합물의 개발에 대한 이론적 근거를 제공한다.

현재까지 연구된 모든 종 들에서, 대부분의 MCH 세포군의 뉴런들은 이들이 위치한 외측 시상하부 및 시상밑부의 그들의 영역에서 다소 일정한 위치를 차지하며, 소위 '추체외로 (extrapyramidal)' 운동 회로의 부분의 일부일 수 있다. 이들은 실질적으로, 시상 및 대뇌 피질과 관련된 선조체성 - (striato) 및 담창구원심성 (pallidofugal) 경로, 시상하부 영역, 및 시상밑부 핵, 흑색질, 및 중간뇌 중심에 상호 (reciprocal) 연결부를 포함한다 (Bittencourt 등, 1992). 이들의 위치에서, MCH 세포군은 적절한 협조된 운동 활성으로 시상하부성 감정 작용 (visceral activity)를 발현하기 위한 가교 또는 메카니즘을 제공할 것이다. 임상적으로, 운동 장애, 예컨대 추체외로 회로가 관련된 것으로 알려진 파킨슨씨 병 및 헌팅턴 무도병으로의 상기 MCH 계의 연루를 고려하는 것은 일정 가치가 있을 것이다.

인간 유전 연관 연구는 진정한 hMCH 좌위를 염색체 12 에 (12q23~24), 그리고 변형 hMCH 좌위를 염색체 5 에 (5q12~13) 위치시켰다 (Pedutour 등, 1994). 12q23~24 좌위는 보통염색체 우성 소뇌조화운동불능 II 형 (SCA2)이 매핑된 (mapped) 좌위와 일치된다 (Auburger 등, 1992; Twells 등, 1992). 이 질병은 감람핵-뇌교-소뇌 위축증 (olivopontocerebellar atrophy)을 포함하는 신경퇴행성 질환을 포함한다. 또한, 다리에르 병 (Darier's disease)에 대한 유전자는 12q23~24 좌위로 매핑되었다 (Craddock 등, 1993). 다리에르 병은 비정상 I 각질세포 부착 및 일부 과들에서는 정신병에 의해 특징된다. 래트 및 인간 뇌에서 MCH 신경계의 기능성 및 신경해부학적 패턴 면에서, MCH 유전자는 SCA2 또는 다리에르 병에 대한 좋은 후보자임을 나타낼 수 있다. 흥미롭게도, 높은 사회적 충격이 갖는 질병들이 이 좌위에서 매핑되었다. 실제로, 만성 또는 급성 형의 척추 근육 위축의 원인인되는 유전자는, 유전적 연관 분석을 사용하여 염색체 5q12~13 에 할당되었다 (Melki 등, 1990; Westbook 등, 1992). 또한, 독립적인 계열의 증거 주요 정신분열증의 염색체 5q11.2~13.3 으로의 할당을 뒷받침한다 (Sherrington 등, 1988; Bassett 등, 1988; Gilliam 등, 1989). 상기 연구는 MCH 가 신경퇴행성 질병 및 감정 장애에 어떤 역할을 할 수 있다는 것을 제안한다.

기타 생물학적 계에서의 MCH 의 관찰된 효과에 의해 MCH 관련 화합물에 대한 추가적인 치료적 적용이 제안된다. 예로서, MCH 는 수컷 및 암컷 래트에서 생 식 기능을 조절할 수 있다. MCH 전사물 및 MCH 펩티드가 성장한 래트의 고환내 배 세포 안에서 발견되며, 이는 MCH 가 줄기세포 재생 및/또는 초기 정모세포의 분화에 참여할 수 있다는 것을 암시한다 (Hervieu 등, 1996). 내측 시각교차 앞 영역 (MPOA) 또는 배내측 핵 (VMN)에 직접 주사된 MCH 는 암컷 래트에서 성적 활동을 자극시켰다 (Gonzalez 등, 1996). 난포호르몬을 부여한 난소 제거된 래트에서, MCH 는 황체형성 호르몬 (LH) 방출을 자극하는 한편, 항-MCH 항혈청은 LH 방출을 저해하였다 (Gonzalez 등, 1997). 다수의 MCH 세포체들을 함유하는 불확정 구역 (zona incerta)은, 배란전기 LH 급증에 대한 조절 위치로서 이미 동정되었다 (MacKenzie 등, 1984). MCH 는 ACTH 및 옥시토신을 포함하는 뇌하수체 호르몬의 방출에 영향을 미치는 것으로 보고되었다. MCH 유사체는 또한 간질의 치료에 유용할 수 있을 것이다. PTZ 발작 모델에서, 발작 유도 전의 MCH 주사는 래트 및 기니피그 모두에서 발작 작용을 예방하였으며, 이는 MCH 함유 뉴런이 신경 회로 잠재적인 PTZ-유도 발작에 참여할 수 있다는 것을 제안한다 (Knigge 및 Wagner, 1997). MCH 는 또한 인지적 기능의 행동성 상관에 영향을 미치는 것으로 관찰되었다. MCH 처리는 래트에서의 수동회피반응의 소실을 가속화하여 (McBride 등, 1994), MCH 수용체 안타고니스트가 기억 저장 및/또는 보유에 유리할 수 있다는 가능성을 제기한다. 고통의 조절 또는 인식에서의 MCH 의 가능한 역할은, MCH 양성 섬유에 의한 그레이수도 주위 (periaqueductal grey) (PAG)의 밀집된 신경분포에 의해 뒷받침된다. 결과적으로, MCH 는 액체 섭취의 조절에 참여할 수 있다. 의식이 있는 양에서의 MCH 의 ICV 주입은, 증가된 혈장 부피에 반응하여 이뇨촉진, 나트륨배설촉진 및 칼륨배설 촉진 변화를 생성하였다 (Parkes, 1996). 뇌의 액체 조절 구역에서의 MCH 의 존재를 보고하는 해부학적 데이터와 함께, 상기 결과는 MCH 가 포유류에서 액체 항상성의 중심 제어에 관련된 중요한 펩티드일 수 있음을 나타낸다.

MCH 에 대한 G-단백질 커플링된 수용체의 동정이 최근 발간되었다 (Chambers 등, 1999; Saito 등, 1999). 이들 군들은 MCH 를 인간의 오픈 G-단백질 커플링된 수용체 SLC-1 에 대한 내생적인 리간드로서 동정하였다 (Lakaye 등, 1998). 상기 수용체의 래트 동족체 (이제 MCH-1 으로 칭함)는 섭식 행동과 관련된 래트 뇌의 부위 (예로서, 등쪽내측 및 배내측 시상하부)에 국소화되는 것으로 보고되었다. MCH-1 및 MCH 의 섭취에 대한 영향의 관련은 MCH-1 녹아웃 (knockout) 마우스들의 표현형에 대한 최근 보고에 의해 확실하게 되었다. 두 개의 군은 독립적으로 (Marsh 등, 2002; Chen 등, 2002), 마우스들에서의 MCH-1 수용체 유전자의 표적된 붕괴 (MCH-1 녹아웃)가, 이상식욕향진증을 나타내지만 야생형의 동일배의 새끼 (littermates)에 비해 마르고 체질량이 감소된 동물을 초래하였다는 것을 나타내었다. 체질량에서의 감소는 대사의 증가에 기인한다. 각 군은 MCH-1 녹아웃 마우스들이 식이요법 유도된 비만에 저항성이며, 일정 식사를 유지한 동일배의 새끼와 유사한 체중을 일반적으로 나타낸다는 것을 증명하였다.

결과적으로, MCH-1 수용체에 대한 합성 안타고니스트 분자들이 이제 문헌에서 설명되었다. Bednarek 등 (2002)은 MCH-1 의 고친화성 펩티드 안타고니스트의 합성에 대해 보고하였다. 또한, MCH-1 의 소형 분자 안타고니스트가 Takekawa 등 (Takekawa 등, 2002)에 의해 설명되었다. 이 화합물, T-226296 은 MCH-1 수용체에 대해 높은 친화성을 나타내고 (래트 및 인간 MCH-1 에 대해 약 5~9 nM), MCH 의 뇌실 적용에 의해 유도된 식품 섭취를 저해하는 것으로 나타났다. 이들 데이터는 MCH-1 수용체 안타고니스트를 비만 치료에 사용하는 전략을 입증한다.

또한, 본 발명자들의 자체 연구에서, 본 발명자들은 인간에서의 화합물 효능의 예측에 사용되는 것으로서 잘 알려진 일부 동물 모델들에서 MCH1 안타고니스트들을 시험하였다 (Borowsky 등, 간행물; 발간되지 않은 데이터). 이들 시험은 MCH1 안타고니스트가 비뇨기 장애 뿐만 아니라, 비만, 우울증, 불안증을 치료하는데 유용하다는 것을 나타낸다.

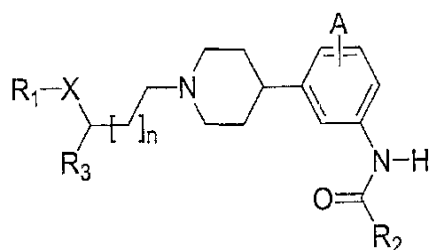
본 발명에서 사용된 것과 같은, '안타고니스트' 라는 용어는 아고니스트 존재하에 수용체에 결합하여, 수용체의 활성을 감소시키는 화합물을 의미한다. G-단백질 커플링된 수용체의 경우, 상기 수용체가 발현되는 세포 또는 조직 내에서 수용체에 커플링되는 임의의 적절한 이차 전달계를 사용하여 활성화를 측정할 수 있을 것이다. 잘 알려진 이차 전달계의, 한정적이지는 않지만, 일부 특정 예들에는 아데닐 시클라아제, 세포내 칼슘 이동화, 이온 채널 활성화, 구아닐 시클라아제, 및 이노시톨 인지질 가수분해가 있다. 반대로, '아고니스트' 라는 용어는 수용체에 결합하여, 임의의 아고니스트 부재하의 수용체의 활성에 비해 그 수용체 활성을 증가시키는 화합물을 의미한다.

본 발명의 한 구현예에서, 기타 클론된 G-단백질 커플링된 수용체에 비해, 클론된 인간 멜라닌 농축 호르몬-1 (MCH 1) 수용체에 선택적으로 결합하고, 시험관내 분석에서 측정하여 클론된 수용체의 활성화를 저해하는 신규 화합물의 합성이 개시된다. 이하에 기재된 시험관내 수용체 결합 분석은, 단일 클론된 수용체로 각각 형질감염되어 이들만을 발현하는, 각종 배양 세포계들을 사용하여 수행하였다.

또한, 본 발명의 화합물은 섭식 장애 (비만, 이상 식욕 항진 및 신경성 이상 식욕 항진), 성적/생식 장애, 우울증, 불안 증, 우울 및 불안증, 뇌출혈, 울혈 심부전증, 수면 장애와 같은 이상 증세 또는 MCH1 수용체의 길항작용이 유리할 수 있는 임의의 증세를 치료하는데도 사용할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 대상의 체질량을 감소시키는데 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 비뇨기 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

## 발명의 개요

본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물을 제공한다:



식 중,  $R_1$  은 수소, 직쇄 또는 분지된  $C_1 - C_7$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기에서 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-COR_2$ ,  $-CO_2R_2$ , 페닐, 페녹시 또는 직쇄 또는 분지된  $C_1 - C_7$  알킬로 임의치환되고;

식 중,  $R_2$  는 직쇄 또는 분지된  $C_3 - C_4$  알킬 또는 시클로프로필이고;

식 중,  $R_3$  은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기에서 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , 직쇄 또는 분지된  $C_1 - C_7$  알킬로 임의치환되고;

식 중, A 는  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-COR_3$ ,  $-CO_2R_3$ , 직쇄 또는 분지된  $C_1 - C_7$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬이고;

식 중, X 는 0 또는 NH 이고; 및

식 중, n 은 0 내지 5 의 정수이다 (0 및 5 포함).

한 구현예에서,  $R_1$  은 하나 이상의  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-COR_2$ ,  $-CO_2R_2$ , 직쇄 또는 분지된  $C_1 - C_7$  알킬로 임의치환된 아릴이고;

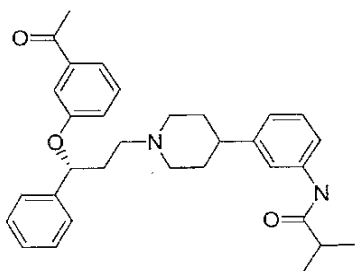
식 중,  $R_3$  은 페닐이고;

식 중, A 는 H 이고; 및

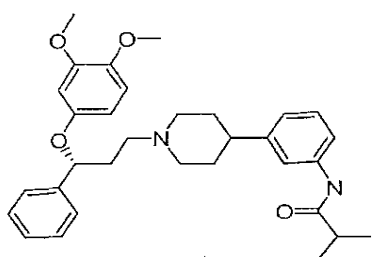
식 중, X 는 0 이다.

한 구현예에서,  $R_2$  는 이소프로필이다.

한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:



한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:

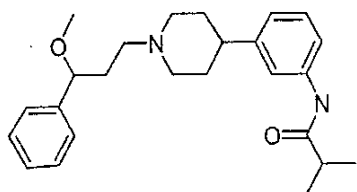


한 구현예에서,  $R_1$  은 수소, 직쇄 또는 분지된  $C_1 - C_7$  알킬이고; 및

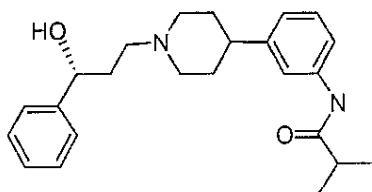
식 중,  $R_3$  은 아릴이다.

한 구현예에서,  $R_2$  는 이소프로필이고; 및 A 는 수소이다.

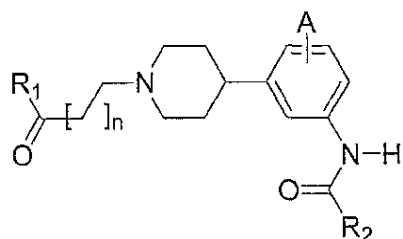
한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:



한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:



본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물도 제공한다:



식 중,  $R_1$  은 하나 이상의 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, 페녹시, 융합 시클로펜타닐, 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬로 임의치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

식 중,  $R_2$  는 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 시클로프로필이고;

식 중, A 는 -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -NO<sub>2</sub>, 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬이고; 및

식 중, n 은 1 내지 5 의 정수이다 (1 및 5 포함).

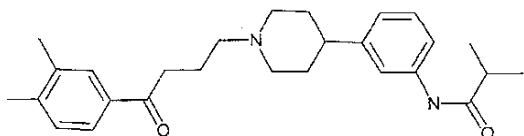
한 구현예에서,  $R_1$  은 하나 이상의 -F, -Cl, -Br, -I, 또는 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로 임의 치환된 아릴이고; 및

식 중, A 는 H 이다.

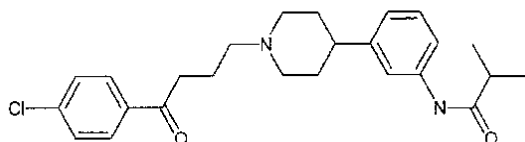
한 구현예에서,  $R_2$  는 이소프로필이고; 및

n 은 2 이다.

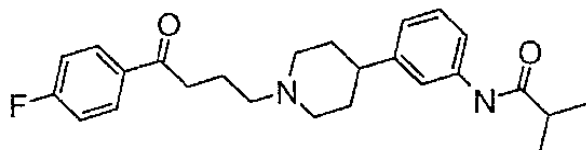
한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:



한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:



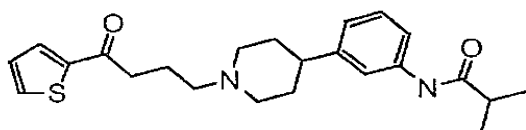
한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:



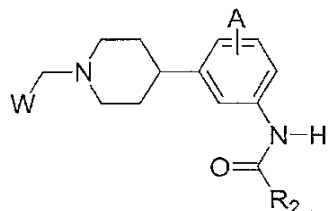
한 구현예에서,  $R_1$  은 티에닐이고; 및 식 중 A 는 H 이다.

한 구현예에서,  $R_2$  는 이소프로필이다.

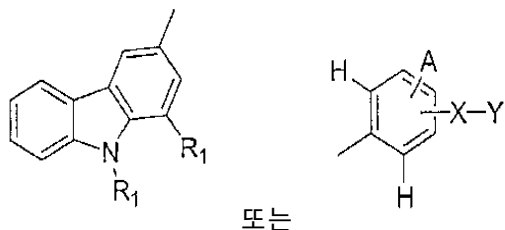
한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:



본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물을 제공한다:



식 중, W 는



또는

이고;

식 중, R<sub>1</sub> 은 각각 독립적으로, 수소, 메틸 또는 에틸이고;

식 중, R<sub>2</sub> 는 직쇄 또는 분지된 C<sub>3</sub> -C<sub>4</sub> 알킬 또는 시클로프로필이고;

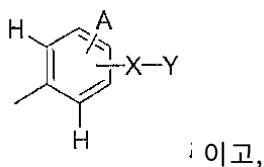
식 중, R<sub>3</sub> 은 수소, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기에서 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub> -C<sub>7</sub> 알킬로 임의치환된다.

식 중, A 는 각각 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COR<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub> -C<sub>7</sub> 알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬이고;

식 중, X는 0, NR<sub>3</sub>, CO 또는 부재일 수 있고; 및

식 중, Y 는 수소, 아릴 또는 헤테로아릴, 여기에서 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub> -C<sub>7</sub> 알킬로 임의치환된다.

한 구현예에서, W 는

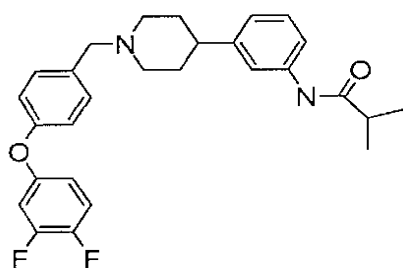


이고,

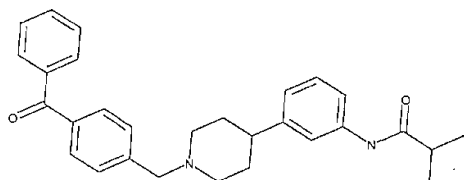
식 중, X는 0 또는 부재일 수 있다.

한 구현예에서, R<sub>2</sub> 는 이소프로필이다.

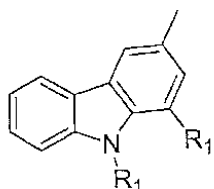
한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:



한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:



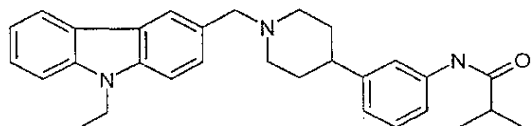
한 구현예에서, W 는



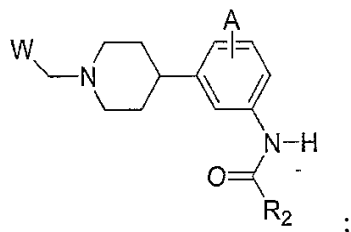
한 구현예에서, A 는 -H, -F, -Cl, -Br 이다.

한 구현예에서, R<sub>2</sub> 는 이소프로필이고; 및 A 는 수소이다.

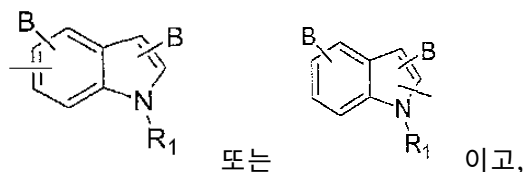
한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:



본 발명은 하기 구조의 화합물을 제공한다:



식 중, W 는



식 중, R<sub>1</sub> 은 수소, 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기에서 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 -F, -Cl, -Br, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, 페닐, 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> 알킬로 임의치환되고;

식 중, R<sub>2</sub> 는 직쇄 또는 분지된 C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> 알킬 또는 시클로프로필이고;

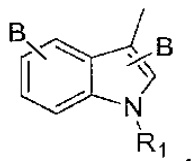
식 중, A 는 -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COR<sub>1</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> 알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬 또는 페닐이고,

식 중, B 는 각각 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COR<sub>1</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> 알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬 또는 아릴, 페녹시 또는 벤질옥시이고, 여기에서 아릴, 페녹시 또는 벤질옥시는 하나 이상의 -F, -Cl, -Br, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COR<sub>1</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, -OCH<sub>3</sub>



$3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$  또는 직쇄 또는 분지된  $C_1-C_3$  알킬로 임의치환된다.

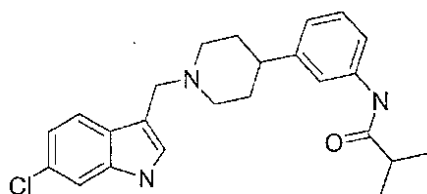
한 구현예에서, W 는 하기이다:



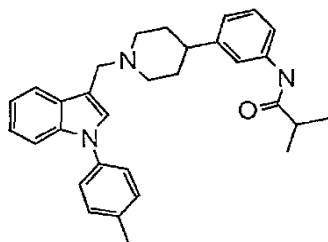
한 구현예에서,  $R_1$  은 수소 또는 하나 이상의  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , 직쇄 또는 분지된  $C_1-C_7$  알킬로 임의치환된 페닐이다.

한 구현예에서,  $R_2$  는 이소프로필이다.

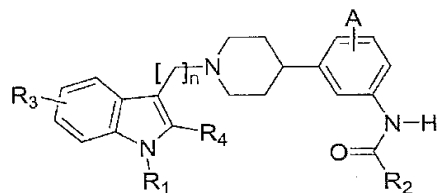
한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:



한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:



본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물을 제공한다:



식 중,  $R_1$  은 수소, 직쇄 또는 분지된  $C_1-C_7$  알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기에서 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$ , 직쇄 또는 분지된  $C_1-C_3$  알킬로 임의치환되고;

식 중,  $R_2$  는 직쇄 또는 분지된  $C_3-C_4$  알킬 또는 시클로프로필이고;

식 중,  $R_3$  은  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$  또는 직쇄 또는 분지된  $C_1-C_3$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬, 또는 인돌 부분의  $C_6$  및  $C_7$  에 융합된 페닐 고리이고;

식 중,  $R_4$  는 수소 또는 하나 이상의  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ , 직쇄 또는 분지된  $C_1-C_3$  알킬로 임의치환된 아릴이고;

식 중, A 는 -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -NO<sub>2</sub>, 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬이고; 및

식 중, n 은 2 내지 4 의 정수이다 (2 및 4 포함).

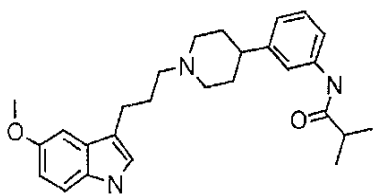
한 구현예에서, R<sub>3</sub> 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub> 또는 -OCH<sub>3</sub> 이고; 및

식 중, R<sub>4</sub> 는 수소 또는 하나 이상의 -F, -Cl 또는 -CF<sub>3</sub> 로 임의치환된 페닐이다.

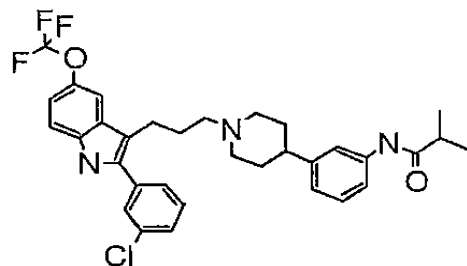
한 구현예에서, R<sub>1</sub> 은 수소 또는 하나 이상의 -F, -Cl, -Br, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> 또는 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬로 임의치환된 페닐이고;

한 구현예에서, R<sub>2</sub> 은 이소프로필이다.

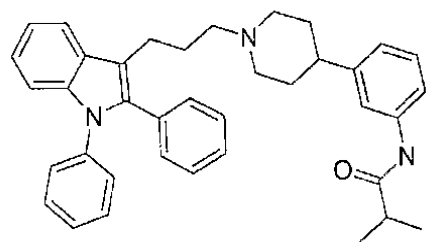
한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:



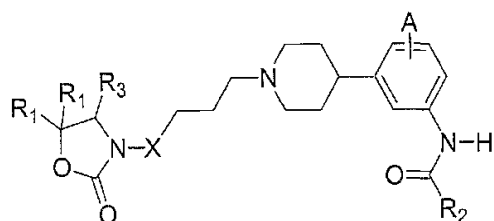
한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:



한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:



본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물을 제공한다:



식 중,  $R_1$  은 독립적으로 수소 또는  $CH_3$  이고;

식 중,  $R_2$  는 직쇄 또는 분지된  $C_1 - C_4$  알킬 또는 시클로프로필이고;

식 중,  $R_3$  은 벤질 또는 페닐이고, 여기에서 벤질 또는 페닐은 하나 이상의 -F 또는 -Cl 또는 메틸렌디옥시기로 임의 치환되고;

A 는 -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -NO<sub>2</sub>, 직쇄 또는 분지된  $C_1 - C_7$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬 이고;

식 중, X는  $(CH_2)_2$ , COCH<sub>2</sub> 또는 CONH 이고;

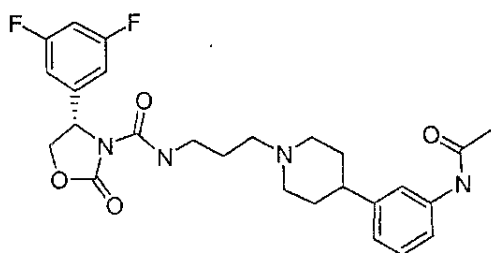
한 구현예에서,  $R_3$  은 하나 이상의 -F 로 임의치환된 페닐이고; 및

식 중, A 는 수소이다.

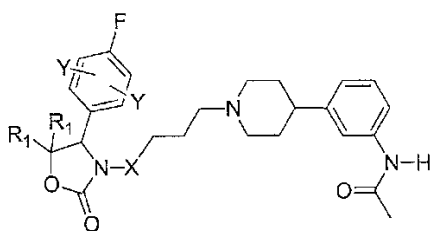
한 구현예에서, X는 CONH 이다.

한 구현예에서,  $R_2$  는 메틸이다.

한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:

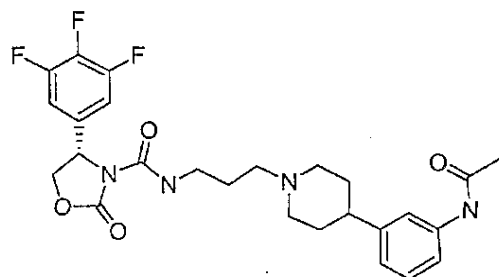


한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:

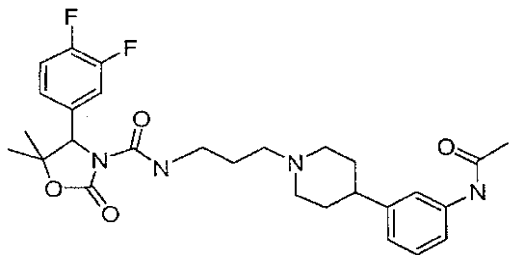


식 중 Y 는 각각 독립적으로 수소 또는 -F 이다.

한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:

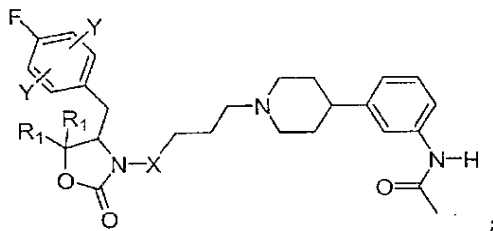


한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:



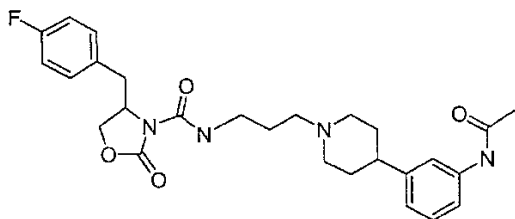
한 구현예에서,  $R_3$  은 하나 이상의 -F 또는 -Cl 또는 메틸렌디옥시기로 임의 치환된다.

한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:



식 중, Y 는 각각 독립적으로 수소 또는 -F 이다.

한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:



한 구현예에서, 본 화합물은 거울상 이성질체적으로 순수하다.

한 구현예에서, 본 화합물은 부분입체 이성질체적으로 순수하다.

한 구현예에서, 본 화합물은 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체적으로 순수하다.

본 발명은 또한 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 의약 조성물을 제공한다.

한 구현예에서, 본 화합물의 상기 양은 약 0.01 mg 내지 약 500 mg 이다.

한 구현예에서, 본 화합물의 상기 양은 약 0.1 mg 내지 약 60 mg 이다.

한 구현예에서, 본 화합물의 상기 양은 약 1 mg 내지 약 20 mg 이다.

한 구현예에서, 의약 조성물은 액체인 담체로 구성되며, 조성물은 용액이다.

한 구현예에서, 의약 조성물은 고체인 담체로 구성되며, 조성물은 정제이다.

한 구현예에서, 의약 조성물은 젤인 담체로 구성되며, 조성물은 좌약이다.

본 발명은 또한 치료적 유효량의 본 발명의 임의의 화합물과 약학적으로 허용가능한 담체를 혼합하는 것을 포함하는 의약 조성물의 제조방법을 제공한다.

본 발명은 또한 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 우울증, 불안증, 절박성 요실금, 또는 비만으로 이루어지는 군으로부터 선택된 장애를 겪는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료방법을 제공한다.

한 구현예에서, 치료적 유효량은 일일 당 약 0.03 내지 약 1000 mg 이다.

한 구현예에서, 치료적 유효량은 일일 당 약 0.30 내지 300 mg 이다.

한 구현예에서, 치료적 유효량은 일일 당 약 1.0 내지 100 mg 이다.

한 구현예에서, 장애는 우울증이다.

한 구현예에서, 장애는 불안증이다.

한 구현예에서, 장애는 비만이다.

한 구현예에서, 장애는 절박성 요실금이다.

본 발명은, 대상의 체질량을 감소시키는 유효량의 본 발명의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상의 체질량 감소방법을 제공한다.

본 발명은, 대상의 우울증을 치료하기에 유효한 양의 본 발명의 청구항의 임의의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 우울증을 겪는 대상의 치료방법을 제공한다.

본 발명은, 대상의 불안증을 치료하기에 유효한 양의 본 발명의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 불안증을 겪는 대상의 치료방법을 제공한다.

본 발명은, 대상의 절박성 요실금을 경감시키는데 유효한 양의 본 발명의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 과민성 방광증을 겪는 대상에서의 절박성 요실금 경감 방법을 제공한다.

본 발명은, 대상에서 체중 감소를 유도하기에 유효한 양의 본 발명의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 체중 감소가 필요한 대상에서의 비만 관리방법을 제공한다.

본 발명은, 체중 감소를 경험한 대상에서 그러한 체중 감소를 유지하기에 유효한 양의 본 발명의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 체중 감소를 경험한 대상에서의 비만 관리방법을 제공한다.

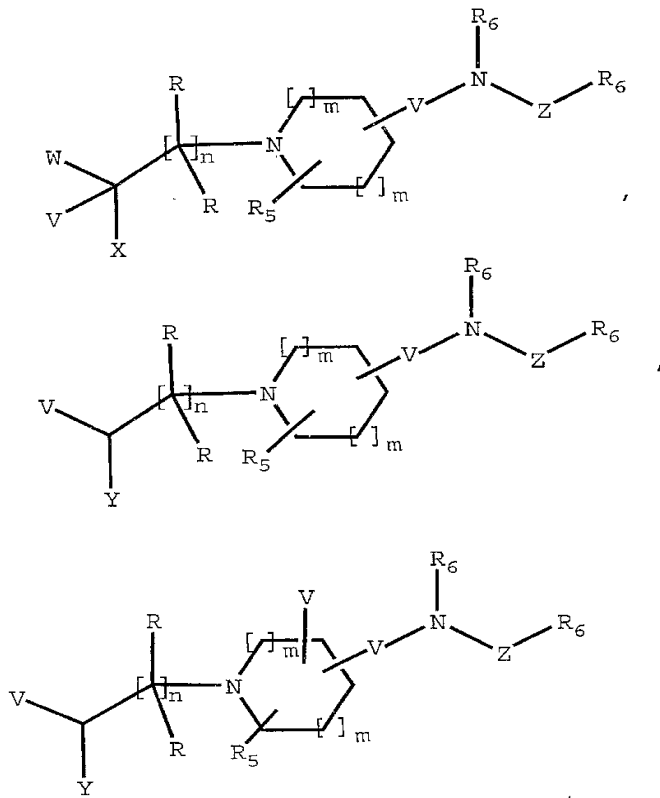
본 발명은, 대상의 과민성 방광을 치료하기에 유효한 양의 본 발명의 임의의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서의 과민성 방광증의 치료방법 을 제공한다.

본 발명은, 대상의 증상이 MCH1 안타고니스트 처리에 의해 경감될 수 있고, MCH1 안타고니스트가 본 발명의 화합물인, 대상에서의 장애 치료 방법을 제공한다.

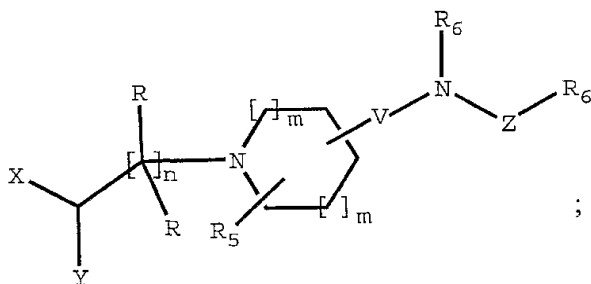
본 발명은, 증상을 경감시키기에 유효한 양의 MCH1 안타고니스트를 대상에게 투여하는 것을 포함하고, 여기에서 MCH1 이 본 발명의 화합물인, 대상에서의 장애의 증상 경감 방법을 제공한다.

## 발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



또는



식 중, V 는 각각 독립적으로 프탈이미드, 아릴, 페녹시 또는 헤테로아릴이고, 여기에서 아릴, 페녹시 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 F; Cl; Br; I; COR<sub>5</sub>; C<sub>0</sub><sub>2</sub>R<sub>5</sub>; -OCOR<sub>5</sub>; -CON(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>; -N(R<sub>5</sub>)COR<sub>5</sub>; CN; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>; -OR<sub>5</sub>; -SR<sub>5</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR<sub>5</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sub>5</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SR<sub>5</sub>; 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬, 모노플루오로알킬, 폴리플루오로알킬, 아미노알킬, 또는 카르복사미도알킬; 직쇄 또는 분지된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 알키닐; 아릴; 페녹시; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬, 모노플루오로시클로알킬, 폴리플루오로시클로알킬 또는 시클로알케닐로 임의치환되고;

식 중, W 는 각각 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기에서 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 F; Cl; Br; I; COR<sub>3</sub>; -OCOR<sub>3</sub>; C<sub>0</sub><sub>2</sub>R<sub>3</sub>; -CON(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -N(R)COR<sub>3</sub>; CN; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -OR<sub>3</sub>; -SR<sub>3</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR<sub>3</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SR<sub>3</sub>; 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬, 모노플루오로알킬, 폴리플루오로알킬, 아미노알킬, 또는 카르복사미도알킬; 직쇄 또는 분지된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 알키닐; 아릴; 페녹시; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬, 모노플루오로시클로알킬, 폴리플루오로시클로알킬 또는 시클로알케닐로 임의치환되고;

식 중, X는 수소 또는 -OR<sub>3</sub>이며, 단, X가 -OR<sub>3</sub>인 경우, X에 대한 V 이중물 (geminal)은 프탈이미드일 수 없고;

식 중, Y 는 수소, =O (카르보닐 산소), OR<sub>3</sub>, OV, COV, =NNHV, =NNR<sub>5</sub>, NZR<sub>5</sub>, NZV, NCONV (요소), NCONR<sub>5</sub>, NR<sub>3</sub>, 카르바졸, 인돌 또는 프탈이미드이고; 식 중, R 은 각각 독립적으로 -H; -F; 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬; 직쇄 또는 분지된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 알케닐 또는 알키닐; -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -NO<sub>2</sub>; -CN; -CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>; -OCOR<sub>3</sub>; -OR<sub>3</sub>; 또는 -N(R<sub>3</sub>)COR<sub>3</sub>; -CON(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고;

식 중,  $R_3$  은 각각 독립적으로 -H; 직쇄 또는 분지된  $C_1-C_7$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬; 직쇄 또는 분지된  $C_2-C_7$  알케닐 또는 알키닐;  $C_3-C_7$  시클로알킬, 모노플루오로시클로알킬, 폴리플루오로시클로알킬 또는 시클로알케닐이고;

식 중,  $R_5$  는 -H; - $NO_2$ ; - $N_3$ ; -CN; 직쇄 또는 분지된  $C_1-C_7$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬; 직쇄 또는 분지된  $C_2-C_7$  알케닐 또는 알키닐;  $C_3-C_7$  시클로알킬, 모노플루오로시클로알킬, 폴리플루오로시클로알킬 또는 시클로알케닐; - $N(R_3)_2$ ; - $OR_3$ ; -( $CH_2$ )<sub>p</sub> $OR_3$ ; - $COR_3$ ; - $CO_2R_3$ ; - $OCOR_3$ ; - $CON(R_3)_2$ ; - $N(R_3)COR_3$ ; 아릴 또는 헤테로아릴로, 여기에서 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 F; Cl; Br; I;  $COR_6$ ;  $CO_2R_3$ ; - $OCOR_3$ ; - $CON(R_3)_2$ ; - $N(R_3)COR_3$ ; CN; - $NO_2$ ; - $N(R_3)_2$ ; - $OR_6$ ; - $SR_6$ ; ( $CH_2$ )<sub>q</sub> $OR_6$ ; ( $CH_2$ )<sub>q</sub> $SR_6$ ; 직쇄 또는 분지된  $C_1-C_7$  알킬, 모노플루오로알킬, 폴리플루오로알킬, 아미노알킬, 또는 카르복사미도알킬; 직쇄 또는 분지된  $C_2-C_7$  알케닐,  $C_2-C_7$  알키닐;  $C_3-C_7$  시클로알킬, 모노플루오로알킬, 폴리플루오로알킬 또는 시클로알케닐로 임의 치환되고;

식 중,  $R_6$  은 -H; 직쇄 또는 분지된  $C_1-C_7$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬; 직쇄 또는 분지된  $C_2-C_7$  알케닐 또는 알키닐;  $C_3-C_7$  시클로알킬, 모노플루오로시클로알킬, 폴리플루오로시클로알킬 또는 시클로알케닐; - $N(R_3)_2$ ; - $OR_3$ ; -( $CH_2$ )<sub>p</sub> $OR_3$ ; - $COR_3$ ; - $CO_2R_3$ ; - $OCOR_3$ ; - $CON(R_3)_2$ ; - $N(R_3)COR_3$ ; 하나 이상의 F; Cl; Br; I;  $COR_3$ ;  $CO_2R_3$ ; - $OCOR_3$ ; - $CON(R_3)_2$ ; - $N(R_3)COR_3$ ; CN; - $NO_2$ ; - $N(R_3)_2$ ; - $OR_3$ ; - $SR_3$ ; ( $CH_2$ )<sub>q</sub> $OR_3$ ; ( $CH_2$ )<sub>q</sub> $SR_3$ ; 직쇄 또는 분지된  $C_1-C_7$  알킬, 모노플루오로알킬, 폴리플루오로알킬, 아미노알킬, 또는 카르복사미도알킬; 아릴; 벤질; 직쇄 또는 분지된  $C_2-C_7$  알케닐,  $C_2-C_7$  알키닐;  $C_3-C_7$  시클로알킬, 모노플루오로시클로알킬, 폴리플루오로시클로알킬 또는 시클로알케닐로 임의 치환된 아릴, 벤질 또는 헤테로아릴이고;

식 중, Z 는  $CO$ ,  $SO_2$  또는  $SO_2NR_6$  이고;

식 중, m 은 각각 독립적으로 0 내지 3 의 정수이고 (0 및 3 포함);

식 중, n 은 각각 독립적으로 0 내지 5 의 정수이고 (0 및 5 포함);

식 중, p 는 각각 독립적으로 1 내지 7 의 정수이고 (1 및 7 포함); 및

식 중, q 는 1 내지 3 의 정수이다 (1 및 3 포함).

본 발명에 사용된 것과 같은, '시클로알킬' 이라는 용어는 하나 이상의 하기로 치환될 수 있는  $C_3-C_7$  시클로알킬 부분을 포함한다: F; CN; - $NO_2$ ; 직쇄 또는 분지된  $C_1-C_7$  알킬, 직쇄 또는 분지된  $C_1-C_7$  모노플루오로알킬, 직쇄 또는 분지된  $C_1-C_7$  폴리플루오로알킬, 직쇄 또는 분지된  $C_2-C_7$  알케닐, 직쇄 또는 분지된  $C_2-C_7$  알키닐;  $C_3-C_7$  시클로알킬,  $C_3-C_7$  모노플루오로시클로알킬,  $C_3-C_7$  폴리플루오로시클로알킬,  $C_5-C_7$  시클로알케닐, - $N(R_3)_2$ ; - $OR_3$ ; - $NCOR_3$ ; - $COR_3$ ; - $CO_2R_3$ ; - $CON(R_3)_2$  또는 ( $CH_2$ )<sub>p</sub>-O-( $CH_3$ )<sub>m</sub>- $CH_3$ .

본 발명에서, '시클로알케닐' 이라는 용어는 하나 이상의 하기로 치환될 수 있는  $C_5-C_7$  시클로알케닐 부분을 포함한다: -F; -Cl; -Br; -I; CN; - $NO_2$ ; 직쇄 또는 분지된  $C_1-C_7$  알킬, 직쇄 또는 분지된  $C_3-C_7$  모노플루오로알킬, 직쇄 또는 분지된  $C_1-C_7$  폴리플루오로알킬, 직쇄 또는 분지된  $C_2-C_7$  알케닐, 직쇄 또는 분지된  $C_2-C_7$  알키닐;  $C_3-C_7$  시클로알킬,  $C_3-C_7$  모노플루오로시클로알킬,  $C_3-C_7$  폴리플루오로시클로알킬,  $C_5-C_7$  시클로알케닐, - $N(R_3)_2$ ; - $OR_3$ ; - $NCOR_3$ ; - $COR_3$ ; - $CO_2R_3$ ; - $CON(R_3)_2$  또는 ( $CH_2$ )<sub>p</sub>-O-( $CH_3$ )<sub>m</sub>- $CH_3$ .

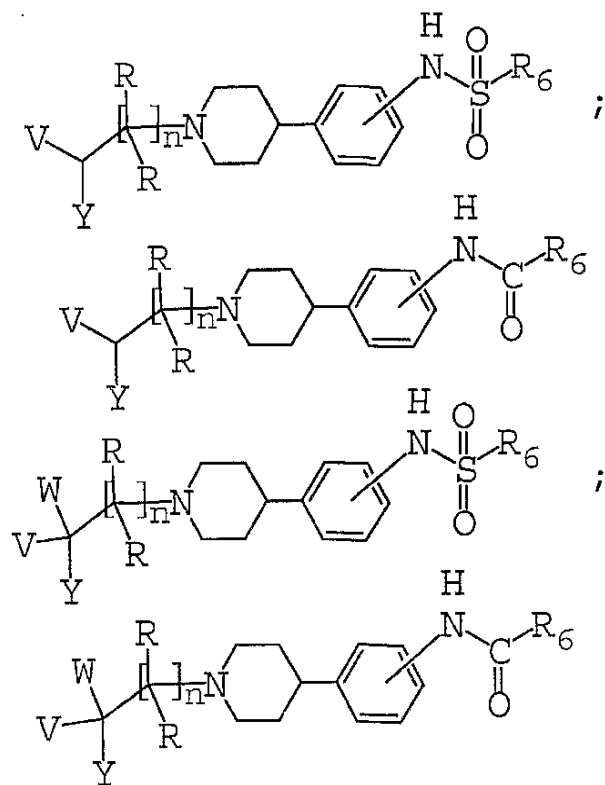
본 발명에 사용된 것과 같은 '헤테로아릴' 이라는 용어는 하나 이상의 산소, 황 또는 질소 원자를 함유할 수 있는 5 및 6 원 불포화 고리를 포함하는데 사용된다. 헤테로아릴기의 예들은, 이에 제한되지는 않지만, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 및 트리아지닐을 포함한다.

또한, '헤테로아릴' 이라는 용어는 산소, 황 및 질소와 같은 헤테로 원자를 하나 이상 함유할 수 있는 융합 이환 고리계를 포함하는데 사용된다. 이러한 헤테로아릴기의 예들은, 이에 제한되지는 않지만, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조[b]푸라닐, 벤조[b]티오펜닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 푸리닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조[b]티아졸릴, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 1,8-나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 프탈이미딜 및 2,1,3-벤조티아졸릴을 포함한다.

'헤테로아릴' 이라는 용어는 또한 하나 이상의 하기로 치환될 수 있는 상기 언급된 화학 부분들을 포함한다: -F; -Cl;

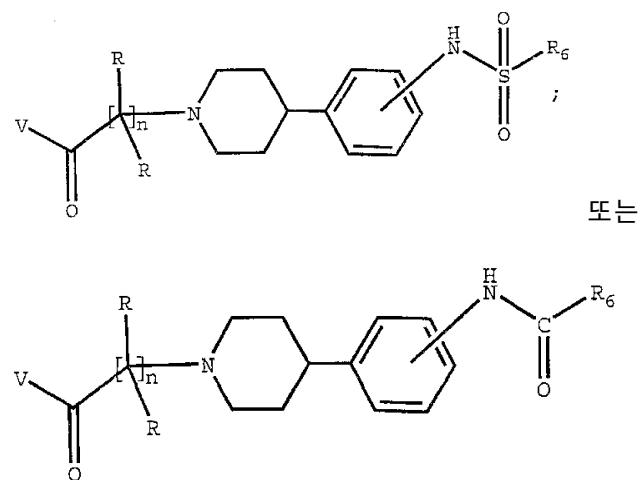
-Br, -I; CN; -NO<sub>2</sub>; 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬, 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 모노플루오로알킬, 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 폴리플루오로알킬, 직쇄 또는 분지된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 알케닐, 직쇄 또는 분지된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 알키닐; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 모노플루오로시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 폴리플루오로시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알케닐, -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -OR<sub>3</sub>; -NCOR<sub>3</sub>; -COR<sub>3</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>; -CON(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>3</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub>.

상기 기재된 본 발명의 또다른 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:



본 발명의 추가 구현예에서, R<sub>6</sub>은 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬; -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -OR<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sub>3</sub>; 하나 이상의 F; Cl; Br; I; -OR<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR<sub>3</sub>; 또는 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬로 임의치환된 아릴, 벤질 또는 헤테로아릴이다.

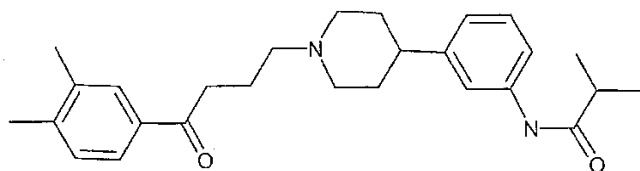
본 발명의 한 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:



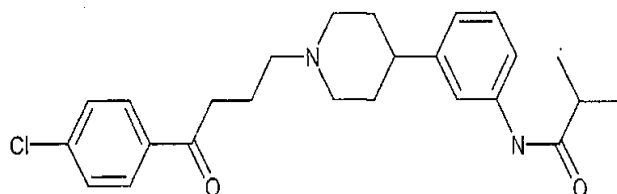
본 발명의 추가 구현예에서, 하나 이상의 V는 하나 이상의 F; Cl; Br; -OR<sub>3</sub>; -COR<sub>3</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR<sub>3</sub>; 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 폴리플루오로알킬; 또는 페녹시로 임의치환된 페닐이다.

본 발명의 한 구현예에서, 본 화합물은 하기 화합물이다:

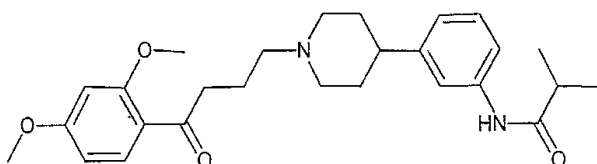




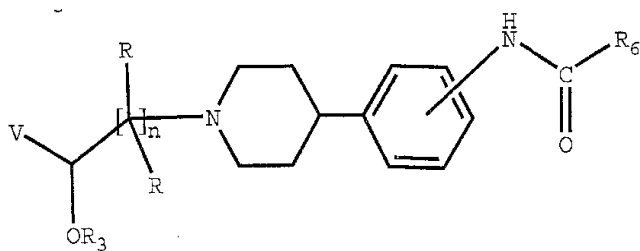
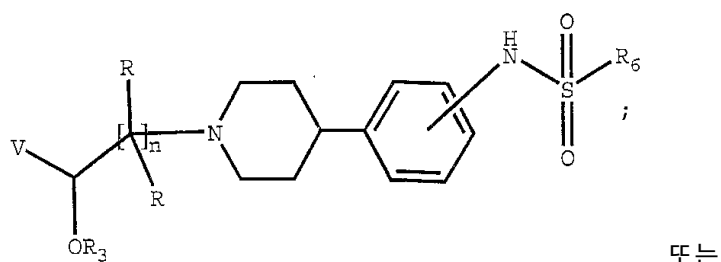
한 구현예에서, 본 화합물은 하기 화합물이다:



한 구현예에서, 본 화합물은 하기 화합물이다:

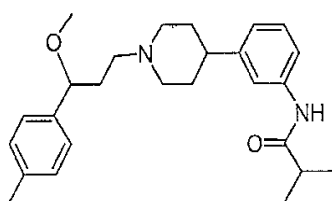


본 발명의 다른 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:

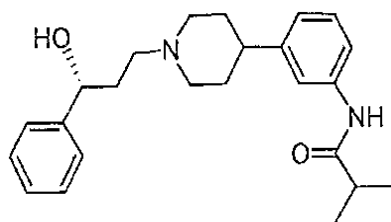


본 발명의 추가 구현예에서, 하나 이상의 V 는 하나 이상의 F; Cl; Br; -OR<sub>3</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR<sub>3</sub>; 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 폴리플루오로알킬; 또는 페녹시로 임의치환된 페닐이다.

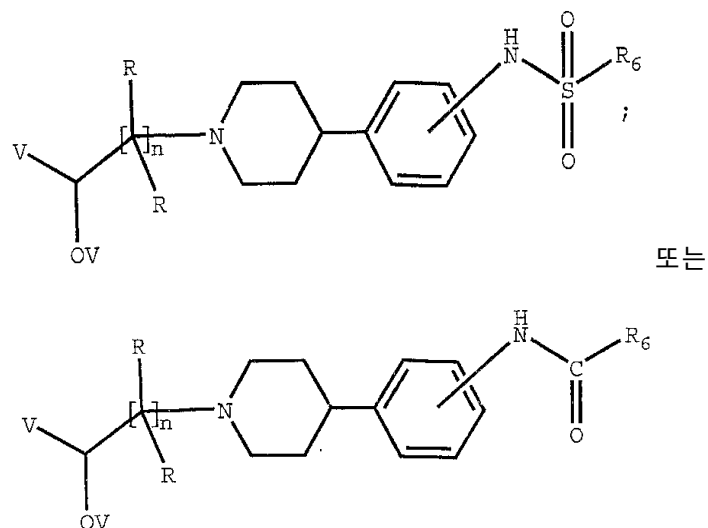
본 발명의 또다른 구현예에서, 본 화합물은 하기이다:



한 구현예에서, 본 화합물은 하기이다:

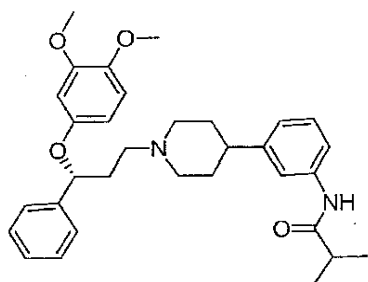


본 발명의 추가 구현예에서, 본 화합물은 하기 구조를 갖는다:

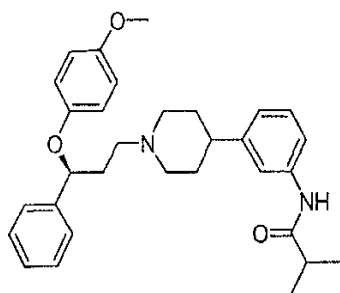


본 발명의 또다른 구현예에서, 하나 이상의 V 는 하나 이상의 F; Cl; Br; -OR<sub>3</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> OR<sub>3</sub>; 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 폴리플루오로알킬; 아릴 또는 페녹시로 임의치환된 페닐이다.

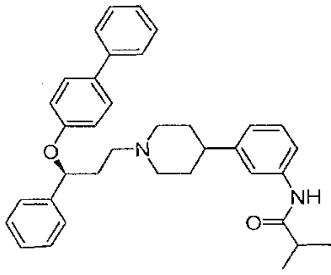
본 발명의 또다른 구현예에서, 본 화합물은 하기이다:



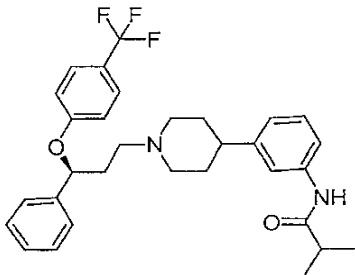
한 구현예에서, 본 화합물은 하기이다:



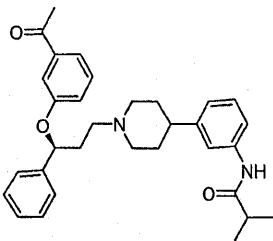
한 구현예에서, 본 화합물은 하기이다:



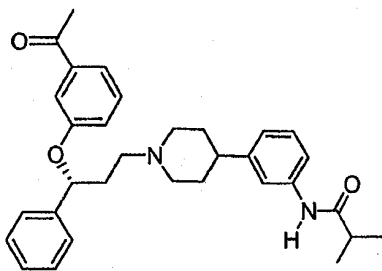
한 구현예에서, 본 화합물은 하기이다:



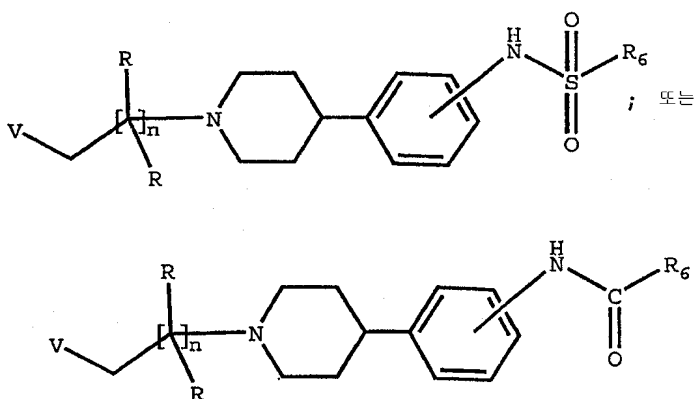
한 구현에서 화합물은 다음과 같다:



한 구현에서 화합물은 다음과 같다:

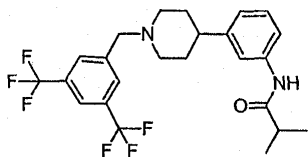


본 발명의 구현에서 화합물을 하기 구조를 가진다:

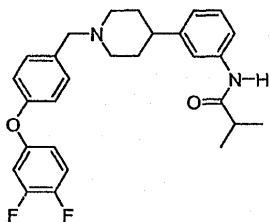


본 발명의 추가의 구현에서, 하나 이상의 V는 하나 이상의 F; Cl; Br;  $-OR_3$ ;  $(CH_2)_q OR_3$ ; 직쇄 또는 분지쇄  $C_{1-7}$  알킬;  $C_{1-7}$  폴리플루오로알킬; 또는 페녹시로 임의 치환된 페닐이다.

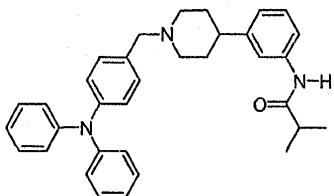
본 발명의 추가 구현에서 화합물은 다음과 같다:



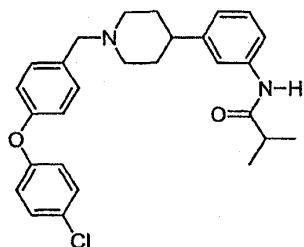
한 구현에서 화합물은 하기 구조를 가진다:



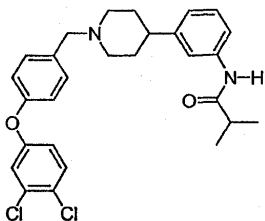
한 구현에서 화합물은 하기 구조를 가진다:



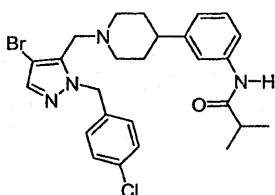
한 구현에서 화합물은 하기 구조를 가진다:



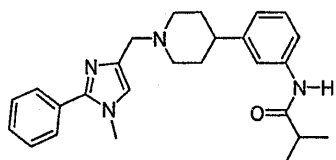
한 구현에서 화합물은 하기 구조를 가진다:



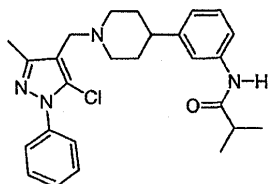
한 구현에서 화합물은 하기 구조를 가진다:



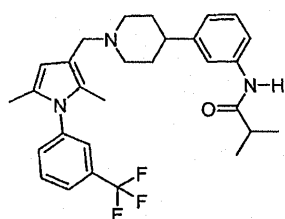
한 구현에서 화합물은 하기 구조를 가진다:



한 구현에서 화합물은 하기 구조를 가진다:



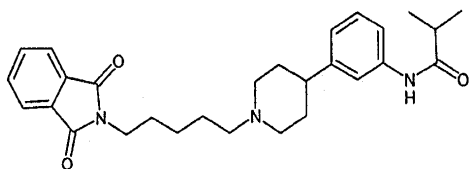
한 구현에서 화합물은 하기 구조를 가진다:



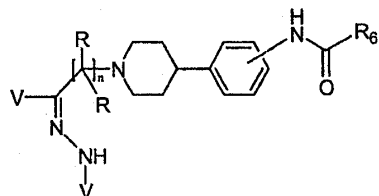
본 발명의 추가의 구현에서, Y는 수소이고 V는 프탈이미드이다.

본 발명의 추가의 구현에서, R<sub>6</sub>는 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬; -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -OR<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sub>3</sub>; 하나 이상의 F; Cl; Br; I; -OR<sub>3</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR<sub>3</sub>; 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬로 임의로 치환된 아릴, 벤질 또는 헤테로아릴이다.

본 발명 추가의 구현에서 화합물은 다음과 같다:

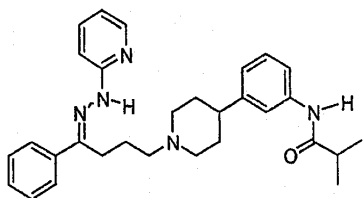


한 구현에서, 화합물은 하기의 구조를 가진다:

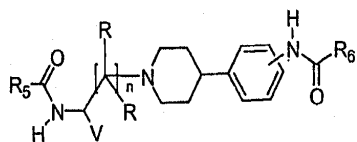


화합물의 한 구현에서, 하나 이상의 V는 하나 이상의 F; Cl; Br; I; R<sub>5</sub>; -OR<sub>5</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR<sub>5</sub>; 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬; 또는 페녹시로 임의 치환된 페닐 또는 헤테로아릴이다.

한 구현에서, 화합물은 하기의 구조를 가진다:

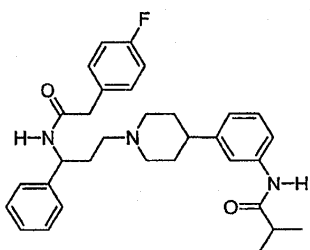


한 구현에서, 화합물은 하기의 구조를 가진다:

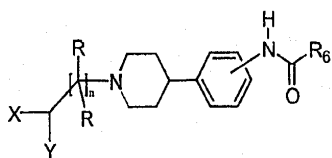


화합물의 한 구현에서, V는 하나 이상의 F; Cl; Br;  $-OR_5$ ;  $-(CH_2)_qOR_5$ ;  $-(CH_2)_qR_5$ ; 직쇄 또는 분지쇄  $C_1-C_7$  알킬;  $C_1-C_7$  모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬; 또는 페녹시로 임의 치환된 페닐이다.

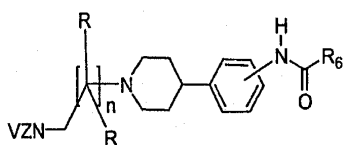
한 구현에서, 화합물은 하기의 구조를 가진다:



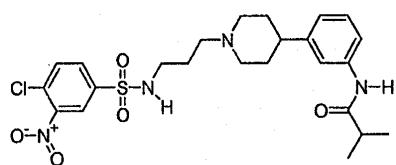
한 구현에서, 화합물은 하기의 구조를 가진다:



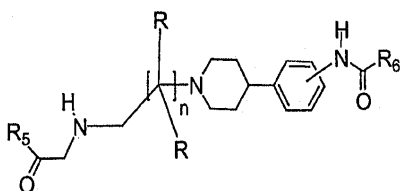
한 구현에서, 화합물은 하기의 구조를 가진다:



한 구현에서, 화합물은 하기의 구조를 가진다:

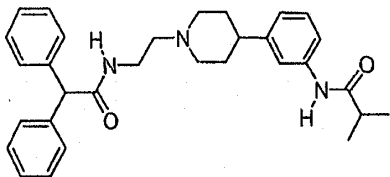


한 구현에서, 화합물은 하기의 구조를 가진다:

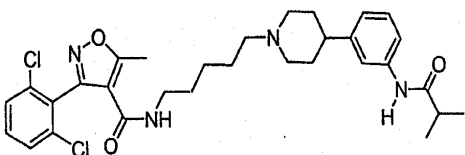


화합물의 한 구현에서,  $R_5$ 는 직쇄 또는 분지쇄  $C_1-C_7$ 알킬;  $C_3-C_7$ 시클로알킬;  $-N(R_6)_2$ ;  $-OR_6$ ;  $-(CH_2)_pOR_6$ ;  $-CH(R_6)_2$ ;  $-(CH_2)_qR_6$ ; 또는 아릴, 벤질 또는 헤테로아릴로, 아릴, 벤질 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 F; Cl; I;  $R_6$ ;  $-N(R_6)_2$ ;  $-OR_6$ ;  $-(CH_2)_qOR_6$ ;  $-(CH_2)_qR_6$ ; 또는 직쇄 또는 분지쇄  $C_1-C_7$ 알킬로 임의로 치환된 것이다.

한 구현에서 화합물은 하기의 구조를 가진다:

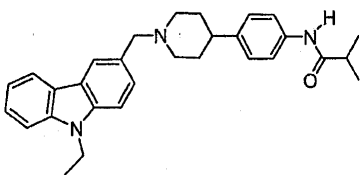


한 구현에서 화합물은 하기의 구조를 가진다:

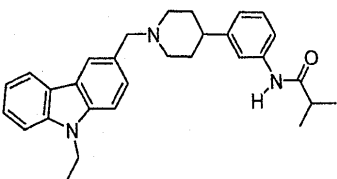


화합물의 한 구현에서, X는 수소이고, Y는 하나 이상의 F; Cl; Br;  $-OR_5$ ;  $-(CH_2)_qOR_5$ ;  $-(CH_2)_qR_5$ ; 직쇄 또는 분지쇄  $C_1-C_7$ 알킬; 또는  $C_1-C_7$ 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬; 또는 페녹시로 임의 치환된 카바졸이다.

한 구현에서 화합물은 하기의 구조를 가진다:

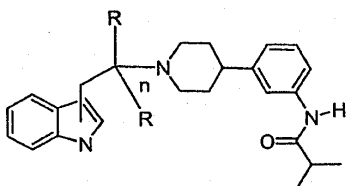


한 구현에서 화합물은 하기의 구조를 가진다:

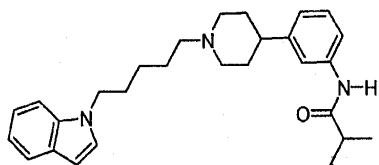


화합물의 한 구현에서, Y는 수소이고, V는 하나 이상의 F; Cl; Br;  $R_5$ ;  $-CO_2R_5$ ;  $-OR_5$ ;  $-(CH_2)_qOR_5$ ;  $-(CH_2)_qR_5$ ; 직쇄 또는 분지쇄  $C_1-C_7$ 알킬; 또는  $C_1-C_7$ 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬; 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7 위치의 페녹시로 임의 치환된 인돌이다.

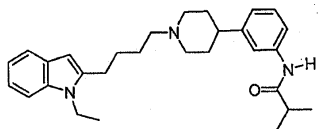
한 구현에서 화합물은 하기의 구조를 가진다:



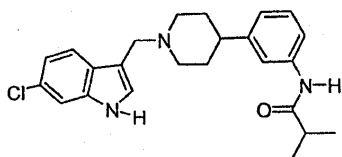
한 구현에서 화합물은 하기의 구조를 가진다:



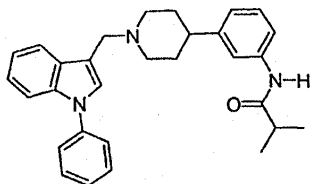
한 구현에서 화합물은 하기의 구조를 가진다:



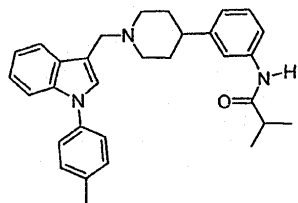
한 구현에서 화합물은 하기의 구조를 가진다:



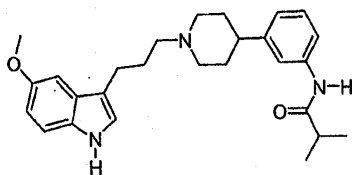
한 구현에서 화합물은 하기의 구조를 가진다:



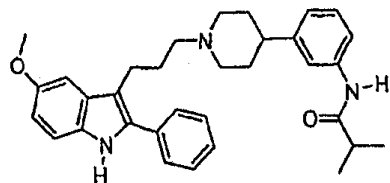
한 구현에서 화합물은 하기의 구조를 가진다:



한 구현에서 화합물은 하기의 구조를 가진다:

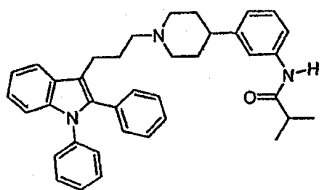


한 구현에서 화합물은 하기의 구조를 가진다:

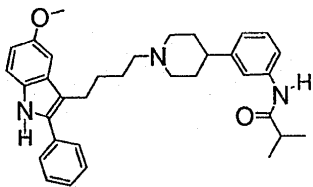


한 구현에서 화합물은 하기의 구조를 가진다:

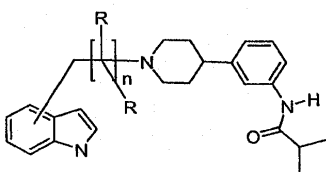




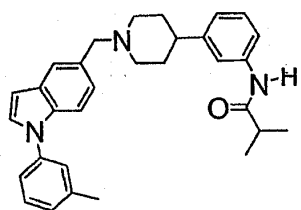
한 구현에서 화합물은 하기의 구조를 가진다:



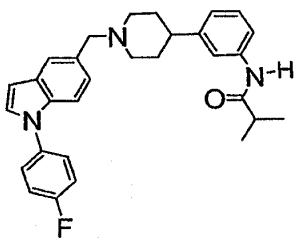
한 구현에서 화합물은 하기의 구조를 가진다:



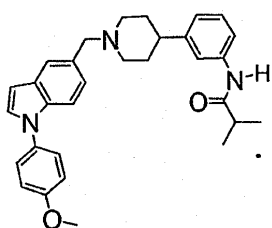
한 구현에서 화합물은 하기의 구조를 가진다:



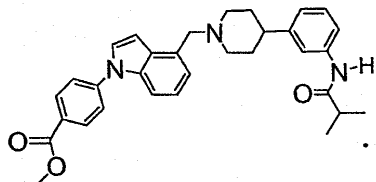
한 구현에서 화합물은 하기의 구조를 가진다:



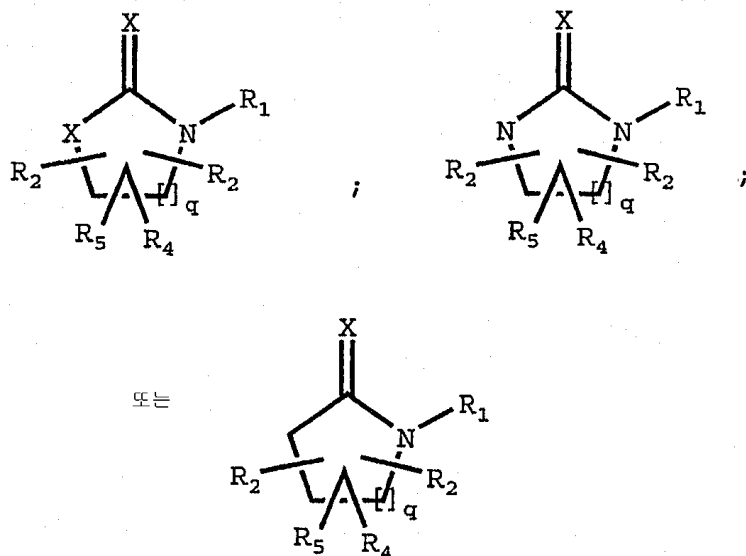
한 구현에서 화합물은 하기의 구조를 가진다:



한 구현에서 화합물은 하기의 구조를 가진다:



본 발명은 하기 구조를 가지는 화합물 또는 그의 약학적 허용 염을 제공한다:



(식 중, 각 X는 독립적으로 O 또는 S;

q는 1 또는 2;

각 R<sub>2</sub>는 독립적으로 H; -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>C(X)N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>XR<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>; 임의로 -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬; -CON(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 또는 -N(R<sub>3</sub>)C(O)R<sub>3</sub>; 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>알케닐 또는 알키닐; 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>시클로알킬 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>시클로알케닐이고;

각 t는 각각 1-4의 정수이고;

각 R<sub>3</sub>는 독립적으로 H; 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬; 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>알케닐 또는 알키닐; 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>시클로알킬 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>시클로알케닐이고;

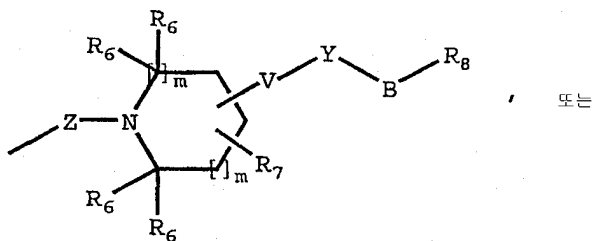
R<sub>4</sub>는 아릴, 헤테로아릴, 하나 또는 두개의 아릴로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬 또는 하나 또는 두개의 헤테로아릴로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬이며, 여기에서 아릴 또는 헤테로아릴은, 하나 이상의 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COR<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(X)NR<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sub>3</sub>)C(X)R<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCOR<sub>3</sub>, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>아미노알킬, 알케닐 또는 알키닐; 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>시클로알킬 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>시클로알케닐로 치환 가능하고;

각 n은 독립적으로 0-7의 정수이고;

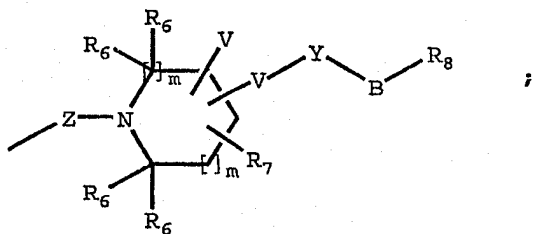
각 R<sub>5</sub>는 H; 아릴; 아릴, 헤테로아릴로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬, 또는 헤테로아릴로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬이고; 여기에서 아릴 또는 헤테로아릴은, 하나 이상의 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COR<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(X)NR<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬, 또는 카복사미도알킬 또는 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>아미노알킬, 알케닐 또는 알키닐; 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>시클로알킬 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>시클로알케닐로 치환 가능하고;

인접 탄소들 상의 R<sub>5</sub> 및 한 R<sub>2</sub>는 함께, 아릴, 헤테로아릴, 인단 또는 테트라 히드로나프틸, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고, 여기에서 하나 이상의 헤테로 원자는 O, N, 또는 S이고;

R<sub>1</sub>은 하기와 같고;



또는



각 V는 독립적으로 아릴, 페녹시 또는 헤테로아릴이며, 여기에서 아릴, 페녹시 또는 헤테로아릴은, 하나 이상의 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -OCOR<sub>5</sub>, -CON(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>5</sub>)COR<sub>5</sub>, -N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>5</sub>, -SR<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OR<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-SR<sub>5</sub>; 임의로 -CON(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>5</sub>)COR<sub>3</sub>, 또는 -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>알키닐; 페녹시 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>시클로알킬, 모노플루오로시클로알킬, 폴리플루오로시클로알킬 또는 시클로알케닐로 임의 치환되는 것이고,

각 R<sub>6</sub>는 독립적으로 H; -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>XR<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>C(X)NR<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>N(R<sub>3</sub>)C(X)R<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>OCOR<sub>3</sub>; 임의로 -CON(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 또는 -NCOR<sub>3</sub>로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬, 또는 -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>알킬; 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>알케닐 또는 알키닐; 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>시클로알킬 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>시클로알케닐이고;

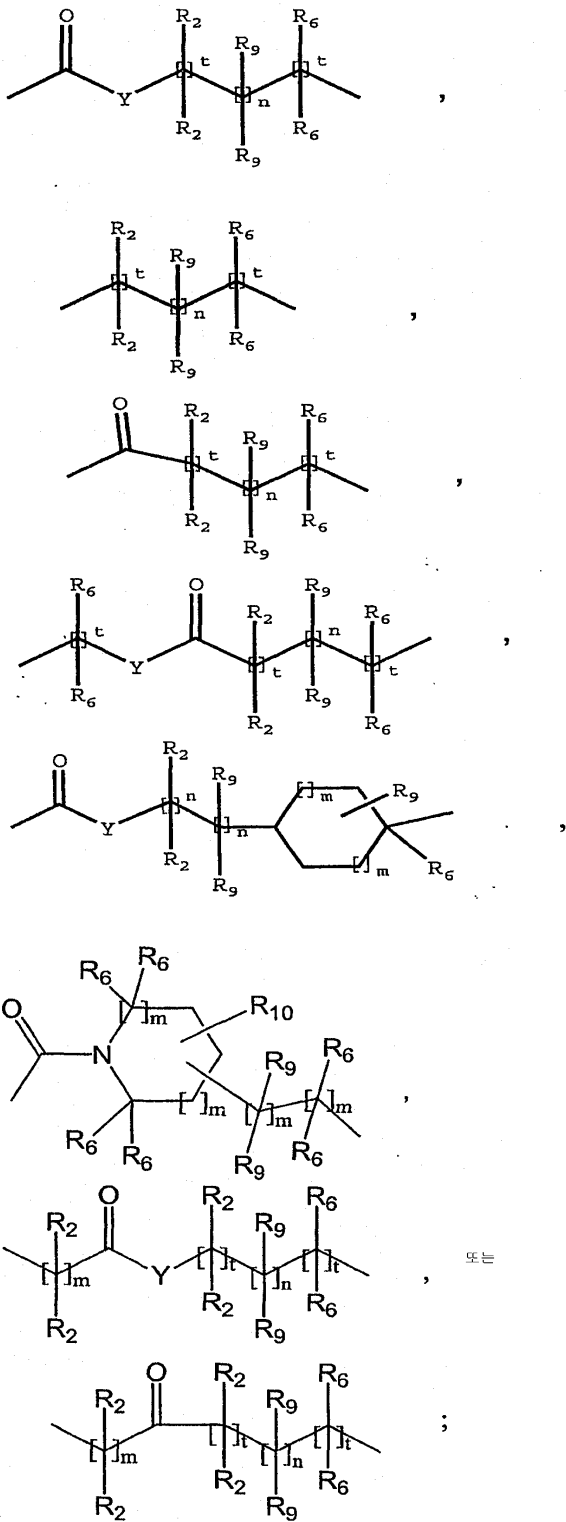
각 R<sub>7</sub>는 독립적으로 H; F; Cl; Br; I; -CN; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -COR<sub>3</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(X)N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sub>3</sub>)C(O)R<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>; 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬; 히드록시알킬, 아미노알킬, 카복사아미도알킬, 알콕시알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬; 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>알케닐 또는 알키닐; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>시클로알킬, 모노플루오로시클로알킬, 폴리플루오로시클로알킬; 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>시클로알케닐이고, 여기에서 알킬, 아미노알킬, 카복사아미도알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 또는 시클로알케닐은, 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴로 치환 가능하며, 아릴 또는 헤테로아릴은, F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -COR<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(X)N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sub>3</sub>)C(O)R<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>알케닐 또는 알키닐 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>시클로알킬, 모노플루오로시클로알킬, 폴리플루오로시클로알킬 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>시클로알케닐로 치환된 시클로아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COR<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(X)N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sub>3</sub>)C(O)R<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>알케닐 또는 알키닐; 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>시클로알킬 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>시클로알케닐로 치환 가능하고;

B는, CO, SO<sub>2</sub>, 또는 SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>이고;

각 R<sub>8</sub>는 -H; 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬; 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>알케닐 또는 알키닐; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>시클로알킬, 모노플루오로시클로알킬, 폴리플루오로시클로알킬 또는 시클로알케닐; -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -NR<sub>3</sub>C(O)R<sub>3</sub>; -OR<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sub>3</sub>; -COR<sub>3</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>; -OCOR<sub>3</sub>; -CON(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 임의로는 F, Cl, Br, I, COR<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -OCOR<sub>3</sub>, OR<sub>3</sub>, -SR<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SR<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -NR<sub>3</sub>C(O)R<sub>3</sub>로 치환되는 아릴 또는 헤테로아릴; -CON(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>3</sub>C(O)R<sub>3</sub>, 또는 -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 임의 치환되는 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬; 직쇄 또는 분지쇄 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬; 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>알키닐; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>시클로알킬, 모노플루오로시클로알킬, 폴리플루오로시클로알킬 또는 시클로알케닐이고,

m은 독립적으로 0 내지 3의 정수이고,

Z는, 다음과 같고,



또는, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 알케닐이고, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 알케닐은 하나 이상의 R<sub>9</sub> 기로 치환 또는 비치환 가능하고;

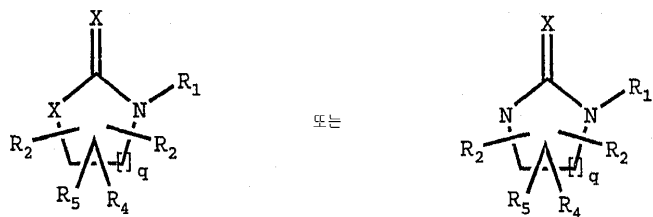
각 R<sub>9</sub> 는 독립적으로 H; F; Cl; Br; I; -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>XR<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(X)NR<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>; 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬, 아미노알킬, 또는 카복사미도알킬; 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 알케닐 또는 알키닐; 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알케닐이고;

R<sub>10</sub> 는 H; -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>XR<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>C(X)NR<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>; 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬, 카복사미도알킬; 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 아미노알킬, 알케닐 또는 알키닐; 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알케닐이고;

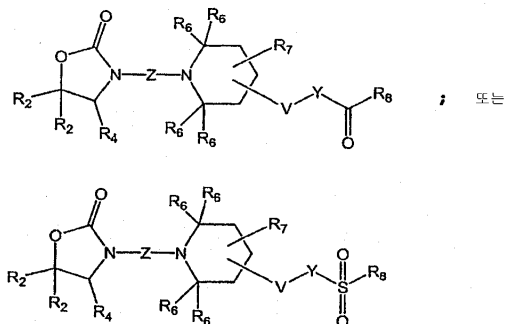
Y는 S, O, 또는 NR<sub>10</sub> 이고;

p는 독립적으로 1 내지 7 사이의 정수이다.

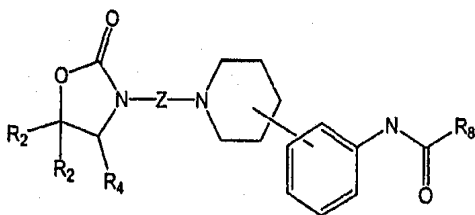
본 발명 추가의 구현에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



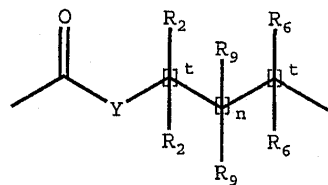
본 발명 추가의 구현에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



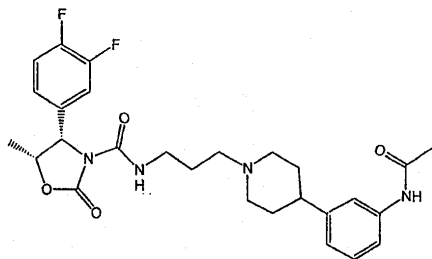
본 발명 추가의 구현에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



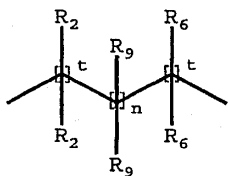
본 발명 한 구현에서 Z는 다음과 같다:



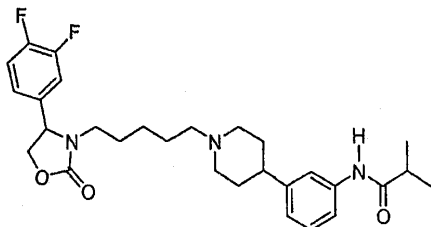
본 발명 한 구현에서 Z는 다음과 같다:



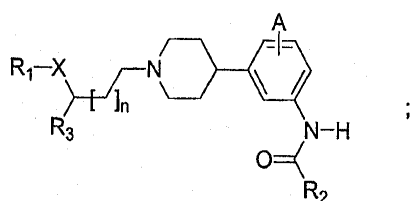
본 발명 추가의 구현에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



본 발명 추가의 구현에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



본 발명은 하기 구조를 가지는 화합물을 제공한다:



식 중,  $R_1$  은 수소, 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 아릴 또는 헤테로아릴은, 하나 이상의  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-COCH_3$ ,  $-CO_2R_2$ , 페닐, 페녹시 또는 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬로 임의 치환되고;

$R_2$  은 직쇄 또는 분지쇄  $C_3 - C_4$  알킬 또는 시클로프로필이고;

$R_3$  은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 아릴 또는 헤테로아릴은,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , 또는 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬로 임의 치환되고;

A는  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-COR_3$ ,  $-CO_2R_3$ , 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬이고;

X는 O 또는 NH이고;

n은 0 내지 5의 정수이다.

한 구현에서,  $R_1$  은 하나 이상의  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-COCH_3$ ,  $-CO_2R_2$ , 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬로 임의 치환된 아릴이고;

$R_3$  은 페닐이고;

A는 H이고, 그리고

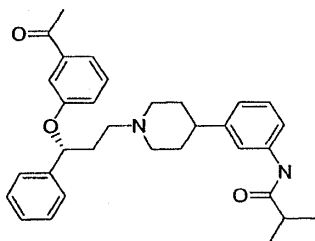
X는 O이다.

한 구현에서  $R_2$  는 이소프로필이다.

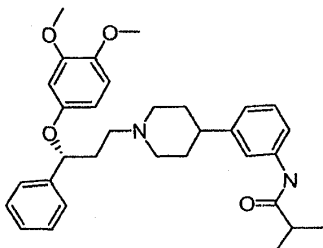
바람직한 구현에서, X는 NH,  $R_1$  은 알킬이고 n은 1 또는 2이다.

가장 바람직한 구현에서, X는 O,  $R_1$  은 3-아세틸 페닐이고,  $R_2$  는 이소프로필이고,  $R_3$  는 페닐이며 n은 1이다.

한 구현에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



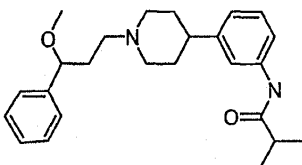
한 구현에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



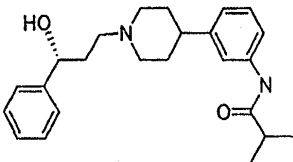
한 구현에서,  $R_1$  은 수소, 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬이고,  $R_3$  는 아릴이다.

한 구현에서  $R_2$  는 이소프로필이고, A는 수소이다.

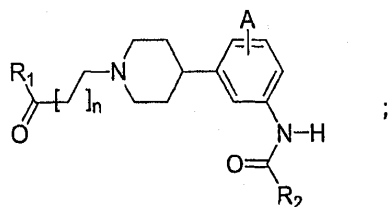
한 구현에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



한 구현에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



본 발명은 또한 하기 구조를 소지한 화합물을 제공한다:



식 중,  $R_1$  은 하나 이상의 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, 페녹시, 융합 시클로펜타닐, 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬로 임의 치환되는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

$R_2$  은 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_4$  알킬 또는 시클로프로필이고;

A는 -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -NO<sub>2</sub>, 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬 이고;

n은 1 내지 5의 정수이다.

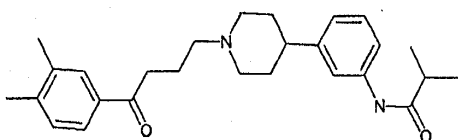
한 구현에서,  $R_1$  은 하나 이상의 -F, -Cl, -Br, -I, 또는 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_4$  알킬로 치환된 아릴이고, A는 H 이다.

한 구현에서,  $R_2$  은 이소프로필이고,

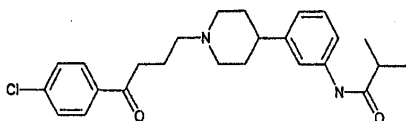
n은 2이다.

바람직한 구현에서, n은 2이고  $R_2$  은 이소프로필이다.

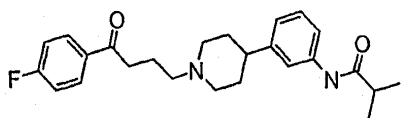
한 구현에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



한 구현에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



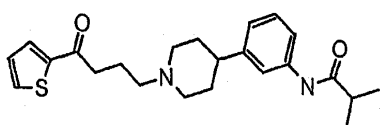
한 구현에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



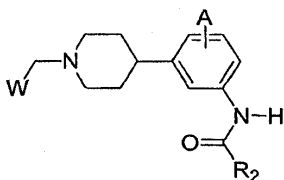
한 구현에서,  $R_1$  은 티에닐이고, A는 H이다.

한 구현에서,  $R_2$  은 이소프로필이다.

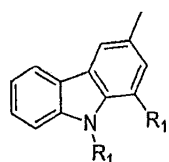
한 구현에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



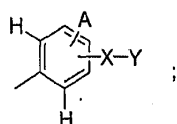
본 발명은 하기 구조를 소지한 화합물을 제공한다:



식 중, W는



또는





이다.

식 중, 각  $R_1$  은 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이고;

$R_2$  은 직쇄 또는 분지쇄  $C_3 - C_4$  알킬 또는 시클로프로필이고;

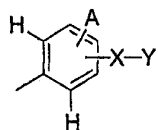
$R_3$  은 수소, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기에서 아릴 또는 헤테로아릴은  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬 하나 이상으로 임의 치환되고,

각 A는, 독립적으로  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-COR_3$ ,  $-CO_2R_3$ , 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬이고;

X는 O,  $NR_3$ , CO 또는 없으며; 그리고

Y는 수소, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 아릴 또는 헤테로아릴은,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , 또는 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬로 임의 치환된다.

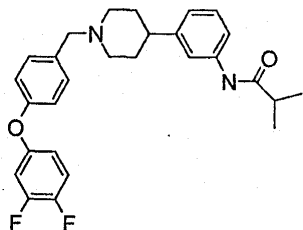
한 구현에서, W는 하기와 같다:



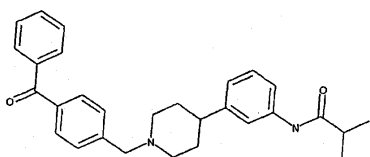
식 중, X는 O 또는 결핍된다.

한 구현에서,  $R_2$  은 이소프로필이다.

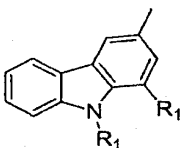
한 구현에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



한 구현에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



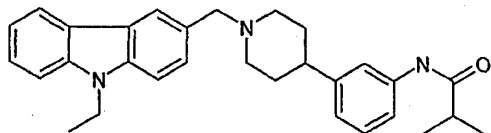
한 구현에서, W는 하기와 같다:



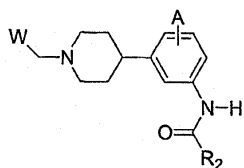
한 구현에서, A는  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ 이다.

한 구현에서  $R_2$  는 이소프로필이고 A는 수소이다.

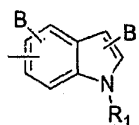
한 구현에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



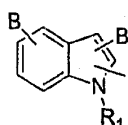
본 발명은 하기 구조를 소지한 화합물을 제공한다:



식 중, W는



또는



이다.

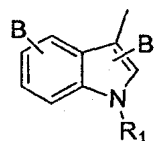
식 중,  $R_1$ 은 수소, 직쇄 또는 분지쇄  $C_1-C_7$  알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 아릴 또는 헤테로아릴은, -F, -Cl, -Br, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, 페닐, 또는 직쇄 또는 분지쇄  $C_1-C_7$  알킬 하나 이상으로 임의 치환되고;

$R_2$ 은 직쇄 또는 분지쇄  $C_3-C_4$  알킬 또는 시클로프로필이고;

A는, -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COR<sub>1</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, 직쇄 또는 분지쇄  $C_1-C_7$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬 또는 페닐이고;

각 B는 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COR<sub>1</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, 직쇄 또는 분지쇄  $C_1-C_7$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬 또는 아릴, 페녹시 또는 벤질옥시이고, 아릴, 페녹시 또는 벤질옥시는 하나 이상의 -F, -Cl, -Br, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COR<sub>1</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, 또는 직쇄 또는 분지쇄  $C_1-C_3$  알킬로 임의 치환된다.

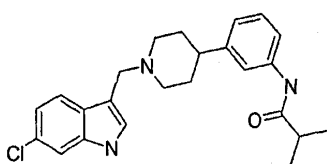
한 구현에서, W는 하기와 같다:



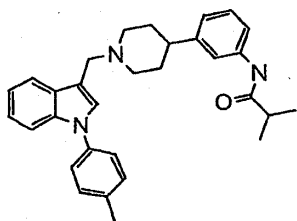
한 구현에서  $R_1$ 은 수소, 또는 페닐이고, 페닐은, -F, -Cl, -Br, -CN, -NO<sub>2</sub>, 직쇄 또는 분지쇄  $C_1-C_7$  알킬로 임의 치환된다.

한 구현에서,  $R_2$ 은 이소프로필이다.

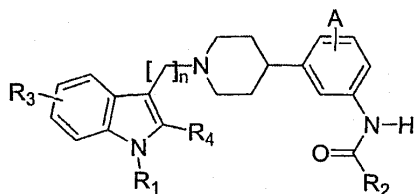
한 구현에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



한 구현에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



본 발명은 하기 구조를 소지한 화합물을 제공한다:



식 중,  $R_1$  은 수소, 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 아릴 또는 헤테로아릴은, 하나 이상의  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ , 페닐, 또는 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_3$  알킬로 임의 치환되고;

$R_2$  은 직쇄 또는 분지쇄  $C_3 - C_4$  알킬 또는 시클로프로필이고;

$R_3$  은  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ , 또는 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_3$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬 또는 인돌기의  $C_6$  및  $C_7$  에 융합된 페닐 고리이고;

$R_4$  은 수소 또는 하나 이상의  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ , 또는 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_3$  알킬로 임의 치환된 아릴이고;

A는,  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬이고; 그리고,

n은 2 내지 4의 정수이다.

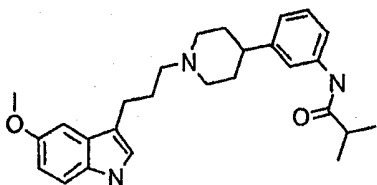
한 구현에서,  $R_3$  은  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OCH_3$ , 또는  $-OCF_3$  이고;

$R_4$  은 수소 또는 하나 이상의  $-F$ ,  $-Cl$ , 또는  $-CF_3$  로 임의 치환된 페닐이다.

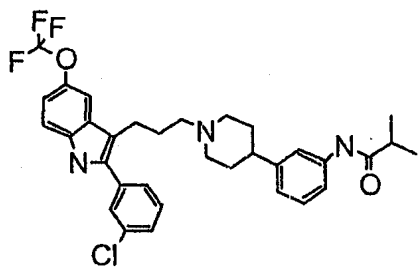
한 구현에서,  $R_1$  은 수소 또는 하나 이상의  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ , 또는 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_3$  알킬로 임의 치환된 페닐이다.

한 구현에서,  $R_2$  은 이소프로필이다.

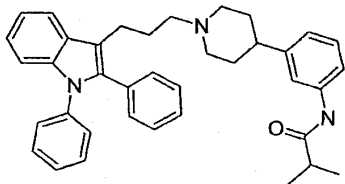
한 구현에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



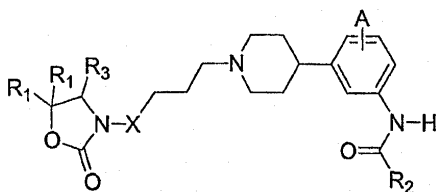
한 구현에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



한 구현에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



본 발명은 하기 구조를 소지한 화합물을 제공한다:



식 중, 각  $R_1$  은 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

$R_2$  은 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_4$  알킬 또는 시클로프로필이고;

$R_3$  은 벤질 또는 페닐이고, 벤질 또는 페닐은 하나 이상의 -F 또는 -Cl, 또는 메틸렌디옥시기로 임의 치환되고;

A는, -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -NO<sub>2</sub>, 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬 이고;

X는  $(CH_2)_2$ , COCH<sub>2</sub> 또는 CONH 이다.

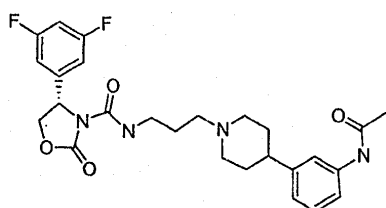
한 구현에서,  $R_3$  은 하나 이상의 -F로 임의 치환된 페닐이고; 그리고,

A는 수소이다.

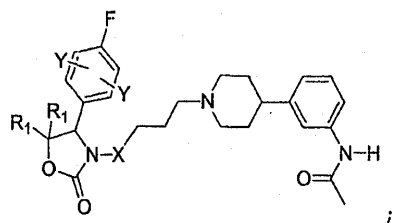
한 구현에서, X는 CONH이다.

한 구현에서  $R_2$  은 메틸이다.

한 구현에서 화합물은 하기 구조를 가진다:

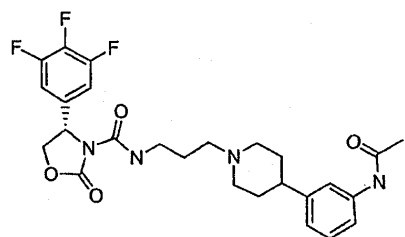


한 구현에서 화합물은 하기 구조를 가진다:

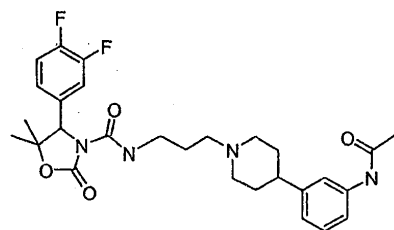


식 중, 각 Y는 독립적으로 수소 또는 -F이다.

한 구현에서 화합물은 하기 구조를 가진다:

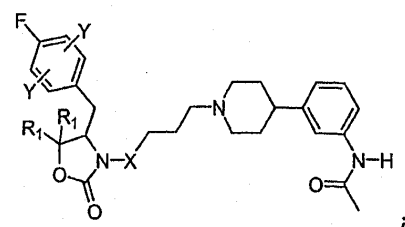


한 구현에서 화합물은 하기 구조를 가진다:



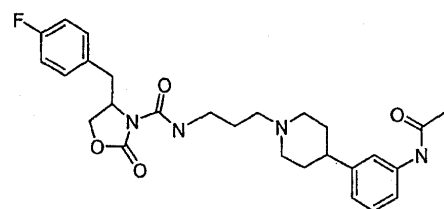
한 구현에서, R<sub>3</sub>은 하나 이상의 -F 또는 -Cl, 또는 메틸렌디옥시기로 임의 치환된 벤질이다.

한 구현에서 화합물은 하기 구조를 가진다:



식 중, 각 Y는 독립적으로 수소 또는 -F이다.

한 구현에서 화합물은 하기 구조를 가진다:



한 구현에서, 화합물은 거울상 이성질체 관점에서 순수하다.

한 구현에서, 화합물은 부분 입체이성질체 관점에서 순수하다.

한 구현에서, 화합물은 거울상 이성질체 및 부분 입체이성질체 관점에서 순수하다.

본 발명은 또한, 본 발명의 화합물의 치료 유효량과 약학 허용 담체를 혼합을 포함하는 의약 조성물을 제공한다.

한 구현에서, 화합물의 양은 약 0.01mg 내지 약 500mg이다.

한 구현에서, 화합물의 양은 약 0.1mg 내지 약 60mg이다.

한 구현에서, 화합물의 양은 약 1mg 내지 약 20mg이다.

한 구현에서, 의약 조성물은 액체인 담체로 구성되고, 조성물은 용액이다.

한 구현에서, 의약 조성물은 고체인 담체로 구성되고, 조성물은 정제이다.

한 구현에서, 의약 조성물은 젤인 담체로 구성되고, 조성물은 좌제이다.

본 발명은 또한, 본 발명의 임의의 화합물의 치료 유효량과 약학 허용 담체를 혼합을 포함하는 의약 조성물 제조 방법을 제공한다.

본 발명은 또한, 우울증, 신경불안, 충동 과다, 또는 비만으로 이루어지는 군에서 선택되는 질병으로 고생하는 대상 치료 방법으로, 본 발명 화합물의 치료 유효량을 대상에게 투여함을 포함하는 치료 방법을 제공한다.

한 구현에서, 치료 유효량은 1일 당, 약 0.03mg 내지 약 1000mg이다.

한 구현에서, 치료 유효량은 1일 당, 약 0.30mg 내지 약 300mg이다.

한 구현에서, 치료 유효량은 1일 당, 약 1.0mg 내지 약 100mg이다.

한 구현에서, 질병은 우울증이다.

한 구현에서, 질병은 신경불안이다.

한 구현에서, 질병은 비만이다.

한 구현에서, 질병은 충동 과다이다.

본 발명은, 대상의 체중을 줄이기에 유효량인 본 발명 화합물을 대상에게 투여함을 포함하는, 대상의 체중 감소 방법을 제공한다.

본 발명은, 대상의 우울증을 치료하기에 유효량인 본 발명 화합물을 대상에게 투여함을 포함하는, 우울증을 앓는 대상의 치료 방법을 제공한다.

본 발명은, 대상의 신경불안을 치료하기에 유효량인 본 발명 화합물을 대상에게 투여함을 포함하는, 신경불안을 앓는 대상의 치료 방법을 제공한다.

본 발명은, 대상의 배뇨 충동 과다를 경감하기에 유효량인 본 발명 화합물을 대상에게 투여함을 포함하는, 과다 반응성 방광으로 고생하는 대상의 배뇨 충동 과다 감소 방법을 제공한다.

본 발명은, 대상의 체중 감소를 유도하기에 유효량인 본 발명 화합물을 대상에게 투여함을 포함하는, 체중 감소가 필요한 대상의 비만 치료 방법을 제공한다.

본 발명은, 대상의 체중 감소 유지에 유효량인 본 발명 화합물을 대상에게 투여함을 포함하는, 체중 감소를 겪은 대상의 비만 조절 방법을 제공한다.

본 발명은, 대상의 배뇨 충동 과다를 치료하기에 유효량인 본 발명 화합물을 대상에게 투여함을 포함하는, 대상의 과다 반응성 방광의 치료 방법을 제공한다.

본 발명은, 대상의 증상이 MCH1 안타고니스트 치료에 의해 경감되며, MCH1 안타고니스트는 본 발명의 화합물인, 대상의 질병 치료 방법을 제공한다.

본 발명은, 증상을 경감시킬수 있는 유효량의 MCH1 안타고니스트를 대상에게 투여함을 포함하고, MCH1 안타고니스트는 본 발명의 화합물인, 대상의 질병 증상 경감 방법을 제공한다.

본 발명에서 사용된 용어 '헤테로아릴'은, 하나 이상의 산소, 황 또는 질소를 함유 가능한 5 또는 6원 불포화 고리를 포함하기 위해 사용된다. 제한이 아닌 헤테로아릴의 예는, 카바졸, 퓨라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이족사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐을 포함한다.

또한, 용어 '헤테로아릴'은, 하나 이상의 산소, 황 또는 질소를 함유 가능한 융합 2시클릭 고리계를 포함하기 위해 사용된다. 제한이 아닌 그러한 헤테로아릴의 예는, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조[b]퓨라닐, 벤조[b]티오펜릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 퓨리닐, 벤족사졸릴, 벤즈이족사졸릴, 벤조[b]티아졸릴, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 신노리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹사리닐, 1,8-나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리니릴, 이소퀴놀리닐, 프탈이미딜 및 2,1,3-벤조티아졸릴을 포함한다.

용어 '헤테로아릴'은, 하나 이상의 하기로 치환 가능한 상기한 화학 잔기를 또한 포함한다: -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 모노플루오로알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 폴리플루오로알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 알케닐, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 알키닐, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 모노플루오로시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 폴리플루오로시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알케닐.

'헤테로아릴'이라는 용어는, 하나 이상의 질소 원자를 가지는 상기한 화학 잔기의 N-옥사이드를 포함한다.

용어 '아릴'은, 본 발명에서 페닐 또는 나프틸이다.

본 발명은, 여기에 기재한 임의 화합물의 각 순수 입체이성질체를 제공한다. 그러한 입체이성질체는, 거울상이성질체, 부분 입체이성질체, 또는 E 또는 Z 알켄 또는 이민 이성질체를 포함한다. 본 발명은 또한, 라세믹 혼합물, 부분 입체이성질체 혼합물 또는 E/Z 이성질체 혼합물을 포함한 입체이성질체 혼합물을 제공한다. 입체 이성질체는 순수형으로 합성되거나 (Nogradi, M, Stereoselective Synthesis 1987, VCH Editor Ebel, H. 및 Asymmetric Synthesis Vol3, B5, 1983, Academic Press, Morrison J 편집) 또는 결정 및 크로마토그래피법과 같은 각종 방법으로 분리된다 (Jaques, J., Collet, A., Wilen, S. Enantiomer, Racemates and Resolutions, 1981, John Wiley and Sons, 및 Asymmetric Synthesis, Vol2, 1983, Academic Press, Morrison J 편집).

또한 본 발명 화합물은, 거울상이성질체, 부분 입체이성질체, 이성질체로 존재 가능하고, 2 이상의 화합물은 라세믹 또는 부분 입체이성질체 혼합물을 형성하여 존재 가능하다.

본 발명의 화합물은 바람직하게 80% 순수, 보다 바람직하게 90% 순수, 가장 순수하게는 95% 순수하다. 본 발명에 포함되는 것으로, 여기 기재한 화합물 모두의 약학 허용염 및 착물이 있다. 이들 염을 제조하는 산과 염기는, 여기에 기재된 산과 염기를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 제한이 아닌 산은, 하기의 무기산을 포함한다: 염산, 브롬산, 요오드산, 황산 및 붕산. 제한이 아닌 산은, 하기의 유기산을 포함한다: 아세트산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 주석산, 말레산, 시트르산, 메탄설폰산, 벤조산, 글리콜산, 락트산 및 만델산. 제한이 아닌 염기는, 다음을 포함한다: 암모니아, 메틸아민, 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 프로필아민, 디메틸아민, 에틸렌디아민, 히드록시에틸아민, 모포린, 피페라진 및 구아니딘. 본 발명은 또한 여기 기재한 모든 화합물의 수화물 및 다중형을 제공한다.

본 발명은, 본 발명 화합물의 전구약물을 범위내에 포함한다. 일반적으로 그러한 전구약물은, 본 발명 화합물의 작용 유도체로, 이는 생체내에서 필요 화합물로 곧 전환된다. 따라서, 본 발명에서 용어 '투여'는, 특히 기재된 화합물과의 각종 조건 치료 또는 특별히 기재되지 않은 화합물, 그러나 환자에게 투여후 생체내에서 특정 화합물로 전환되는 화합물과의 각종 조건 치료를 모두 포함한다. 적절한 전구약물 유도체의 선택 및 제조를 위한 통상의 방법은 일례로 Design of Prodrugs (H. Bundgaard 편, Elsevier, 1986)이다.

본 발명은 또한, 본 발명 화합물의 대사물을 포함한다. 대사물은, 본 발명 화합물을 생체 조건으로 도입시 생기는 활성종을 포함한다.

본 발명은 또한 발명의 화합물의 치료 유효량과 약학 허용 담체를 포함하는 의약 조성물을 제공한다. 한 구현에서, 화합물의 양은 약 0.01mg 내지 약 800mg이다. 다른 구현에서, 화합물의 양은 약 0.01mg 내지 약 500mg이다. 또다른 구현에서, 화합물의 양은 약 0.1mg 내지 약 250mg이다. 다른 구현에서, 화합물의 양은 약 0.1mg 내지 약 60mg이다. 또 다른 구현에서, 화합물의 양은 약 1mg 내지 약 20mg이다. 또다른 구현에서, 담체는 액체이고 조성물은 용액이다. 또다른 구현에서, 담체는 고체이고 조성물은 정제이다. 또다른 구현에서, 담체는 젤이고, 조성물은 좌제, 캡슐 또는 크림이다. 또다른 구현에서, 화합물은 약학 허용 경피 패치의 부분으로 제형화된다. 또다른 구현에서, 화합물은 스프레이 또는 흡입의 수단으로 대상에게 전달된다.

본 발명은 또한 발명의 화합물의 치료 유효량과 약학 허용 담체를 조합하여 제조한 의약 조성물을 제공한다.

본 발명은 발명의 화합물의 치료 유효량과 약학 허용 담체를 조합함을 포함하는 의약 조성물의 제조 방법을 제공한다.

고체 담체는, 내부 담체 (즉, 영양소 또는 미세영양소 담체), 향미제, 유효제, 용해제, 현탁제, 필러, 글라이드제, 압축 보조제, 결합제 또는 정제 봉해제로 또한 작용하는 것 하나 이상의 물질을 포함할 수 있고, 이는 또한 캡슐화 물질일 수 있다. 분말에서, 담체는, 미세 분리된 활성성분과 혼합된 미세 분리 고체이다. 정제에서, 활성 성분은, 적절 비율로 필요 압축 성질을 가진 담체와 혼합되어 목적 형태 및 크기로 압축된다. 분말 및 정제는 활성성분을 99% 이하 함유한다. 적절한 고체 담체는, 일례로 칼슘 인산, 마그네슘 스테아레이트, 타크, 슈가, 락토스, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 저융점 왁스 및 이온 교환 수지를 포함한다.

액체 담체는 용액, 현탁액, 에멀전, 시럽, 엘릭서, 및 압축 조성물 제조에 사용된다. 활성 성분은, 물, 유기 용매, 이들의 혼합물 또는 약학 허용 오일 또는 지방과 같은 약학 허용 액체 담체에 용해 또는 현탁된다. 액체 담체는, 용해화제, 에멀전화제, 완충제, 방부제, 감미제, 향미제, 현탁제, 점증제, 착색제, 점도 조절제, 안정화제 또는 삼투압조절제와 같은 다른 적절한 약학 첨가제를 함유 가능하다. 구강 또는 비경구 투여의 적절한 액체 담체의 예는, 물 (바람직하게는 소듐 카복시메틸 셀룰로스 용액인, 셀룰로스 유도체와 같은 상기의 첨가제를 일부 함유), 알콜 (하나 또는 다수개의 OH를 가지는 알콜, 예로서 글리콜) 및 이들의 유도체와 오일이다 (즉, 분화된 코코넛 오일 및 아라키스 오일). 비경구 투여를 위해, 담체는 또한 에틸올레이트 또는 이소프로필 미리스테이트 같은 오일성 에스터이다. 소독 액체 담체는, 비경구 투여용 소독 액체 조성물 형성에 유용하다. 압축 조성물용 액체 담체는, 할로겐화 탄화수소 또는 기타 약학 허용 분사제이다.

소독 용액 또는 현탁액인 액체 의약 조성물은, 일례로, 근육내, 초내, 경막외, 복강내 또는 피하 주사에 사용 가능하다. 소독 용액은 또한, 정맥내 주사 가능하다. 화합물은 소독수, 식염수 또는 기타 적절한 소독 주사 매질을 사용한 투여 시에 용해 또는 현탁되는 소독 고체 조성물로 제조 가능하다. 목적하는 담체는, 필요하면 비활성인 결합제, 현탁제, 유효제, 풍미제, 감미제, 방부제, 염료 및 코팅등 포함한다. 화합물은, 기타 용질 또는 현탁제 (일례로 용액 등장화에 충분한 식염수 또는 글루코스), 담즙염, 아카시아, 젤라틴, 소르비탄 모노올레이트, 폴리소르베이트 80 (소르비톨 및 에틸렌 옥사이드와 공중합된 무수물의 올레이트 에스테르) 등을 포함한 소독 용액 또는 현탁액의 형태로 구강 투여된다.

화합물은, 액체 또는 고체 조성물 형태로 구강 투여된다. 구강 투여에 적절한 조성물은 필 (pill), 캡슐, 과립, 정제, 및 분말과 같은 고체 형태, 용액, 시럽, 엘릭서 및 현탁액과 같은 액체 형태를 포함한다. 비경구 투여를 위한 형태는 소독 용액, 에멀전 및 현탁액을 포함한다.

투여 최적량은, 당업자에 의해 결정되며, 사용하는 특정 화합물, 제제의 강도, 투여 방식, 질병 조건의 진행도에 따라 가변이다. 치료받는 특정 대상에 따른 추가 인자, 즉 대상의 나이, 체중, 성별, 식이, 및 투여 회수를 포함하는 것에 의해, 투여량이 조절된다.

본 발명에서 '치료 유효량'은, 화합물이 효과적인 질병을 가진 대상에게 투여시, 질병의 감소, 퇴화 또는 경감을 일으키는 화합물의 임의량이다. 본 발명에서, '대상'은, 인간 또는 포유류인 척추동물이다.

본 발명은, 대상의 이상 (abnormality) 치료에 유효한 MCH1 수용체 안타고니스트인 본 발명 화합물의 양을 대상에게 투여함을 포함하는, MCH1 수용체의 활성을 감소시킴에 의해 이상을 경감하는, 이상을 가지는 대상의 치료 방법을 제공한다.

별도의 구현에서, 이상은, 스테로이드 또는 뇌하수체 호르몬 이상, 에피네프린 분비 이상, 위장관 이상, 심혈관 이상, 전해질 비율 이상, 저혈압, 당뇨, 호흡기 질환, 천식, 생식기 이상, 면역 이상, 엔도크린 이상, 근골격 이상, 신경분비 이상, 인식 이상, 알츠하이머씨 병과 같은 기억 이상, 감각 조절 및 전달 이상, 운동 조화 이상, 감각 총합 이상, 운동 총합 이상, 파킨슨씨 병과 같은 도파민성 기능 이상, 교감 신경 지배 이상, 우울증 및 불안과 같은 감성 이상, 스트레스 관련 이상, 체액 조화 이상, 마비 이상, 고통, 정신착란과 같은 정신 이상, 모르핀 내 성, 아편 중독, 편두통 또는 배뇨 충동과 같은 배뇨 이상의 조절이다.

하기의 우울 및 불안 질병 기재는, 본 발명 화합물의 유용성 예시 목적이다. 하기의 우울 및 불안 질병의 정의는, 문헌에 기재된 것이다 (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994a; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3판, 개정, DSM-III-R, American Psychiatric Association, 1987). 이들 질병 관련 추가의 정보는, 본 문헌 및, 하기에 인용한 문헌에서 발견되며, 이는 여기에 모두 참고로 편입된다.

우울 장애에는 주요 우울 장애 및 기분 저하 장애가 포함된다 (American Psychiatric Association, 1994a; America



n Psychiatric Association, 1994b). 주요 우울 장애는, 조증 또는 경조증 삽화없이 하나 이상의 주요 우울 삽화 발생을 특징으로 한다. 주요 우울 삽화는 일반적으로 일상 기능을 방해하는 한 가지의 주된 비교적 지속적인 (2 주 이상 동안 거의 매일) 우울 또는 불쾌 기분으로 정의되며; 이는 하기 8 가지 중 4 가지 이상의 병후를 포함해야 한다: 식욕의 변화, 수면의 변화, 정신운동 요동 또는 지연, 일상 활동에서의 흥미 감소 또는 성적 욕동 감소, 피로 증가, 죄책감 또는 무력감, 사고 둔화 또는 집중력 감퇴, 및 자살 충동 또는 자살 동경 (Medical Economics Company, 2002). 기분저하 장애는 주요 우울 삽화로 명명될 만큼 심하지는 않으나, 심한 기간 없이 주요 우울 장애보다 더 오래 지속 유형의 우울증을 수반한다.

본 발명의 화합물들은 임의의 하기 시험 적용에 의해 우울증으로 진단된 환자에서의 우울증 치료에 유효한 것으로 간주된다: Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Hamilton depressed mood item, Clinical Global Impressions (CGI)-Severity of Illness. 또한, 본 발명의 화합물들은 상기 시험에서 측정되는 특정 인자, 예컨대 우울 무드 항목 (depression mood item) 수면 장애 인자 및 불안 인자를 포함하는 HDRS 서브인자 스코어, 및 Illness rating 의 CGI-정도의 개선 유도에 유효한 것으로 간주된다. 또한, 본 발명의 화합물들은 주요 우울 삽화의 재발 방지에 유효한 것으로 간주된다.

불안 장애에는 공황 장애, 공황장애의 병력 유무에서의 광장공포증, 특정 공포증, 사회 공포증, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애 및 일반적인 불안 장애가 포함된다. 본 발명의 화합물들은 상기 장애로 진단된 환자에서의 상기 임의의 모든 장애 치료에서 유효한 것으로 간주된다.

강박 장애는, 과대 망상으로 인식되는 자아이조성 및/또는 반복적이며, 고의적이고 집중적인 거동 (강박 관념) 인, 재귀적인 지속적 공상, 사고, 충동 또는 상상 (충동성) 을 특징으로 한다 (American Psychiatric Association, 1994a). 강박관념 또는 충동성은 현격한 고통을 초래하며, 시간 소모적이거나, 또는 사회적 또는 직업적 기능을 현저하게 방해한다.

본 발명의 화합물들은, 이에 한정되지 않으나, 하기를 포함할 수 있는 적당한 시험 적용으로 강박 장애로 진단된 환자에서의 강박관념 및 충동성 치료에 유효한 것으로 간주된다: Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS) (Goodman, 1989) (성인용), National Institute of Mental Health Global OCD Scale (NIMH GOCS), CGI-Severity of Illness scale. 또한, 본 발명의 화합물들은 상기 시험에서 측정되는 특정 인자들, 예컨대 YBOCS 합계 스코어에서의 여러 포인트 감소에서 유효한 것으로 간주된다. 또한, 본 발명의 화합물들은, 강박 장애의 재발 방지에 유효한 것으로 간주된다.

불안 장애는, 재발하는 예상치 않은 공황 발작 및 추가적인 발작에 대한 우려, 결과에 대한 걱정 또는 발작의 연속, 및/또는 발작과 관련된 거동에서의 현저한 변화를 특징으로 한다 (American Psychiatric Association, 1994a). 공황 발작은, 하기의 병후들 중 4 가지 (이상) 이 갑자기 발생하거나 10 분 이내에 정점에 도달하는 극단적인 공포 또는 불쾌의 분리성 기간으로 정의된다: (1) 심계항진, 난타성 심장, 또는 심박 가속; (2) 발한; (3) 진정 또는 진탕; (4) 호흡 곤란 또는 비구폐쇄의 감지; (5) 질식의 느낌; (6) 가슴 통증 또는 불쾌감; (7) 구역질 또는 복부 통증; (8) 현기증, 불안정감, 어지러움 또는 기절의 느낌; (9) 비현실감 (비현실의 느낌) 또는 이인증 (자아로부터의 분리); (10) 제어 상실의 공포; (11) 사망의 공포; (12) 감각이상 (무감각 또는 자동 감각); (13) 간헐 안면홍조. 불안 장애는 광장공포증, 또는 대중에 나서는 것에 대한 비합리적인 종종 무력한 공포가 동반되거나 또는 동반되지 않을 수 있다.

본 발명의 화합물들은, 공황 발작 발생 빈도를 근거로 하거나 또는 Illness scale 의 CGI-Severity 를 이용하여 불안 장애로 진단된 환자에서의 불안 장애 치료에 유효한 것으로 간주된다. 또한 본 발명의 화합물들은, 상기 평가에서 측정되는 특정 인자의 개선, 예컨대 공황 발작의 빈도 감소 또는 일소, Illness scale 의 CGI-Severity 의 개선, 또는 CGI-Global Improvement 스코어 1 (매우 많이 개선), 2 (많이 개선) 또는 3 (최소한의 개선) 유도에 유효한 것으로 간주된다. 또한, 본 발명의 화합물들은 불안 장애의 재발 방지에 유효한 것으로 간주된다.

사회 공포증으로 공지되기도 한, 사회적 불안 장애는, 낯선 사람에 대한 노출 또는 타인의 감시에 놓이는 하나 이상의 사회적 또는 기능적 상황에서의 특이한 지속적인 공포를 특징으로 한다 (American Psychiatric Association, 1994a). 공포스런 상황에서의 노출은 대부분 늘 불안을 야기하며, 이는 공황 발작의 집중으로 접근할 수 있다. 두려워하는 상황은 피하거나 또는 집중적인 걱정 또는 고통을 갖고 견딘다. 두려워하는 상황(들)에서의 회피, 불안한 예감, 또는 고통은 개인의 일상, 직업 또는 학업 기능, 또는 사회적 활동 또는 관계에 현저히 방해되거나, 또는 공포감을 갖고 있는 것에 대한 현저한 고통이 있다. 더 낮은 정도의 기능 불안 또는 수줍음은 정신약물학적 치료가 필요하지 않다.

본 발명의 화합물들은, 임의의 하기 시험 시행에 의해 사회 불안 장애로 진단된 환자에서의 사회 불안 장애 치료에 유효한 것으로 간주된다: Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS), Illness scale 의 CGI-Severity, 불안에 대한 Hamilton Rating Scale (HAM-A), 우울에 대한 Hamilton Rating Scale (HAM-D), DSM-IV 의 축 V Social and Occupational Functioning Assessment Scale, 축 II (ICD-10) World Health Organization Disability Assessment, Schedule 2 (DAS 2), Sheehan Disability Scale, Schneier Disability Profile, World Health Organization Quality of Life-

100 (WHOQOL-100), 또는 본 발명에 참고 문헌으로 포함되는 Bobes, 1998 의 문헌에 기재된 것과 같은 기타 시험들. 또한, 본 발명의 화합물들은 상기 시험들에 의해 측정되는 개선 유도, 예컨대 Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) 에서의 기준선으로부터의 변화, 또는 CGI-Global Improvement 스코어 1 (매우 많이 개선), 2 (많이 개선) 또는 3 (최소한의 개선) 에 유효한 것으로 간주된다. 또한, 본 발명의 화합물들은 사회 불안 장애의 재발 방지에 유효한 것으로 간주된다.

일반 불안 장애는, 6 개월 이상 지속되며 당사자가 제어하기 어려운 것으로 판명된 과도한 불안 및 근심 (걱정스런 예측) 을 특징으로 한다 (American Psychiatric Association, 1994a). 이는 하기의 6 가지 병후 중 3 가지 이상이 수반되어야 한다: 안절부절함 또는 막다른 곳에 있는 느낌, 쉽게 피로함, 집중 곤란 또는 공허감, 과민성, 근육 긴장, 수면 장애. 상기 장애에 대한 진단 기준은 DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994a) 에 더 기재되어 있으며, 이는 본원에 참고 문헌으로 포함된다.

본 발명의 화합물들은 DSM-IV 에 기재되어 있는 진단 기준에 따라 상기 장애로 진단된 환자에서의 일반 불안 장애 치료에 유효한 것으로 간주된다. 또한, 본 발명의 화합물들은, 예컨대 하기와 같은 상기 장애의 병후 감소에 유효한 것으로 간주된다: 과도한 불안 및 근심, 쉽게 지침, 걱정 조절 곤란, 쉽게 지침, 또는 막다른 곳에 있는 느낌, 쉽게 피로함, 집중 곤란 또는 공허감, 과민성, 근육 긴장, 또는 수면 장애. 또한, 본 발명의 화합물들은 불안 장애 재발 방지에 유효한 것으로 간주된다.

DSM-III-R/IV (American Psychiatric Association, 1987, American Psychiatric Association, 1994a) 에서와 같이 정의된 외상 후 스트레스 장애 (PTSD) 진단에서는, 실질적인 또는 직면되는 사망 또는 심각한 부상, 또는 자신 또는 타인의 육체적 형상에 대한 위협이 수반되며, 강한 두려움, 무력감 또는 공포감을 수반하는 외상성 사고에 대한 노출을 필요 조건으로 한다. 외상성 사고에 대한 노출 결과 발생하는 병후에는, 강박적 사고, 플래쉬백 또는 꿈의 형태의 사고 재경험 및 사고에 대한 단서 노출에 대한 강한 심리적 고통 및 심리적 반응; 외상 사고를 암시하는 상황 회피, 사고의 상세한 점 회상 불능, 및/또는 상당한 활동에서의 흥미 저하로서 나타나는 일반적인 응답성의 둔화, 타인으로부터의 소외, 제한된 정동 범위, 또는 단축된 미래감 (sense of foreshortened future); 과다경계, 과다한 놀람반응, 수면 장애, 집중력 감퇴, 및 과민성 또는 분노의 폭발을 포함하는 자율 각성이 포함된다. PTSD 진단에서는, 병후가 1 개월 이상 존재하며, 이들이 임상적으로 의미있는 고통 또는 사회적으로, 직업적으로, 또는 다른 중요한 기능 영역에서 감소를 초래하는 것을 필요 조건으로 한다.

본 발명의 화합물들은 임의의 하기 시험 적용으로 PTSD 로 진단된 환자에서의 PTSD 치료에 유효한 것으로 간주된다: Clinician-Administered PTSD Scale Part 2 (CAPS), 환자 평가 Impact of Event Scale (IES) (Medical Economics Company, 2002, p. 2752). 또한, 본 발명의 화합물들은 CAPS, IES, CGI-Severity of Illness 또는 CGI-Global Improvement 시험에서의 개선 유도에 유효한 것으로 간주된다. 또한, 본 발명의 화합물들은 PTSD 의 재발 방지에 유효한 것으로 간주된다.

바람직한 구현예에서, 주제가 되는 발명은 하기에 나타난 장애의 치료 또는 관리 방법을 제공한다: 우울 장애, 불안 장애, 섭식/체중 장애, 및 비뇨기 장애. 우울 장애의 예는, 주요 우울 장애 또는 기분 저하 장애이다. 불안 장애의 예는 공황 장애, 공황 장애의 병력이 없는 광장공포증, 특정 공포증, 사회 공포증, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애 또는 일반 불안 장애이다. 섭식/체중 장애의 예는, 비만, 체중 증가, 대식증, 신경성 대식증 또는 신경성 거식증이다. 비뇨기 장애의 예는, 이에 한정되지 않으나, 요실금, 과민성 방광, 절박 요실금, 빈뇨, 야간뇨 및 야뇨증이다. 과민성 방광 및 절박 요실금은 양성 전립선 비대증과 연관되거나 또는 연관되지 않을 수 있다.

본 발명은 대상의 식품 소비를 감소시키는 유효량의 본 발명의 화합물을 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상의 섭식 거동 변경 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 섭식 장애 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상의 섭식 장애 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 구현예에서, 섭식 장애는 비만, 대식증, 신경성 대식증 또는 신경성 거식증이다.

본 발명은 또한, 환자의 체질량 감소 방법으로서, 환자의 체질량을 감소시키는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 체중 감소를 필요로 하는 환자의 비만증 관리 방법으로서, 환자의 체중 감소를 유도하는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 체중 감소를 경험한 환자의 비만증 관리 방법으로서, 환자의 체중 감소를 유지하는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한, 환자의 우울증 치료 방법으로서, 환자의 우울증을 치료하는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 환자의 불안증 치료 방법으로서, 환자의 불안증을 치료하는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 환자의 우울증 및 불안증 치료 방법으로서, 환자의 우울증 및 불안증을 치료하는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 환자의 주요 우울 장애 (major depressive disorder)

der) 치료 방법으로서, 환자의 주요 우울 장애를 치료하는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 환자의 기분저하 장애 치료 방법으로서, 환자의 기분저하장애를 치료하는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 강박 장애를 갖는 환자의 강박사고 및 강박행위 치료 방법으로서, 환자의 강박사고 및 강박행위를 치료하는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명은 환자의 공황 장애 (광장공포증이 있거나 없음) 치료 방법으로서, 환자의 공황 장애를 치료하는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 환자의 사회 불안 장애 치료 방법으로서, 환자의 사회 불안 장애를 치료하는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 환자의 범불안 장애 치료 방법으로서, 환자의 범불안 장애를 치료하는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 환자의 외상 후 스트레스 장애 치료 방법으로서, 대상의 외상 후, 스트레스 장애를 치료하는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

본 발명의 화합물은 하나 이상의 하기 측정법으로 비만증임을 진단 받은 환자의, 체중 감소 및 체중 감소 유지를 포함하는, 비만증 치료에 효과적일 것으로 생각된다: 증가된 체질량 지수, 증가된 허리 둘레 (복강내 지방 지표), 듀얼 에너지 X선 흡광법 (DEXA) 및 휴지 (안드로이드) 지방 질량. 또한, 본 발명의 화합물은 상기 테스트에서 측정된 특정 요인의 개선을 유도하는데 효과적일 것으로 생각된다.

본 발명의 화합물은, 1주당 불필요한 삽화의 수, 1일당 불필요한 배뇨의 수 및 1회의 배뇨당 적은 부피의 방출로 입증되는, 절박성 요실금 또는 혼합성 요실금 (절박성 요실금이 우세함) 을 갖는 환자의 비뇨기 장애를 치료하는데 효과적일 것으로 생각된다. 또한, 본 발명의 화합물은 상기 테스트에서 측정된 특정 요인의 개선을 유도하는데 효과적일 것으로 생각된다.

본 발명은 또한, 양극성 I 또는 II 장애, 정신분열정동 장애, 우울감을 갖는 인지 장애, 성격 장애, 불면증, 과다수면, 기면증, 일주기 율동 수면 장애, 악몽증, 야경증 또는 몽유병을 겪고 있는 환자를 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 환자의 절박성 요실금, 긴박증 및/또는 빈뇨의 증상을 갖는 방광 과민증을 치료하는 방법으로서, 환자의 방광 과민증을 치료하는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 방광 과민증을 겪고 있는 환자의 절박성 요실금을 완화시키는 방법으로서, 환자의 절박성 요실금을 완화시키는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 방광 과민증을 겪고 있는 환자의 긴급성 요의 (urinary urgency) 를 완화시키는 방법으로서, 환자의 긴급성 요의를 완화시키는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 부가적으로, 본 발명은 방광 과민증을 겪고 있는 환자의 빈뇨를 완화시키는 방법으로서, 환자의 빈뇨를 완화시키는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 비뇨기 장애를 겪고 있는 환자의 치료 방법으로서, 환자의 비뇨기 장애를 치료하는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 비뇨기 장애는 요실금, 방광 과민증, 절박성 요실금, 빈뇨, 긴급성 요의, 야간뇨 또는 유뇨증이다.

본 발명은 환자의 장애 증상 완화 방법으로서, 증상을 완화시키는데 유효한 양으로, 본 발명의 화합물 중 임의의 것인 MCH1 안타고니스트를 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

본 발명의 구현예에서, 환자는 척추 동물, 포유류, 인간 또는 개과의 동물이다. 또다른 구현예에서, 화합물은 경구 투여된다. 더욱이 또다른 구현예에서, 상기 화합물은 음식과 배합되어 투여된다.

본 발명은 바람직한 구현예의 실험 상세설명으로부터 보다 잘 이해되어질 것 이며, 주제 발명은 하기 제시된 것에 대한 치료 방법을 제공한다: 우울증, 불안증, 섭식/체중 장애, 비뇨기 장애. 섭식/체중 장애의 예는 비만증, 개월증 또는 신경성 개월증이다. 비뇨기 장애의 예는 요실금, 방광 과민증, 절박성 요실금, 빈뇨, 긴급성 요의, 야간뇨 또는 유뇨증을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 방광 과민증 및 긴급성 요의는 양성 전립샘 비대와 관련되거나 관련되지 않을 수 있다.

본 발명은 환자의 식이 거동 조절 방법으로서, 환자의 음식 소비를 감소시키는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한, 환자의 섭식 장애를 치료하는 방법으로서, 환자의 음식 소비를 감소시키는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명의 한 구현예에서, 섭식 장애는 개월증, 비만증 또는 신경성 개월증이다. 본 발명의 한 구현예에서, 환자는 척추 동물, 포유류, 인간 또는 개과의 동물이다. 또다른 구현예에서, 상기 화합물은 음식과 배합되어 투여된다.

본 발명은 또한, 환자의 체질량 감소 방법으로서, 환자의 체질량을 감소시키는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한, 우울증을 겪고 있는 환자의 치료 방법으로서, 환자의 우울증을 치료하는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 불안증을 겪고 있는 환자의 치료 방법으로서, 환자의 불안증을 치료하는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 우울증 및 불안증을 겪고 있는 환자의 치료 방법으로서, 환자의 우울증 및 불안증을 치료하는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 주요 우울 장애, 기분저하 장애, 양극성 I 또는 II 장애, 정신분열정동 장애, 우울감을 갖는 인지 장애, 성격 장애, 불면증, 과다수면, 기면증, 일주기 율동 수면 장애, 악몽증, 야경증, 몽유병, 강박 장애, 광장공포증이 있거나 없는 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 사회 불안 장애, 사회 공포증 및 범불안 장애를 겪는 환자를 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 비뇨기 장애를 겪고 있는 환자의 치료 방법으로서, 환자의 비뇨기 장애를 치료하는데 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 비뇨기 장애는 요실금, 방광 과민증, 절박성 요실금, 빈뇨, 긴급성 요, 야간뇨 또는 유뇨증이다.

본 발명은 하기 실험 상세설명으로부터 보다 잘 이해되어질 것이다. 하지만, 당업자는 논의의 특정 방법 및 결과가, 후술되는 청구범위의 보다 상세히 기재된 본 발명의 예시일 뿐임을 쉽게 이해할 것이다.

## 실험부

### I. 실시예에 대한 합성 방법

일반법: 모든 반응 (병렬식 합성 반응 배열로 수행되는 것은 제외함) 은 아르곤 분위기 하에서 수행되었으며, 적절한 용매 중의 또는 순수한 시약을 시린지(syringe) 및 캐놀라(cannula) 기술을 통해 반응 용기로 이송시켰다. 병렬식 합성 반응 배열은 J-KEM 가열 진탕기 (Saint Louis, MO) 를 사용하여 바이알(vial) (불활성 분위기 없음) 에서 수행되었다. 무수 용매를 Aldrich Chemical Company로부터 구매하여, 그대로 사용하였다. 본 특허에 기재된 예들은 ACD/명명 프로그램 (버전 2.51, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canada) 를 사용하여 명명되었다. 특별한 언급이 없는 한,  $^1\text{H}$  스펙트럼은, 내부 표준으로서 테트라메틸실란을 사용하여 300 및 400 MHz (각각 QE Plus 및 Bruker) 에서 보고되었다. s = 단일항 (singlet); d = 이중항 (doublet); t = 삼중항 (triplet); q = 사중항 (quartet); p = 오중항 (pentet), 육중항 (sext); 칠중항 (sept); br = 브로드(broad); m = 다중항 (multiplet). 원소 분석은 Robertson Microlit Laboratories, Inc. 에 의해 수행되었다. 특별히 언급되지 않는 한, 질량 스펙트럼은 저분리능 전자스프레이 (low-resolution electrospray; ESMS)를 사용하여 획득되었으며, MH<sup>+</sup>가 보고되었다. 박막 크로마토그래피 (TLC) 는 실리카겔 60 F<sub>254</sub> 으로 미리코팅된 유리판 (0.25 mm, EM Separations Tech.) 상에서 수행되었다. 제조용 박막 크로마토그래피는 실리카겔 GF 로 미리코팅된 유리 시트 (2 mm, Analtech) 상에서 수행되었다. 플래시 컬럼 크로마토그래피는 Merck 실리카겔 60 (230 내지 400 메쉬) 상에서 수행되었다. 용점 (mp) 은 Mel-Temp 장치의 열린 모세관에서 수행되었으며, 보정되지 않았다.

### 피페리딘 측쇄 중간체

**tert-부틸 4-[[[(트리플루오로메틸)술포닐]옥시]-1,2,3,6-테트라히드로-1-피리딘카르복실레이트**: n-부틸 리튬 (17.6 mL, 44.2 mmol, hexan 중 2.5 M) 을 0°C 에서 40 mL 의 건조 THF 중 디이소프로필 아민 용액 (96.2 mL, 44.2 mmol) 에 첨가하고, 20분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 -78°C 로 냉각하고, THF (40 mL) 중 tert-부틸 4-옥소-1-피페리딘카르복실레이트 (Aldrich Chemical Company, 40.0 mmol) 을 상기 반응 혼합물에 적가하고, 30 분 동안 교반했다. THF (40 mL) 중 Tf<sub>2</sub>NPh (42.0 mmol, 15.0 g) 을 상기 반응 혼합물에 적가하고, 0°C 에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 진공 농축하고, hexan:EtOAc (9:1) 중에 재용해시키고, 알루미나 플러그에 통과시키고, 알루미나 플러그를 hexan:EtOAc (9:1) 로 세척했다. 조합된 추출물을 농축시켜, 16.5 g 의 목적 화합물을 산출하였으며, 이는 일부 출발 Tf<sub>2</sub>NPh 로 오염되었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.77 (s, 1 H), 4.05 (dm, 2 H, J=3.0 Hz), 3.63 (t, 2 H, J=5.7 Hz), 2.45 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H).

**tert-부틸 4-[3-(아미노)페닐]-1,2,3,6-테트라히드로-1-피리딘카르복실레이트**: 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 (4.2 mL), tert-부틸 4-[[[(트리플루오로메틸)술포닐]옥시]-1,2,3,6-테트라히드로-1-피리딘카르복실레이트 (0.500 g, 1.51 mmol) 을 첨가하고, 20분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공 농축하고, hexan:EtOAc (9:1) 중에 재용해시키고, 알루미나 플러그에 통과시키고, 알루미나 플러그를 hexan:EtOAc (9:1) 로 세척했다. 조합된 추출물을 농축시켜, 0.500 g 의 목적 화합물을 산출하였으며, 이는 일부 출발 tert-부틸 4-[[[(트리플루오로메틸)술포닐]옥시]-1,2,3,6-테트라히드로-1-피리딘카르복실레이트 로 오염되었다.

mol), 3-아미노페닐보론산 반(半)술페이트 (0.393 g, 2.11 mmol), 리튬 클로라이드 (0.191 g, 4.50 mmol), 및 디메톡시에탄 (5 ml) 중 테트라키스-트리페닐포스핀 팔라듐 (0) (0.080 g, 0.075 mmol) 의 혼합물을, 불활성 분위기 (트리페닐포스핀 옥시드의 형성을 방지하기 위해 혼합물을 초기에 탈기하는 것이 권유된다) 하에 환류 온도에서 3 시간 동안 가열했다. 냉각된 반응 혼합물의 유기 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 세정했다 (3×). 조합된 유기 추출물을 진공하에 건조 및 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카, BOC 기의 가수분해를 방지하기 위해 1% 첨가된 이소프로필아민을 갖는, 헥산:EtOAc:디클로로메탄 (6:1:1)) 하여, 0.330 g 의 목적 생성물을 81% 수율로 수득했다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.12 (t, 1H,  $J$ = 7.60 Hz), 6.78 (d, 1H,  $J$ = 8.4 Hz), 6.69 (t, 1H,  $J$ = 2.0 Hz), 6.59 (dd, 1H,  $J$ = 2.2, 8.0 Hz), 6.01 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (d, 2H,  $J$ = 2.4 Hz), 3.61 (t, 2H,  $J$ = 5.6 Hz), 2.52 - 2.46 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); ESMS  $m/e$  : 275.2 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$  에 대한 분석값 : C, 70.04; H, 8.08; N, 10.21. 측정값 : C, 69.78; H, 7.80; N, 9.92.

**tert-부틸 4-[3-(아미노)페닐]-1-피페리딘카르복실레이트:** 3.10 g 의 tert-부틸 4-(3-아미노페닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-1-카르복실레이트 (11.3 mmol) 및 200 ml 에탄올 중 1.0 g 의 10% Pd/C 의 혼합물을 풍선법 (balloon method) 을 사용하여 2 일 동안 실온에서 수소화하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 에탄올로 세정했다. 조합된 에탄올 추출물을 진공 농축하고, 잔여물을 실리카 상 크로마토그래피 (BOC 기의 가수분해를 방지하기 위해 1% 첨가된 이소프로필아민을 갖는 디클로로메탄:에탄올 95:5) 하여, 2.63 g 의 목적 생성물 (84%) 을 수득했다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10 (t, 1H,  $J$ = 7.60 Hz), 6.62 (d, 1H,  $J$ = 8.4 Hz), 6.60 - 6.59 (m, 2H), 4.27 - 4.18 (m, 2H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 2.80 - 2.72 (m, 2H), 2.62 - 2.59 (m, 1H), 1.89 - 1.52 (m, 4H), 1.49 (s, 9H); ESMS  $m/e$  : 277.2 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

**tert-부틸 4-[3-(아세틸아미노)페닐]-1,2,3,6-테트라히드로-1-피리딘카르복실레이트:**

$\text{Na}_2\text{CO}_3$  포화 수용액 (25 ml), tert-부틸 4-[[[(트리플루오로메틸)술포닐]옥시]-1,2,3,6-테트라히드로-1-피리딘카르복실레이트 (20 mmol), 3-아세틸아미노페닐보론산 (30 mmol) 및 디메톡시에탄 (40 ml) 중 테트라키스-트리페닐포스핀 팔라듐 (0) (1.15 g) 의 혼합물을, 환류 온도에서 밤새 가열했다. 냉각된 반응 혼합물의 유기 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 세정했다 (3×). 조합된 유기 추출물을 진공하에 건조 및 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피하여, 목적 생성물을 수득했다:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (br s, 1 H), 7.57 (br s, 1 H), 7.41 (br d, 1 H,  $J$ =7.8 Hz), 7.25 (분명한 t, 1 H,  $J$ =7.8 Hz), 7.08 (br d, 1 H,  $J$ =7.8 Hz), 5.99 (br s, 1 H), 4.03 (br m, 2 H,  $J$ =2.7 Hz), 3.59 (t, 2 H,  $J$ =5.7 Hz), 2.46 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.49 (s, 9 H).

**N1-[3-(1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐)페닐]아세트아미드:** 디옥산 (10 ml) 중 4M HCl 의 용액을 디클로로메탄 (30 ml) 중 tert-부틸 4-[3-(아세틸아미노)페닐]-1,2,3,6-테트라히드로-1-피리딘카르복실레이트 (8.25 mmol) 에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 진공 농축하여, 목적 생성물을 히드로클로라이드 염으로서 수득했다 (2.1 g):

<sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41-7.00 (m, 4 H), 6.10 (br, 1 H), 3.55 (m, 2 H), 3.16 (t, 2 H, J = 5.7 Hz), 2.44 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H).

**tert-부틸 N-(3-브로모프로필)카르바메이트:** 9.89 mmol 디클로로메탄 중 염기의 존재 하에, 3-브로모프로필아민 히드로브로마이드 및 BOC<sub>2</sub>O로부터 제조되었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

5.07 (br, 1 H), 3.31 (t, 2 H, J=6.6 Hz), 3.12 (분명한 br q, 2 H, J=6.0 Hz), 1.92 (p, 2 H, J=6.6 Hz), 1.30 (s, 9H).

**tert-부틸 N-(3-{4-[3-(아세틸아미노)페닐]-1,2,3,6-테트라히드로-1-피리디닐}프로필)카르바메이트:** 건조 디옥산 (30 ml) 중 N1-[3-(1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐)페닐]아세트아미드.HCl (8.24 mmol), tert-부틸 N-(3-브로모프로필)카르바메이트 및 칼륨 카르보네이트 (33 mmol)의 용액을 환류 온도에서 밤새 가열했다. 고체를 여과 제거하고, 용액을 진공 농축시키고, 생성물을 크로마토그래피하여, 목적 생성물 (110 mg)을 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

7.65 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H, J=7.8 Hz), 7.16 (분명한 t, 1 H, J=7.8 Hz), 7.10 (d, 1 H, J=7.8 Hz), 6.02 (s, 1 H), 5.23 (b, 1 H), 3.40 (b, 2 H), 3.30-1.80 (m, 10 H), 2.18 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H).

**N1-[3-[1-(3-아미노프로필)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]페닐]아세트아미드:** TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml)의 1:1 용액을 디클로로메탄 (5 ml) 중 tert-부틸 N-(3-{4-[3-(아세틸아미노)페닐]-1,2,3,6-테트라히드로-1-피리디닐}프로필)카르바메이트에 첨가했다. 생성된 용액을 실온에서 1 내지 3 일 동안 교반하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>를 pH > 6 까지 첨가하고, 유기 층을 분리하고, 진공 건조시켜, 목적 생성물을 수득했다 (45 mg):

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

7.68 (br, 1 H), 7.35 (dm, 1 H, J=7.8 Hz), 7.25 (분명한 t, 1 H, J=7.8 Hz), 7.15 (dm, 1 H, J=7.8 Hz), 6.12 (m, 1 H), 3.22 (m, 2 H), 3.03 (t, 2 H, J=7.3 Hz), 2.78 (t, 2 H, J=5.5 Hz), 2.70-2.50 (m, 4 H), 2.10 (s, 3 H), 1.87 (p, 2 H, J=7.3 Hz).

**tert-부틸 4-[3-(아세틸아미노)페닐]-1-피페리딘카르복실레이트:** EtOH (10 ml) 중 5% Pd/C (100 mg) 및 tert-부틸 4-[3-(아세틸아미노)페닐]-1,2,3,6-테트라히드로-1-피리딘카르복실레이트 (710 mg)의 혼합물을 실온에서 밤새 수소화했다 (풍선법). 반응 혼합물을 Celite 545 패드에 통과시키고, Celite 패드를 에탄올로 세정했다. 조합된 에탄올 추출물을 농축 및 크로마토그래피하여, 목적 생성물을 수득했다 (660 mg):

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

7.80 (s, 1 H), 7.41-7.20 (m, 3 H), 6.94 (d, 1 H, J=7.5 Hz), 4.21 (m, 2 H), 2.75 (m, 2 H), 2.62 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 1.78 (m, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H).

**N1-[3-(4-피페리딜)페닐]아세트아미드:** 디옥산 중 HCl의 용액 (4N, 5 ml)를 건조 디클로로메탄 (15 ml) 중 tert-부틸 4-[3-(아세틸아미노)페닐]-1-피페리딘카르복실레이트 (660 mg)에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 진공 농축시켜, 목적 생성물을 수득했다 (550 mg): 융점 102-104 °C;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.02 (d,  $J=13.2$  Hz, 2H), 2.11-2.45 (m, 5H), 2.67-2.77 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.51 (d,  $J=10.5$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.20-7.46 (m, 3H), 7.60 (s, 1H);  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OCl}+0.86 \text{CH}_2\text{Cl}_2$   
 에 대한 분석값 : C, 50.78; H, 6.37; N, 8.55.  
 측정값: C, 50.80; H, 7.55; N, 7.01.

#### Tert-부틸-N-(3-{4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리디노}프로필)카르바메이트:

디옥산(20 mL) 내의 N1-[3-(4-피페리딜)페닐]아세트아미드(550 mg, 0.210 mmol), tert-부틸 N-(3-브로모프로필)카르바메이트(550 mg, 0.230 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.10 g, 0.890 mmol), 디이소프로필에틸 아민(1.50 mL) 및 KI의 수 개의 결정의 용액을 환류 온도에서 2일 동안 가열하였다. 침전된 염을 여과에 의해 제거하고, 진공 상태에서 농축하고 조생성물을 크로마토그래피하여, 목적 생성물을 수득하였다(340 mg):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.22 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz), 6.94 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 5.53 (b, 1H), 3.23 (b, 6H), 2.80-1.60 (m, 9H), 2.20 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

#### N1-(3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리딜]페닐)아세트아미드:

건조 디클로로메탄(10 mL) 내의 tert-부틸 N-(3-{4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리디노}프로필)카르바메이트(340 mg)의 용액에 TFA(1.0 mL)를 첨가하고 실온에서 5시간 동안 교반하였다. pH > 6이 될 때까지 반응 혼합물에 KOH 10% 수용액을 첨가하고 그 후 진공 상태에서 디클로로메탄을 제거하였다. 수성층을 얼리고 동결건조하여 고체를 수득하고, 그 고체를 메탄올로 추출하였다. 용매를 제거하여 목적 생성물(120 mg)을 기름으로써 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23-7.16 (명백한 t, 1H,  $J=7.5$  Hz), 6.95-6.92 (m, 1H), 3.03-2.99 (m, 2H), 2.77-2.73 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 2.50-1.60 (m, 10H), 2.13 (s, 3H).

#### Tert-부틸 4-(3-니트로페닐)-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트:

tert-부틸 4-[3-(아미노)페닐]-1,2,3,6-테트라히드로-1-피리딘카르복실레이트의 합성에 사용된 절차에 따라서, 디메톡시에탄(5 mL) 내의  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2M 수용액(2.2 mL), tert-부틸 4-[[트리플루오로메틸]술폰]옥시]-1,2,3,6-테트라히드로-1-피리딘-카르복실레이트(0.500 g, 1.51 mmol), 3-니트로페닐붕소산(0.353 g, 2.11 mmol), 염화리튬(0.191 g, 4.50 mmol) 및 테트라키스-트리페닐포스핀 팔라듐(0)(0.080 g, 0.075 mmol) 혼합물이 목적 생성물 0.380 g을 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (s, 1H), 8.11 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.69 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.51 (t, 1H,  $J=8.0$  Hz), 6.20 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 3.67 (t, 2H,  $J=5.6$  Hz), 2.61-2.52 (m, 2H), 1.50 (s, 9H); ESMS m/e : 249.1(M + H -  $\text{C}_4\text{H}_8$ )<sup>+</sup>

#### 1,2,3,6-테트라히드로-4-(3-니트로페닐)피리딘:

1,4-디옥산 100 mL 내의 tert-부틸 1,2,3,6-테트라히드로-4-(3-니트로페닐)피리딘-1-카르복실레이트의 교반 용액 5.00 g(16.0 mmol)를 0°C에서 HCl 가스로 10분 동안 버블링 하였다. 반응 혼합물을 실온까지 데우고 HCl 가스로 버블링을 1시간 동안 지속하였다. 진공 상태에서 용매를 제거하고, 잔여물을 물 50 mL에 용해시키고 KOH 펠렛을 첨가하여 중화시켰다. 수용액을 디클로로메탄 3×80 mL로 추출하고, 배합된 유기 추출물을 건조시키고( $\text{MgSO}_4$ ), 여과하고 진공 상태에서 농축하였다. 잔여물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(실리카, 9:1, 디클로로메탄:메탄올 + 1% 이소프로필 아민) 목적 생성물 2.85 g(87.5% 수율)을 제공하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24 (s, 1H), 8.09 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 7.71 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.49 (t, 1H,  $J=8.0$  Hz), 6.35-6.25 (m, 1H), 3.58 (명백한 q, 2H,  $J=3.0$  Hz), 3.14 (t, 2H,  $J=5.6$  Hz), 2.54-2.46 (m, 2H).

#### Tert-부틸 3-(4-(3-니트로페닐)-3,6-디히드로-1(2H)-피리디닐)프로필카르바메이트:

1,4-디옥산 250 mL 내의 1,2,3,6-테트라히드로-4-(3-니트로페닐)피리딘 2.80 g(14.0 mmol), tert-부틸 N-(3-브로모프로필)카르바메이트 3.60 g(15.0 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  11.6 g(84.0 mmol), 디이소프로필에틸아민 14.6 mL(84.0 mmol)과 요오드화 테트라부틸암모늄 0.78 g(2.00 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 14시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 건조하고( $\text{MgSO}_4$ ), 진공 상태에서 농축하였고 잔여물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(실리카, 9:1, 디클로로메탄:메탄올 + 1% 이소프로필 아민) 목적 생성물 4.35 g(85.7% 수율)을 제공하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24 (t, 1H,  $J=1.9$  Hz), 8.09 (dd, 1H,  $J=1.9, 8.0$  Hz), 7.70 (명백한 d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.49 (t, 1H,  $J=8.0$  Hz), 6.23 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 4H), 2.75 (t, 2H,  $J=5.6$  Hz), 2.64-2.54 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H).

H), 1.44 (s, 9H); ESMS m/e : 362.2 (M + H) +

### 3-(4-(3-니트로페닐)-3,6-디히드로-1(2H)-피리디닐)-1-프로판아민:

1,4-디옥산 100 ml 내의 tert-부틸 3-(4-(3-니트로페닐)-3,6-디히드로-1(2H)-피리디닐)프로필카르바메이트 4.35 g(12.0 mmol)의 교반 용액을 0°C에서 HCl 가스로 10분 동안 버블링 하였다. 반응 혼합물을 실온까지 데우고 버블링을 1시간 동안 더 지속하였다. 용매를 진공 상태에서 제거하고, 잔여물을 물 50 ml에 용해하고 KOH 펠렛을 첨가하여 중화시켰다. 수용액을 디클로로메탄 3 × 80 ml로 추출하고, 배합된 유기 추출물을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 진공 상태에서 농축하였다. 잔여물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(실리카, 9 : 1, 디클로로메탄 : 메탄올 + 1 % 이소프로필 아민) 목적 생성물 3.05 g(97.0 % 수율)을 제공하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (t, 1H, J=1.8 Hz), 8.09 (dd, 1H, J=1.8, 8.2 Hz), 7.69 (dd, 1H, J=1.8, 8.2 Hz), 7.48 (t, 1H, J=8.2 Hz), 6.24 (m, 1H), 3.21 (d, 2H, J=3.6 Hz), 2.84 (t, 2H, J=6.6 Hz), 2.75 (t, 2H, J=5.8 Hz), 2.64-2.54 (m, 4H), 1.76 (m, 2H); ESMS m/e : 262.2 (M + H) + ; C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (0.06 CHCl<sub>3</sub>)에 대한 분석, 계산치: C, 62.90; H, 7.16; N, 15.65.

측정치 : C, 63.20; H, 7.16; N, 15.65.

### 메틸(4S)-3-[(3-[4-(3-아미노페닐)-1-피페리디닐]프로필}아미노)카르보닐]-4-(3,4-디플루오로페닐)-6-(메톡시메틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-5-피리미딘카르복실레이트:

디클로로메탄(아르곤 하) 200 ml 내의 5-메틸 1-(4-니트로페닐)(6S)-6-(3,4-디플루오로페닐)-4-(메톡시메틸)-2-옥소-3,6-디히드로-1,5(2H)-피리미딘카르복실레이트 3.02 g(6.33 mmol), 3-(4-(3-니트로페닐)-3,6-디히드로-1(2H)-피리디닐)-1-프로판아민 1.50 g(5.80 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 7.94 g(75.5 mmol) 및 메탄올 1.00 ml의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 진공 상태에서 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 100 ml에 용해하고 NaOH 5 % 수용액 3 × 50 ml로 세척하고, 유기 층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 진공 상태에서 농축하였다. 잔여물을 10 % Pd/C 0.50 g을 함유하는 무수 에탄올 100 ml에 용해하고 반응 혼합물을 수소 풍선 하에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 545 여과제의 칼럼을 통해 통과시키고, 에탄올로 세척하고, 여과물을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 진공 상태에서 농축하였다. 잔여물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(실리카, 9.5 : 0.5, 디클로로메탄 : 메탄올 + 1 % 이소프로필 아민) 목적 생성물 1.65 g (52.0 % 수율)을 제공하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (s, 1H), 7.22-7.02 (m, 2H), 6.95 (t, J = 8.70 Hz, 1H), 6.63-6.44 (m, 4H), 4.56 (Abq, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.32-3.20 (m, 4H), 2.96 (br s, 2H), 2.33 (t, J=7.50 Hz, 2H), 2.11-1.94 (m, 3H), 1.81-1.64 (m, 4H); ESMS m/e : 572.3 (M + H) + ;

### Tert-부틸-4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트:

디클로로메탄 100 ml 내의 tert-부틸 4-(3-아미노페닐)-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트 4.00 g(16.0 mmol)과 디이소프로필에틸아민 5.60 ml(32.0 mmol)의 용액에 이소부틸 클로라이드 1.90 ml(19.0 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물로 세척하고, 건조하였고(MgSO<sub>4</sub>), 진공 상태에서 농축하였다. 잔여물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(실리카, 50 : 46 : 3 : 1, 헥산 : 디클로로메탄 : 메탄올 : 이소프로필 아민) 목적 생성물을 2.90 g (52.0 % 수율) 제공하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.27 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.11 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.04 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.62 (명백한 t, 2H, J=4.9 Hz), 2.51 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.25 (d, 6H, J=7.4 Hz); ESMS m/e : 345.5 (M + H) + C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + 0.175 CHCl<sub>3</sub>에 대한 분석, 계산치 C, 66.33; H, 7.77; N, 7.67.

측정치: C, 66.20; H, 7.41; N, 7.88

### Tert-부틸 4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리딘카르복실레이트:

에탄올 100 ml 내의 tert-부틸 4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트 2.90 g (8.40 mmol)과 10 % 수율 Pd/C 0.80 g의 혼합물을 수소 풍선 하에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 545 여과제의 칼럼을 통해 통과시키고, 여과물을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 진공 상태에서 농축하였다. 잔여물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(실리카, 9.5 : 0.5, 디클로로메탄 : 메탄올 + 1 % 이소프로필아민) 목적 생성물 2.40 g (84.0 % 수율)을 제공하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49-7.44 (m, 2H), 7.24 (t, 1H, J=7.6 Hz), 6.93 (d, 1H, J=7.6 Hz), 4.20-4.10(m, 2H), 2.86-2.45 (m, 4H), 1.86-1.75 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.24 (d, 6H, J=6.8 Hz); ESMS m/e : 345.2 (M + H) + ; C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + 0.3H<sub>2</sub>O에 대한 분석, 계산치: C, 68.27; H, 8.77; N, 7.96.

측정치: C, 68.25; H, 8.54; N, 7.84.



**2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드:**

1,4-디옥산 100 mL 내의 tert-부틸 4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리딘카르복실레이트의 교반 용액을 0°C에서 HCl 가스로 10분 동안 버블링 하였다. 반응 혼합물을 실온까지 데우고 HCl 가스로 1시간 동안 버블링을 더 지속하였다. 용매를 진공 상태에서 제거하였고, 잔여물을 물 50 mL에 용해하고 KOH 펠렛을 첨가하여 중화시켰다. 수용액을 디클로로메탄 3 × 80 mL로 추출하고, 배합된 유기 추출물을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하여 진공 상태에서 농축하였다. 잔여물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(실리카, 9 : 1, 디클로로메탄 : 메탄올 + 1 % 이소프로필 아민) 목적 생성물 0.700 g (46.0 % 수율)을 제공하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.24 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.00 (d, 1H, J=7.8 Hz), 3.23-3.14 (m, 5H), 2.82-2.57 (m, 4H), 1.20 (d, 6H, J=6.8 Hz); ESMS m/e : 247.2 (M + H)<sup>+</sup>; 연소 분석에 염산염을 사용하였다: C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O + HCl + 0.15 CHCl<sub>3</sub>에 대한 분석, 계산치: C, 60.51; H, 7.76; N, 9.32.

측정치: C, 60.57; H, 7.83; N, 8.88.

**3-(4-피페리디닐)아닐린:**

디옥산(25 mL) 내의 HCl 4M 용액을 디클로로메탄(250 mL) 내의 tert-부틸 4-[3-(아미노)페닐]-1-피페리딘카르복실레이트(2.60 g, 9.00 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 진공 상태에서 농축하고, 잔여물을 물(50 mL)에 용해하였다. 혼합물을 KOH 펠렛을 사용하여 중화시키고 염화메틸렌으로 추출하였다(3 × 50 mL). 배합된 유기 추출물을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 농축하고 크로마토그래피하여 목적 생성물(1.03 g)을 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.01 (t, 1H, J=7.6 Hz), 6.62-6.54 (m, 3H), 3.16 (br d, 2H, J=10.3 Hz), 2.75 (dt, 2H, J=2.7, 12.3 Hz), 2.56 (tt, 1H, J=3.6, 12.3 Hz), 1.81 (br d, 2H, J=12.3 Hz), 1.65 (dq, 2H, J=4.0, 12.3 Hz); ES MS m/e : 177.2 (M + H)<sup>+</sup>

**Tert-부틸 4-(4-니트로페닐)-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트:**

콘덴서가 구비된 25 mL RB 플라스크에 tert-부틸 4-[[[(트리플루오로메틸) 술폰]옥시]-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트(1.0 g), 4-니트로페닐보론산(0.71 g), 탄산나트륨(2 M 용액 0.430 mL), 염화리튬(0.382 g), 테트라키스(트리 페닐포스핀)-팔라듐(0)(0.173 g)과 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(10 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 세 번 세척하고, 그 후 반응 혼합물을 3시간 동안 100°C로 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 염화 메틸렌(30 mL)과 물(30 mL)로 희석하고 유기층을 분리하였다. 수성층을 염화메틸렌 (3 × 20 mL)으로 추출하고 배합된 유기 추출물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl(20 mL)과 식염수(20 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 크로마토그래피로 정제하여(6 : 1=헥산 : NH<sub>3</sub> 1%의 에틸 아세테이트) 생성물(0.55 g, 59.9 %) 황색 기름으로 제공하였다. 화합물은 실온에서 안정하지 않으므로 즉시 사용하는 것이 효과적이다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.51 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.24 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.67 (명백한 t, 2H, J=5.5 Hz), 2.55 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

**4-(4-니트로페닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘:**

4-(4-니트로페닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘을 실온에서 디옥산(5.0 mL) 내의 HCl 가스와 tert-부틸 4-(4-니트로페닐)-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트(130 mg)를 사용하여 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 제조하는데 사용하는 절차와 유사한 절차로 제조하였다. 반응 혼합물을 진공 상태에서 농축하여 조생성물(69.8 mg)을 수득하였는데, 그것은 별도의 정제 없이 다음 반응 에서 사용된다.

**옥사졸리디논 중간체:****아미노-(3,4-디플루오로페닐)-아세트니트릴:**

둥근 바닥 플라스크 내의 MeOH(500 mL) 내의 3,4-디플루오로벤즈알데히드(25.0 g, 0.176 mol) 용액을 암모니아 가스로 실온에서 2시간 동안 버블링 하였다. 그 후 플라스크를 0°C까지 냉각시키고, 그 후 트리메틸실릴시아나이드를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였고, 그 시간에 TLC 분석은 반응이 완료되었음을 나타내었다(R<sub>f</sub> = 0.35, 3 : 2 헥산/EtOAc). 용매를 진공 상태에서 제거하고 잔여물을 실리카 겔에서 플래시 칼럼 크로마토그래피하여 목적 생성물을 수득하였는데, 그것은 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.

**아미노-(3,4-디루플로페닐)-아세트산 메틸 에스테르:**

아미노-(3,4-디플루오로페닐)-아세트니트릴(22.0 g, 0.130 mol)의 잘-교반된 용액에, MeOH (200 mL) 내의 HCl 용액을 실온에서 첨가하였다. 생성된 황색의 용액을 실온에서 10시간 동안 교반하고 환류 온도에서 1.5 시간 동안 가열

하였다. 냉각 후, 용매를 진공 상태에서 제거하고 생성된 황색 고체를 물(200 mL)에 용해하였다. 수용액을 NaOH 20 % 용액으로 pH 9까지 염기화하였다. 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리하여  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하고, 여과하여 용매를 진공 상태에서 제거하여 목적 생성물을 수득하였는데, 그것은 정제없이 다음 단계에서 사용되었다.

## 2-아미노-2-(3,4-디플루오로페닐)-에탄올:

콘덴서와 적하 깔때기가 구비된 삼구 둥근 바닥 플라스크 내의 THF(120mL) 내의 잘-교반된  $\text{LiAlH}_4$  (4.7 g, 0.125 mol) 현탁액에, THF(100 mL) 내의 아미노-(3,4-디플루오로페닐)-아세트산 메틸 에스테르 (10.0 g, 0.05 mmol) 용액을 0°C에서 적가하였다. 생성된 녹색이 도는 갈색 현탁액을 환류 온도에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0°C까지 냉각한 후, 조심스럽게 물 5 mL, 3N의 NaOH 5 mL 및 물 15mL로 순차적으로 급랭하였다. 생성된 현탁액을 프리팅된 유리 깔때기를 통해 여과시켰다. 여과 케이크에  $\text{Et}_2\text{O}$  100mL를 첨가하고 현탁액을 환류 온도에서 20분 동안 가열하였다. 현탁액을 여과하고 배합된 여과물을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 용매를 진공 상태에서 제거하였다. 2-아미노-2-(3,4-디플루오로페닐)-에탄올이 황색의 유리 모양의 시럽으로 수득되었고, 그것은 다음 단계에서 추가 정제없이 사용되었다.

## [1-(3,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-에틸]-카르복산-tert-부틸 에스테르:

$\text{CHCl}_3$  (150 mL) 내의 2-아미노-2-(3,4-디플루오로페닐)-에탄올(8.6 g, 49.7 mmol) 용액에  $\text{CHCl}_3$  (50 mL) 내의 디-tert-부틸 디카르보네이트(11.4 g, 52.0 mmol) 용액의 한 부분을 0°C에서 첨가하고 생성 용액을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 용매를 진공 상태에서 제거하고 잔여물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피하여(2 : 1 헥산-EtOAc, 이어서 EtOAc) [1-(3,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-에틸]-카르복산-tert-부틸 에스테르를 흰색 고체로써 수득하였다(10.0 g, 74 % 수율).

## (+)-4-(3,4-디플루오로페닐)-옥사졸리딘-2-온:

THF(40 mL) 내의 NaH(1.1 g, 45.8 mmol)의 잘 교반된 현탁액에 THF(20 mL) 내의 [1-(3,5-디플루오로페닐)-2-히드록시-에틸]-카르복산-tert-부틸에스테르(5.0 g, 18.3 mmol) 용액을 실온에서 적하 깔때기를 통해 첨가하였다. 생성 현탁액을 3시간 동안 교반하고 물 10 mL로 조심스럽게 급랭하였다. 이상성 혼합물을  $\text{Et}_2\text{O}$  100 mL로 추출하고, 식염수로 세척하고, 여과한 후 용매를 진공 상태에서 제거하였다. 그렇게 수득된 점착성의 잔여물을 실리카 겔로 칼럼 크로마토그래피 정제하여 ( $R_f = 0.15$ , 3 : 2 헥산-EtOAc) 4-(3,5-디플루오로페닐)-옥사졸리딘-2-온을 백색의 얇은 조각 모양의 고체로써 수득하였다(2.8 g, 77 % 수율). 융점: 81-83°C;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23-7.03 (m, 3H), 6.08 (br s, 1H), 4.94 (dd,  $J=6.6$  Hz,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 4.73 (t,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 4.13 (dd,  $J=6.6$  Hz,  $J=8.7$  Hz, 1 H). 80 % 헥산/20 % 이소프로필 알콜을 용리계로써, 12.0 mL/분으로(254 nm) 사용하는 키랄셀 OD(20 × 250 mm) 칼럼 상에서 HPLC를 실시하여 거울상 이성질체를 분리하였다. 두 이성질체에 대한 보유 시간은 각각 16.19 분과 20.08 분이였다.

## 4-니트로페닐(4S)-4-(3,4-디플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복실레이트:

아르곤 가스 하의 무수 THF 20 mL 내의 NaH (0.14 g, 5.30 mmol) 현탁액에, THF 내의 (+)-4-(3,4-디플루오로페닐)-옥사졸리딘-2-온(0.88 g, 4.42 mmol) 용액을 적가하였다(적하 깔때기). 생성 현탁액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그 후 이 현탁액을 캐놀러를 통해 THF 25 mL 내의 4-니트로페닐클로로포르메이트(1.11 g, 5.30 mmol) 용액을 함유하는 다른 둥근 바닥 플라스크에 적가하고 15분의 시간 동안 -78°C로 냉각하였다. 용매를 제거한 후, 교반을 2시간 동안 지속하고 잔여물을 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(1 : 1 헥산/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 이어서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ( $R_f = 0.4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 목적 생성물을 백색의 고체로써 수득하였다(1.55 g, 86 % 수율).

유사하게, 상기 절차에 따라서, 첫 번째 단계에서 3,4-디플루오로벤즈알데히드를 각각 3,5-디플루오로벤즈알데히드 또는 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드로 치환함으로써 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-3-카르복실산-4-니트로-페닐 에스테르 및 4-(3,4,5-트리플루오로페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-3-카르복실산-4-니트로-페닐 에스테르를 수득하였다. 옥사졸리딘은 거울상 이성질체들을 키랄셀 OD 칼럼(이전 실시예에 있었던 것) 상의 HPLC에 의해 분해하고 4-니트로페닐클로로포르메이트를 사용하여 4-니트로-페닐 카르바메이트를 제조하였다.

## 4-니트로페닐(4S)-4-(3,5-디플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복실레이트:

4-(3,4-디플루오로페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-3-카르복실산-4-니트로-페닐 에스테르의 합성 절차에 따라서, 3,5-디플루오로벤즈알데히드는 목적하는 생성물을 산출하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.26 (d, 2H,  $J=9.3$  Hz), 7.33-6.81 (m, 5H), 5.41 (dd, 1H,  $J=4.1$ , 8.7 Hz), 4.81

(t, 1H, J=9.3 Hz), 4.33 (dd, 1H, J=4.1, 9.3 Hz); C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + 0.2EtOAc에 대한 분석, 계산치: C, 52.84; H, 3.06; N, 7.34.

측정치: C, 53.26; H, 2.83; N, 7.73

#### 4-니트로페닐(4S)-2-옥소-4-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1,3-옥사졸리딘-3-카르복실레이트:

4-(3,4-디플루오로페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-3-카르복실산-4-니트로-페닐 에스테르의 합성 절차에 따라서, 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드는 목적하는 생성물을 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.31 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.11-7.02 (m, 2H), 5.37 (dd, 1H, J= 4.1, 9.0 Hz), 4.81 (명백한 t, 1H, J = 9.0 Hz), 4.33 (dd, 1H, J=4.1, 9.0 Hz); C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>에 대한 분석, 계산치 C, 50.27; H, 2.37; N, 7.33.

측정치: C, 50.56; H, 2.50; N, 7.49.

#### 1-(3,4-디플루오로페닐)-2-메틸-2-히드록시프로필아민:

무수 에테르(200 ml) 내의 메틸 2-아미노-2-(3,4-디플루오로페닐)아세테이트 (10.5 g, 52.19 mmol)의 잘 교반된 용액에 에테르 내의 메틸마그네슘 브로마이드(3 M, 87 ml, 261 mmol) 용액을 0°C에서 10분의 시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2.5 시간 동안 교반하고 실온까지 데웠다. 12시간 후, 반응 혼합물을 조심스럽게 얼음(300g)과 포화 수성 염화 암모늄(50 g)의 혼합물에 부었다. 에테르 층을 분리하고 수성층을 더 많은 에테르(4 × 200 ml)로 추출하였다. 배합된 추출물을 황산 마그네슘으로 건조하고 용매를 증발시켰다. 조생성물을 메탄올 내의 클로로포름/메탄올/2M 암모니아(1000 : 20 : 10, 1000 : 40 : 20, 1000 : 80 : 40)를 용출액으로 사용하는 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 기름으로 수득하였고(6.5 g, 62 % 수율), 그것은 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용되었다.

#### 4-(3,4-디플루오로페닐)-5,5-디메틸-2-옥소-옥사졸리딘:

디클로로메탄(150 ml)내의 1-(3,4-디플루오로페닐)-2-메틸-2-히드록시프로필아민(3.00 g, 14.9 mmol)과 카르보닐 이미다졸(2.418 g, 14.9 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 36 시간 동안 가열하고 용매를 증발시켰다. 잔여물을 클로로포름/에틸 아세테이트(9 : 1)을 사용하는 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 점성있는 기름으로써 생성물을 수득하였고, 그것은 방치로 응고되었다(1.80 g, 50 % 수율). 생성물을 다음 단계에서 추가의 특성화 없이 사용되었다.

#### 4-니트로페닐 4-(3,4-디플루오로페닐)-5,5-디메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복실레이트:

THF(20 ml) 내의 수소화나트륨(파라핀 203 mg 내의 60 % 현탁액, 1.4 당량)의 교반 현탁액에 THF(5 ml) 내의 4-(3,4-디플루오로페닐)-5,5-디메틸-2-옥소-옥사졸리딘(870 mg, 3.622 mmol) 용액을 0°C에서 첨가하고 그 후 30분 동안 교반하였다. 이 현탁액을 THF(20 ml) 내의 4-니트로페닐 클로로포르메이트(950 mg, 4.71 mmol) 용액에 아르곤 가스 하에 첨가하고 2시간 동안 교반을 지속하였다. 그것은 천천히 실온까지 데워졌고 4시간 후에 용매를 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄(150 ml)과 혼합하고, 수산화나트륨 0.05N로 세척하고(3 × 10 ml), 건조하였다(황산 나트륨). 용매를 증발시키고 잔여물을 용출액으로써 클로로포름/에틸 아세테이트(9 : 1)을 사용하는 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색의 분말로써 생성물을 제공하였다(860 mg, 59 % 수율).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (d, 2H, J=9 Hz), 7.29-6.97 (m, 5H), 5.04 (s, 1H), 1.09 (s, 6H); C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + 0.2 % H<sub>2</sub>O에 대한 분석, 계산치: C, 54.61; H, 3.67; N, 7.08.

측정치: C, 54.89; H, 3.59; N, 7.41.

#### (3,4-디플루오로페닐)-N(디페닐메틸렌)메탄아민:

톨루엔(200 ml) 내의 3,4-디플루오로벤질아민(9.8 g, 69 mmol)과 벤조페논(13.0 g, 71.0 mmol) 용액에 촉매적 양의 B F<sub>3</sub> · OEt<sub>2</sub>를 첨가하고 생성 용액을 환류 온도에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 상태에서 농축시켜, 기름을 산출하였는데(21 g, >95 %), 그것은 NMR 분석에 의해 특징지워지며 추가의 정제 없이 이하의 반응에 사용되었다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.57 (s, 2H), 7.80-6.80 (m, 13H).

#### 1-(3,4-디플루오로페닐)-1-[(디페닐메틸렌)아미노]프로판-2-올:

건조 THF 250 mL 내의 벤즈히드릴인덴-(3,4-디플루오로-벤질)-아민(21 g, 69 mmol) 용액에 tert-부틸리튬(1.7 M, 60 mL)를 적가하고 생성 용액을 -78°C에서 0.5 시간 동안 교반하였다. THF 100mL 내의 아세트알데히드(10 mL, 180 mmol)를 용액에 첨가하고 용액을 -78°C에서 2시간 동안 교반하고 25°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 식염수를 첨가하여 급랭하였다. 반응 혼합물을 Et<sub>2</sub>O 500mL로 희석하고 식염수로 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 진공 상태에서 농축하여 기름을 수득하였으며, 그것은 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용되었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.04 (d, 3H), 2.77 (넓은 s, 1H), 4.08(m, 1H), 4.15 (d, 1H), 7.80-6.80 (m, 13H)

#### 1-아미노-1-(3,4-디플루오로-페닐)-프로판-2-올:

이전 절차에서 얻어진 조생성물과 MeONH<sub>2</sub>·HCl(10 g, 120 mmol)의 용액을 MeOH 200 mL로 희석하고 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 상태에서 농축하여, 유성의 잔여물을 산출하였는데, 그것을 EtOAc 200 mL에 재용해하고 식염수로 세척하였다. 유기층을 진공 상태에서 농축하여 유성의 혼합물을 생성하였는데, 그것을 칼럼 크로마토그래피하여[CHCl<sub>3</sub> 내의 NH<sub>3</sub> 5 % (MeOH 2.0 M 내)] 목적 생성물을 부분입체이성질체로써 산출하였다(8.8 g, 3,4-디플루오로벤질아민으로부터 68 % 수율).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (~ 부분입체이성질체의 4 : 1 혼합물) δ 1.02 (d, J=6.0 Hz, 3 H), 1.04 (d, J=6.3 Hz, 3 H), 2.10 (br, 6 H), 3.56-3.69 (m, 2 H), 3.88-3.92 (m, 2

H), 7.02-7.17 (m, 6 H).

#### [1-(3,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-프로필]-카르복산-Tert-부틸에스테르:

CHCl<sub>3</sub> (150 mL) 내의 1-아미노-1-(3,4-디플루오로페닐)-프로판-2-올(13.1 g, 70.1 mmol) 용액에 0°C에서 CHCl<sub>3</sub> (50 mL) 내의 디-tert-부틸 디카르보네이트(19.3 g, 87.6 mmol) 용액의 일부를 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 용매를 진공 상태에서 제거하고 잔여물을 실리카 겔상에서 칼럼 크로마토그래피하여(2 : 1 헥산-EtOAc, 이어서 EtOAc) [1-(3,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-프로필]-카르복산-tert-부틸 에스테르를 점성이 있는 기름으로써 수득하였다(18.4 g, 91 % 수율). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (~ 부분입체이성질체의 4 : 1 혼합물) δ 1.05 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.25 (d, J=6.0 Hz, 3 H), 1.41 (br, 20 H), 3.92-4.19 (br, 2 H), 4.45-4.60 (m, 2 H), 5.41-5.49 (br, 2H), 7.02-7.17 (m, 6H).

#### 4-(3,4-디플루오로페닐)-5-메틸-옥사졸리딘-2-온:

THF(20 mL) 내의 [1-(3,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-프로필]카르복산-tert-부틸 에스테르 (0.43 g, 1.5 mmol)의 잘 교반된 용액에 NaH 95 % (0.09 g, 3.8 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응이 더 큰 규모(> 5 g)로 실시된다면, KH 1.0 당량과 NaH 1.5 당량을 염기로써 사용하였다. 생성된 현탁액을 약 35°C에서 3시간 동안 교반하고(따뜻한 물 중탕) 그 후 조심스럽게 얼음으로 급랭하였다. 이상성 혼합물을 EtOAc 100 mL로 추출하고, 식염수로 세척한 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과한 후 용매를 진공 상태에서 제거하였다. 두 개의 부분입체이성질체가 실리카 겔상의 칼럼 크로마토그래피(제 1 이성질체: 0.16 g, R<sub>f</sub> = 0.6, 3 : 1 헥산-EtOAc; 제 2 이성질체: 0.18 g, R<sub>f</sub> = 0.5, 3 : 1 헥산-EtOAc)에 의해 분리되었다. NOE 실험들은 제 1 부분입체이성질체가 메틸과 아릴기의 트랜스 배열을 갖고 한편 제 2 부분입체이성질체는 두 개의 기들간에 시스 관계를 가짐을 시사한다. 트랜스 부분입체이성질체에 대한 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 다음과 같다. <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 4.37 (dq, J = 6.0 Hz, J=7.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.63 (br s, 1H), 7.08-7.28 (m, 3H).

시스 부분입체이성질체에 대한 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 다음과 같다. <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 4.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.99 (dq, J = 6.6 Hz, J = 8.1 Hz, 1H), 6.63 (br s, 1H), 7.08-7.28 (m, 3H).

#### 4-(3,4-디플루오로페닐)-5-메틸-2-옥소-옥사졸리딘-3-카르복실산-4-니트로-페닐 에스테르 :

THF 60 mL 내의 4-(3,4-디플루오로페닐)-5-메틸-옥사졸리딘-2-온(0.97 g, 4.55 mmol)의 두 개의 부분입체이성질체 중 하나의 용액에 헥산(3.06 mmol, 4.9 mmol) 내의 n-부틸리튬의 용액을 -78°C에서 아르곤 대기 하에 주사기로 적가하였다. 생성된 황색의 용액을 -78°C에서 40분 동안 교반하였다. 그 후 이 용액을 캐놀러를 통해 THF 60 mL 내의 4-니트로페닐클로로포르메이트(1.03 g, 5.1 mmol)의 용액을 함유하는 다른 둥근 바닥 플라스크에 적가하고, 15분의 시간에 걸쳐 -78°C로 냉각하였다. 5분 후, 플라스크를 냉각 중탕으로부터 제거하고 1시간 동안 교반을 지속하였다. 반응 혼합물을 얼음을 첨가하여 급랭시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 식염수로 세척하고 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 여과 후 용매를 제거하고 잔여물을 실리카 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(1 : 1 헥산/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 목적 생성물을 제공하였다.

시스와 트랜스 이성질체들의 상대적인 배열들은 각각의 p-니트로페닐옥시카르보닐 유도체들의  $^1\text{H}$  NMR 분석에 기초하여 할당되었다. 트랜스 이성질체에 대해, C-5 메틸기의 양성자들과 C-4의 양성자 간에 NOE가 관측되었다. 시스 이성질체에 대해 C-5 메틸기와 C-4의 양성자간에 NOE가 관측되지 않았다. 하지만, C-4와 C-5 위치들에서 양성자들간에 NOE가 관측되었고, 우리로 하여금 이 이성질체를 시스 입체화합으로 할당하게끔 하였다. 시스( $J = 7.8\text{ Hz}$ )와 트랜스( $J = 5.1\text{ Hz}$ )의 C-4 양성자들의 커플링 상수들은 또한 유사한 옥사졸리디논에 대해 보고된 수치들과 일관성이 있고, 또한 입체화학적 할당하는데 유용하다(Dondoni, A.; Perrone, D.; Semola, T. *Synthesis*, 1995, 181).

부분입체이성질체들의 거울상이성질체들은 80 % 헥산/20 % 이소프로필 알콜/0.1 % 디에틸아민을 용출제(12 ml/분)로써 갖는 키랄셀 OD 칼럼을 사용하는 HPLC에 의해 등용매 조건들(U.V. 254 nm) 하에서 분리되었다.

옥사졸리디논 고리의 입체성 중심들에 절대 배열을 할당하기 위해서, 키랄 풀에서 유래한 거울상 이성질체적으로 순수한 기질을 사용하는 새로운 합성 경로가 고안되었다. 시판되는 (S)-(+)-메틸 락테이트는 Martin 외의 방법(Martin, R.; Pascual, O.; Romea, P.; Rovira, R.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 1633)에 따라서 그것의 피롤리딘 아미드로 전환된다. (2S)-1-옥소-1-(1-피롤리디닐)-2-프로판올의 히드록시기를 TBDMS 기에 대해 보호함에 따라서, tert-부틸(디메틸)실릴(1S)-1-메틸-2-옥소-2-(1-피롤리디닐)에틸 에테르를 3,4-디플루오로페닐리튬으로 처리하여 (2S)-2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-1-(3,4-디플루오로페닐)-1-프로판올 단독의 생성물로써 수득하였는데, 그것은 그 후 (2S)-2-{tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-1-(3,4-디플루오로페닐)-1-프로판올 옥심으로 전환되었다. (2S)-2-{tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-1-(3,4-디플루오로페닐)-1-프로판올 옥심을 LiAlH<sub>4</sub>로 환원하여, N-아실화와 염기 유도 고리화로 옥사졸리디논 부분입체이성질체들을 제공하였고, 그것은 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리되었다. 이러한 이성질체들의 거울상 이성질체로써의 순도는 키랄 HPLC 분석에 의해 확인되었고, 그들의 절대 배열들이 그것들의 라세미 이성질체들과 그들의 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼들을 비교함으로써 할당되었다. 상기에 기재된 락트산 유래 옥사졸리디논의 C-5에서의 절대 배열에 관해서, 트랜스 화합물들 내의 C-4 중심은 (S) 배열을 갖는다. 따라서, 시스 화합물들 내의 입체성 중심들에 대한 절대 배열들은 적절히 (4R,5S)로 할당된다.

4-니트로페닐(4S,5R)-4-(3,4-디플루오로페닐)-5-메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복실레이트:

<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.30 - 6.99 (m, 5H), 5.35 (d, 1H, J=7.7 Hz), 5.07 (명백한 오중선, 1H), 1.17 (d, 3H, J = 6.5 Hz); C<sub>17</sub> H<sub>12</sub> F<sub>2</sub> N<sub>2</sub> O<sub>6</sub> + 0.5H<sub>2</sub>O에 대한 분석, 계산치: C, 52.72; H, 3.38; N, 7.23.

측정치: C, 53.09; H, 3.19; N, 7.50.

(+)-2-아미노-3-(3,4-디플루오로)-페닐-프로판-1-올:

3,4-디플루오로페닐 알라닌(1.0 g, 5.0 mmol)을 THF(30ml) 내의  $\text{LiAlH}_4$  (0.480 g, 12.5 mmol)의 교반 현탁액에 0°C에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 회색의 현탁액을 그 후 환류 온도에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시키고 물(0.5 ml), 3 N NaOH(0.5 ml), 및 물(1.50 ml)의 순서로 조심스럽게 급랭하였다. 생성된 현탁액을 프리트화한 유리 깔때기를 통해 여과하였다. 필터 케이크에 에테르 (50 ml)를 첨가하였고 현탁액을 환류 온도에서 20분 동안 가열하였다.

현탁액을 여과하고 이전의 여과물과 배합시켰다. 배합된 유기물을  $\text{MgSO}_4$  로 건조시키고, 여과한 후 용매를 진공 상태에서 제거하였다. 2-아미노-3-(3,4-디플루오로)-페닐-프로판-1-올을 흰색 고체로써 수득하였고(0.500 g, 100 %), 그것은 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용되었다.

(+)-[1-(3,4-디플루오로벤질)-2-히드록시-에틸]-카르바산-Tert-부틸 에스테르:

CHCl<sub>3</sub> (10 mL) 내의 디-tert-부틸 디카르보네이트(0.640 g, 2.90 mmol)의 용액의 일부를 CHCl<sub>3</sub> (20 mL) 내의 (+)-2-아미노-3-(3,4-디플루오로)-페닐-프로판-1-올(0.500 g, 2.62 mmol) 용액에 0°C에서 첨가하였고 생성된 용액을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 용매를 진공 상태에서 제거하고 잔여물을 크로마토그래피하여(2 : 1 헥산-EtOAc, 이어서 EtOAc), (+)-[1-(3,4-디플루오로벤질)-2-히드록시-에틸]-카르밤산-tert-부틸]에스테르를 백색 고체로써(0.640 g, 99 %) 제공하였다.

(+)-4-(3,4-디플루오로-벤질)-옥사졸리딘-2-온:

THF(10 ml) 내의 (+)-[1-(3,4-디플루오로벤질)-2-히드록시-에틸]-카르복산-tert-부틸 에스테르(1.00 g, 4.00 mmol)의 용액을 실온에서 적하 깔때기를 통해 THF(20 ml) 내의 NaH(0.12 g, 5.0 mmol) 95 %의 교반 현탁액에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 3시간 동안 교반하고 그 후 조심스럽게 물(10 ml)로 급랭하였다. 이상성 혼합물을 Et<sub>2</sub>O (50

mℓ)로 추출하고, 식염수로 세척하고, 여과한 후 용매를 진공상태에서 제거하였다. 생성된 점착성의 잔여물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여( $R_f = 0.25$ , 3 : 2 헥산-EtOAc), 목적 생성물을 흰색 고체로써 수득하였다(0.320 g, 76 %).

**(+)-4-(3,4-디플루오로-벤질)-옥사졸리딘-2-온-3-카르복실산-4-니트로-페닐 에스테르:**

THF(10 mℓ) 내의 (+)-4-(3,4-디플루오로-벤질)-옥사졸리딘-2-온(0.210 g, 1.0 mmol)의 용액을 적하 깔때기를 통해 무수 THF(10 mℓ) 내의 NaH(30.0 mg, 1.30 mmol)의 교반 현탁액에 아르곤 가스 하에서 적가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그 후 이 현탁액을 캐놀러를 통해 THF(20 mℓ) 내의 4-니트로페닐클로로포르메이트(0.300 g, 1.50 mmol)의 용액에 -78°C에서 15분 동안에 걸쳐 적가하였다. 용매를 제거한 후 교반을 2시간 동안 지속하였고 잔여물을 칼럼 크로마토그래피 (1 : 1 헥산/ $CH_2Cl_2$ , 이어서  $CH_2Cl_2$ ;  $R_f = 0.4$ ,  $CH_2Cl_2$ )로 정제하여, 목적 생성물을 황색 고체로써 수득하였다(0.350 g, 82 %).

유사하게, 상기 절차에 따라서, (+)-3,4-디플루오로페닐 알라닌을 p-플루오로페닐 알라닌으로 치환함으로써 4-니트로페닐-4-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복실레이트가 수득되었다.

**4-니트로페닐 4-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복실레이트:**

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.32 (d, 2H,  $J=9.3$  Hz), 7.42 (d, 2H,  $J=8.9$  Hz), 7.24-6.99 (m, 4H), 4.69 - 4.59 (m, 1H), 4.35 (t, 1H,  $J=8.6$  Hz), 4.23 (dd, 1H,  $J=2.7, 9.3$  Hz), 3.37 (dd, 1H,  $J=3.8, 13.6$  Hz), 2.94 (dd, 1H,  $J=9.3, 13.6$  Hz);  $C_{17}H_{13}FN_2O_6$ 에 대한 분석, 계산치: C, 56.67; H, 3.64; N, 7.77.

측정치: C, 56.94; H, 3.76; N, 7.71.

**2-[6-(4-페닐-1-피페리디닐)헥실]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온:**

둥근 바닥 플라스크 500 mℓ에 4-페닐피페리딘 염산(5 g, 25 mmol), N-(6-브로모헥실)프탈이미드(15.5 g, 50 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(21.8 mℓ, 125 mmol), 요오드화 테트라부틸암모늄(0.2 g)과 디옥산 (250 mℓ)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 72시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 상태에서 제거하고 조생성물을 플래시 크로마토그래피(98 : 2 = 클로로포름 : 메탄올 내의 암모니아 2N)로 정제하여 목적 생성물 7.67 g을 제공하였다(77 % 수율):  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.78-7.79 (m, 2H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.32-7.14 (m, 5H), 3.69 (t, 2H,  $J=7.35$  Hz), 3.06 (d, 2H,  $J=11.0$  Hz), 2.49 (오중선, 1H,  $J=7.6$  Hz), 2.36 (t, 2H,  $J=7.6$  Hz), 2.02 (t, 2H,  $J=12.5$  Hz), 1.82 (br s, 4H), 1.69 (t, 2H,  $J=6.3$  Hz), 1.54 (br s, 2H), 1.37 (br s, 4H); ESMS m/e: 391.3 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;  $C_{25}H_{30}N_2O_2 + 0.2H_2O$ 에 대한 분석, 계산치: C, 76.19; H, 7.77; N, 7.11.

측정치: C, 76.14; H, 7.38; N, 7.13.

**방법 I. 치환된 4-[4-(3-아미노페닐)-1-피페리디닐]-1-(페닐)-1-부타논의 일반적 제조 절차:**

톨루엔 5 mℓ 내의 4-(3-아미노페닐)피페리딘(2.0 mmol), 적당히 치환된 페닐 부티릴 클로라이드 2.4 mmol(예를 들어, 4-클로로-4-페녹시부티로페논, 4-클로로-3', 4'-디메틸부티로페논, 4-클로로-4'-클로로부티로페논,  $\gamma$ -클로로부티로페논, 4-클로로-3', 4'-디메톡시부티로페논),  $K_2CO_3$  3.0 mmol과 18-크라운-6 10 mg의 혼합물을 110°C에서 2.5일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하고 실리카 상에서 크로마토그래피하여(디클로로메탄 내의 5 % 메탄올) 목적 화합물을 수득하였다:

**4-[4-(3-아미노페닐)-1-피페리디닐]-1-(4-페녹시페닐)-1-부타논:**

방법 I을 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다. 305 mg; ESMS m/e : 415.4 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

**4-[4-(3-아미노페닐)-1-피페리디닐]-1-(3,4-디메틸페닐)-1-부타논:**

방법 I을 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다. 320 mg; ESMS m/e : 351.3 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

**4-[4-(3-아미노페닐)-1-피페리디닐]-1-(4-클로로페닐)-1-부타논:**

방법 I을 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다. 500 mg;  $C_{21}H_{25}ClN_2O + 0.3H_2O$ 에 대한 분석, 계산치: C, 69.62; H, 7.12; N, 7.73.

측정치: C, 69.63; H, 7.34; N, 7.60; ESMS m/e : 357.3 (M + H) <sup>+</sup>

#### 4-[4-(3-아미노페닐)-1-피페리디닐]-1-페닐-1-부타논:

방법 I을 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다. 250 mg; C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O + 0.2H<sub>2</sub>O에 대한 분석, 계산치: C, 77.36; H, 8.16; N, 8.59.

측정치: C, 77.55; H, 8.12; N, 8.75; ESMS m/e : 323.3 (M + H) <sup>+</sup>

#### 4-[4-(3-아미노페닐)-1-피페리디닐]-1-(2,4-디메톡시페닐)-1-부타논:

방법 1을 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다. 330 mg; C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + 0.5H<sub>2</sub>O에 대한 분석, 계산치: C, 70.56; H, 7.98; N, 7.16.

측정치: C, 70.69; H, 7.87; N, 6.99; ESMS m/e : 383.3 (M + H) <sup>+</sup>

#### 방법 II. 치환된 4-(4-(3-아미노페닐)-1-피페리디닐)-1-(4-페닐)-1-부타논의 일반적 아실화 또는 술폰화 절차:

디클로로메탄 내의 치환된 4-[4-(3-아미노페닐)-1-피페리디닐]-1-(4-페닐)-1-부타논 1 당량과, 산염화물 또는 술폰화 염화물 1.5 당량, 및 디이소프로필에틸 아민 5 당량의 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 준비된 TLC 판에 적용하였고 디클로로메탄 : 메탄올(15 : 1, 1 % 이소프로필 아민 함유)로 용출하여 목적 생성물을 제공하였다.

#### 방법 III. 치환된 4-N-(3-{1-[4-(페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)아세트아미드의 일반적 제조 절차:

디옥산(0.5 내지 1.0 M) 내의 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]아세트아미드(1.0 당량)와 아릴 치환된 클로로부티로페논(2.0 당량), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.0 당량), 디이소프로필에틸아민 (3.0 당량) 및 요오드화 테트라부틸암모늄(cat. 5-10 %)의 혼합물을 환류 온도에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 진공 상태에서 농축하였다. 조생성물을 실리카 준비된 TLC(클로로포름 : 메탄올 0.5 % 이소프로필 아민 함유)를 사용하여 크로마토그래피하여 목적 생성물을 제공하였다.

#### 실시예 1

##### N-(3-{1-[4-(3,4-디메틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)아세트아미드:

방법 III 을 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.45 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.93 (d, 1H, J=7.6 Hz), 3.24-3.21 (m, 2H), 3.04 (t, 2H, J=7.0 Hz), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.59-2.48 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.30-2.27 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.14-2.06 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 4H); ESMS m/e : 393.3 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 2

##### N-(3-{1-[4-(3,4-디메틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:

DMF 5 mL 내의 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 0.0500 g(0.200 mmol), 4-클로로-3',4'-디메틸부티로페논 0.100 g(0.480 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.080 g (0.600 mmol) 및 NaI 0.090 g (0.600 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 물 5 mL에 붓고 에틸 아세테이트 3×5 mL로 세척하였다. 배합된 유기 추출물을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 진공 상태에서 농축하여 준비된 TLC(실리카; 9.5 : 0.5, 디클로로메탄 : 메탄올 + 1 % 이소프로필 아민)로 정제하여 목적 생성물 0.067 g(80.0 % 수율)을 제공하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.95 (s, 1H, J=6.8 Hz), 3.13-3.11 (m, 2H), 3.02 (t, 2H, J=7.0 Hz), 2.56-2.40 (m, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.17-2.15 (m, 2H), 2.04-1.78 (m, 6H), 1.25 (d, 6H, J=6.8 Hz); ESMS m/e : 421.3 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 3

##### N-(3-{1-[4-(3,4-디메틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로헥산카르복스아미드:

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80-6.81 (m, 7H), 3.41-3.00 (m, 4H), 2.95-2.41(m, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.22-1.05 (m, 18H); ESMS m/e : 461.4 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 4

##### N-(3-{1-(4-(3,4-디메틸페닐)-4-옥소부틸}-4-피페리디닐}페닐)-2페닐아세트아미드:

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85-7.65 (m, 2H), 7.45-6.92 (m, 10H), 3.76 (s, 2H), 3.10-2.90 (m, 4H), 2.50-2.35 (m, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.10-1.85 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 4H); ESMS m/e : 469.4 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 5

##### N-(3-{l-[4-(3,4-디메틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-(3-메톡시페닐) 아세트아미드:

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76-7.65 (m, 2H), 7.38-7.12 (m, 6H), 6.95-6.80 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.10-2.90 (m, 4H), 2.50-2.38 (m, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.10-1.85 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 4H); ESMS m/e : 499.4 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 6

##### N-(3-{l-[4-(3,4-디메틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메톡시아세트아미드:

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80-7.75 (m, 2H), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.34-6.90 (m, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.30-2.95 (m, 4H), 2.70-2.50 (m, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.15-1.80 (m, 8H); ESMS m/e : 423.3 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 7

##### N-(3-{l-[4-(3,4-디메틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)메탄술폰아미드:

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82-7.10(m, 7H), 3.41 (s, 3H), 3.40-2.85 (m, 4H), 2.82-2.35 (m, 5H), 2.32 (s, 6H), 2.22-1.80 (m, 6H); ESMS m/e : 429.3 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 8

##### N-(3-{l-[4-(3,4-디메틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)에탄술폰아미드:

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.30-7.09 (m, 4H), 7.02 (d, 1H, J=7.2 Hz), 3.36-3.05 (m, 6H), 2.77-2.52 (m, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.15-1.82 (m, 8H), 1.37 (t, 3H, J=7.4 Hz); ESMS m/e : 443.3 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 9

##### N-(3-{l-[4-(4-클로로페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)아세트아미드:

방법 III를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.55-7.40 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (t, 1H, J=8.0 Hz), 6.92 (d, 1H, J=8.0 Hz), 3.30-3.27 (m, 2H), 3.09 (t, 2H, J=7.0 Hz), 2.76-2.39 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 2.17-1.85(m, 6H); ESMS m/e : 399.3 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 10

##### N-(3-{l-[4-(4-클로로페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.45 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.39 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.32 (s, 1H), 7.24 (t, 1H, J=7.8 Hz), 6.94 (d, 1H, J=8.4 Hz), 3.21-3.18 (m, 2H), 3.05 (t, 2H, J=7.0 Hz), 2.64-2.51 (m, 4H), 2.28-1.86 (m, 8H), 1.26 (d, 6H, J=6.8 Hz); ESMS m/e : 427.3 (M + H)<sup>+</sup>



실시예 11

**N-(3-{l-[4-(4-클로로페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로헥산카르복사아미드:**

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 7.55-7.19 (m, 5H), 6.93 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 3.25-3.00 (m, 4H), 2.65-2.45 (m, 4H), 2.30-1.50 (m, 18H); ESMS  $m/e$  : 467.3 ( $M + H$ ) $^+$

실시예 12

**N-(3-{l-[4-(4-클로로페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-페닐아세트아미드:**

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 7.46-7.26 (m, 9H), 7.20 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz), 6.92 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 3.75 (s, 2H), 3.15-3.13 (m, 2H), 3.03 (t, 2H,  $J=7.0$  Hz), 2.64-2.46 (m, 3H), 2.22-1.60 (m, 8H); ESMS  $m/e$  : 475.3 ( $M + H$ ) $^+$

실시예 13

**N-(3-{l-[4-(4-클로로페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-(3-메톡시페닐)아세트아미드:**

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 7.44 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 7.38 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.19 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz), 6.94-6.86 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 3.02 (t, 2H,  $J=6.8$  Hz), 2.57-2.44 (m, 3H), 2.20-1.60 (m, 8H); ESMS  $m/e$  : 505.3 ( $M + H$ ) $^+$

실시예 14

**N-(3-{l-[4-(4-클로로페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메톡시아세트아미드:**

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 7.50-7.25 (m, 5H), 6.98 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 4.01 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.30-3.15 (m, 2H), 3.06 (t, 2H,  $J=6.8$  Hz), 2.70-2.50 (m, 3H), 2.35-1.80 (m, 8H); ESMS  $m/e$  : 429.3 ( $M + H$ ) $^+$

실시예 15

**N-(3-{l-[4-(4-클로로페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)메탄술폰아미드:**

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95-6.96 (m, 8H), 3.48 (s, 3H), 3.28-2.90 (m, 6H), 2.80-2.57 (m, 3H), 2.38-1.86 (m, 6H); ESMS  $m/e$  : 435.2 ( $M + H$ ) $^+$

실시예 16

**N-(3-{l-[4-(4-클로로페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)에탄술폰아미드:**

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (d, 2H,  $J=8.2$  Hz), 7.45 (d, 2H,  $J=8.2$  Hz), 7.30-7.08 (m, 3H), 6.99 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 3.26-3.02 (m, 6H), 2.69-2.45 (m, 3H), 2.32-1.75 (m, 8H),

1.36 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz); ESMS  $m/e$  : 449.3 ( $M + H$ ) $^+$

실시예 17

**N-{3-[l-(4-옥소-4-페닐부틸)-4-피페리디닐]페닐}아세트아미드:**

방법 III를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10-6.80 (m, 9H), 3.40-2.95 (m, 4H), 2.85-2.20 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15-1.70 (m, 8H); ESMS  $m/e$  : 365.3 ( $M + H$ ) $^+$

실시예 18

## 2-메틸-N-{3-[1-(4-옥소-4-페닐부틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드:

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (d, 2H,  $J=7.4$  Hz), 7.57 (t, 1H,  $J=7.4$  Hz), 7.48 (t, 2H,  $J=7.4$  Hz), 7.45-7.20 (m, 2H), 7.24 (t, 1H,  $J=8.0$  Hz), 6.94 (d, 1H, 8.0 Hz), 3.24-3.21 (m, 2H), 3.09 (t, 2H,  $J=7.0$  Hz), 2.57-2.25 (m, 4H), 2.31-1.84 (m, 8H), 1.26 (d, 6H,  $J=7.2$  Hz); ESMS  $m/e$  : 393.3 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

실시예 19

## N-{3-[1-(4-옥소-4-페닐부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-페닐아세트아미드:

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (d, 2H,  $J=7.6$  Hz), 7.65-7.15 (m, 11H), 6.92 (d, 2H,  $J=7.2$  Hz), 3.74 (s, 2H), 3.20-2.95 (m, 4H), 2.65-2.40 (m, 3H), 2.25-1.70 (m, 8H); ESMS  $m/e$  : 441.3 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

실시예 20

## 2-(3-메톡시페닐)-N-{3-[1-(4-옥소-4-페닐부틸)-4-피페리디닐]페닐}아세트아미드:

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (d, 2H,  $J=7.6$  Hz), 7.56 (t, 1H,  $J=7.62$  Hz), 7.46 (t, 2H,  $J=7.6$  Hz), 7.40 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.19 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz), 6.94-6.86 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.12-3.03 (m, 4H), 2.57-2.44 (m, 3H), 2.16-1.77 (m, 8H); ESMS  $m/e$  : 471.3 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

실시예 21

## N-(3-{1-[4-(2,4-디메톡시페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)아세트아미드:

방법 III를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz), 7.54 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.33 (s, 1H), 7.22 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz), 6.93 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 6.53 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz), 6.46 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.48-3.27 (m, 2H), 3.05 (t, 2H,  $J=6.8$  Hz), 2.90-2.68 (m, 2H), 2.65-2.38 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.18-1.80 (m, 6H); ESMS  $m/e$  : 425.3 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

실시예 22

## N-(3-{1-[4-(2,4-디메톡시페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.24 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz), 6.96 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 6.54 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz), 6.46 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.98 (t, 2H,  $J=7.2$  Hz), 2.53-2.46 (m, 4H), 2.13-1.79 (m, 8H), 1.25 (d, 6H,  $J=6.8$  Hz); ESMS  $m/e$  : 453.3 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

실시예 23

## N-(3-{1-[4-(2,4-디메톡시페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-페닐아세트아미드:

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (m, 12H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.22-2.90 (m, 4H), 2.64-2.40 (m, 3H), 2.25-1.70 (m, 8H); ESMS  $m/e$  : 501.3 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

실시예 24

## N-(3-{1-[4-(2,4-디메톡시페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-(3-메톡시페닐)아세트아미드:

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz), 7.48-7.15 (m, 5H), 6.95-6.80 (m, 3H), 6.58-6.45 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.25-2.95 (m, 4H), 2.65-2.40 (m, 3H), 2.30-1.95 (m, 4H), 1.93-1.72 (m, 4H); ESMS  $m/e$  : 531.3 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

실시예 25

**N-(3-{1-[4-옥소-4-(4-페녹시페닐)부틸]-4-피페리디닐}페닐)아세트아미드:**

방법 III를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15-6.75 (m, 13H), 3.30-2.80 (m, 4H), 2.75-2.10 (m, 5H), 2.03 (s, 3H), 2.00-1.60 (m, 6H); ESMS m/e : 457.3 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 26

**2-메틸-N-(3-{1-[4-옥소-4-(4-페녹시페닐)부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:**

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.43-7.15 (m, 6H), 7.10-6.93 (m, 5H), 3.42-2.95 (m, 4H), 2.80-2.45 (m, 4H), 2.20-1.80 (m, 8H), 1.14 (d, 6H, J=6.8 Hz); ESMS m/e : 485.4 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 27

**2-(3-메톡시페닐)-N-(3-{1-[4-옥소-4-(4-페녹시페닐)부틸]-4-피페리디닐}페닐)아세트아미드:**

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.41-7.18 (m, 7H), 7.08-6.99 (m, 5H), 6.94-6.87 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.10-2.95 (m, 4H), 2.55-2.40 (m, 3H), 2.15-1.95 (m, 4H), 1.81-1.70 (m, 4H); ESMS m/e : 563.4 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 28

**N'-(3-{1-[4-(4-클로로페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐) N,N-디메틸술팜아미드:**

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.44 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.27 (s, 1H), 7.25-7.10 (m, 2H), 6.94 (d, 1H, J=7.6 Hz), 3.30-3.10 (m, 2H), 3.04 (t, 2H, J=6.8 Hz), 2.83 (s, 6H), 2.68-2.45 (m, 3H), 2.30-1.75 (m, 8H); ESMS m/e : 464.3 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 29

**N-(3-{1-[4-옥소-4-(2-티에닐)부틸]-4-피페리디닐}페닐)아세트아미드:**

방법 III를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90-6.78 (m, 7H), 3.22-2.88 (m, 4H), 2.69-2.25 (m, 5H), 2.02 (s, 3H), 2.00-1.64 (m, 6H); ESMS m/e : 371.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 30

**N-(3-{1-[4-(4-이소프로필페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)아세트아미드:**

방법 III를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00-6.78 (m, 8H), 3.15-2.98 (m, 4H), 2.77-2.15 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.00-1.62 (m, 8H), 0.927 (d, 6H, J=6.0 Hz); ESMS m/e : 407.3 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 31

**N-(3-{1-[4-(4-메틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)아세트아미드:**

방법 III를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90-6.80 (m, 8H), 3.10-2.45 (m, 7H), 2.32 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.01-1.68 (m, 8H); ESMS m/e : 379.3 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 32

**N-(3-{1-[4-(4-브로모페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)아세트아미드:**

방법 III을 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90-6.80 (m, 8H), 3.30-3.05 (m, 4H), 2.70-2.45 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.98-1.65 (m, 8H); ESMS m/e : 444.0 (M + H) $^+$

실시예 33

**N-(3-{l-[4-(3,4-디메틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-프로판술폰아מיד:**

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.27-7.00 (m, 5H), 3.32-3.24 (m, 3H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.78-2.50 (m, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.19-1.84 (m, 8H), 1.39 (d, 6H, J=6.8 Hz); ESMS m/e : 457.4 (M + H) $^+$

실시예 34

**N-(3-{l-[4-옥소-4-(4-페녹시페닐)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-프로판술폰아מיד:**

방법 II를 사용하여, 목적 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.44 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.27-7.00 (m, 9H), 3.35-2.96 (m, 5H), 2.69-2.45 (m, 3H), 2.14-1.79 (m, 8H), 1.39 (d, 6H, J=6.8 Hz); ESMS m/e : 521.4 (M + H) $^+$

실시예 35

**N-(3-{l-[3-(4-클로로페닐)-3-메톡시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아מיד:**

디옥산(2.0 mL) 내의 3-메톡시-3-(p-클로로페닐)-1-클로로프로판(27.4 mg, 0.125 mmol), 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아מיד(28.3 mg, 0.125 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.50 mL)과 촉매적 양의 요오드화 테트라부틸암모늄의 혼합물을 90°C에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 적은 부피로 농축시키고 준비된 TLC 플레이트( $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  2.5 % (메탄올 2.0 M 내))를 사용하여 크로마토그래피하여 N-(3-{l-[3-(4-클로로페닐)-3-메톡시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아מיד(39.5 mg, 73.8 % 수율)를 진한 기름으로써 제공하였다:  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.48 (s, 1H), 7.34-7.3 (m, 2H), 7.25 (m, 4H), 6.96 (d, 1H, J=7.4 Hz), 4.20 (명백한 dd, 1H, J=5.9, 7.6 Hz), 3.2 (s, 3H), 3.04 (d, 1H, J=10.1 Hz), 2.99 (d, 1H, J=10.1 Hz), 2.49(h, 4H, J=6.6 Hz), 2.20-2.10 (m, 4H), 1.82 (m, 4H), 1.25 (d, 6H, J=7.1 Hz); ESMS m/e : 429.4 (M + H) $^+$

실시예 36

**N-(3-{1-[6-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아מיד:**

합성 방법은 2-[6-(4-페닐-1-피페리디닐)헥실]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온에 대해 기재된 것과 같다. N-(3-{1-[6-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아מיד: 506 mg (56 % 수율);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86-7.80 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.22 (t, 1H, J=7.7Hz), 6.96 (d, 1H, J=7.7 Hz), 3.69 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.01 (명백한 d, 2H, J=11.3 Hz), 2.58-2.40 (m, 2H), 2.33 (m, 2H) 1.98 (dt, 2H, J=3.2, 11.3 Hz), 1.84-1.64 (m, 4H), 1.51 (q, 2H, J=7.1 Hz), 1.43-1.30 (m, 6H), 1.24 (d, 6H, J=6.8 Hz); ESMS m/e : 476.4 (M + H) $^+$

실시예 37

**N-{3-(1-(3-메톡시-3-페닐프로필)-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아מיד:** 디옥산 (2.0 mL)내 메톡시-3-페닐-1-클로로프로판 (23.1 mg, 0.126 mmol), 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아מיד (28.3 mg, 0.126 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.50 mL) 및 촉매량의 테트라부틸암모늄 요오다이드의 혼합물을 90 °C 에서 72 시간 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, N-{3-(1-(3-메톡시-3-페닐프로필)-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아מיד (45.4 mg, 91.2 % 수율)를 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 7.25 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, J=7.4 Hz), 4.20 (명백한 dd, 1H, J=5.9, 7.6 Hz), 3.2 (s, 3H), 3.04 (d, 1H, J=10.1 Hz), 2.99 (d, 1H, J=10.1 Hz), 2.49 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐, 4H, J=6.6 Hz), 2.3-2.1 (m, 4H), 1.82 (m, 4H), 1.25 (d, 6H, J=7.1 Hz); ESMS m/e: 395.4 (M+H) $^+$

실시예 38

**N-(3-{1-[4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 합성 방법은 2-[6-(4-페닐-1-피페리디닐)헥실]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온에 대하여 기재된 바와 동일하다. N-(3-{1-[4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 664 mg (74 % 수율);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87-7.78 (m, 2H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.21 (t, 1H,  $J=8.1$  Hz), 6.94 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 3.72 (t, 2H,  $J=6.8$  Hz), 3.37-3.22 (m, 2H), 3.0 (명백한 d, 2H,  $J=10.7$  Hz), 2.75 (q, 2H,  $J=7.0$  Hz), 2.64-2.33 (m, 4H), 1.99 (dt, 2H,  $J=2.6, 11.7$  Hz), 1.86-1.65 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.23 및 1.21 (두 개의 d, 6H,  $J=5.5$  Hz); ESMS  $m/e$ : 448.4 ( $M+H$ ) $^+$ ;  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{ClO}_3 + 0.4\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산값: C, 66.02; H, 7.14; N, 8.55. 측정값: C, 66.07; H, 6.78; N, 8.65.

#### 실시예 39

**N-(3-{1-[4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 합성 방법은 2-[6-(4-페닐-1-피페리디닐)헥실]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온에 대하여 기재된 바와 동일하다. N-(3-{1-[4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 614 mg (64 % 수율);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87-7.8 (m, 2H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.21 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz), 6.95 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 3.69 (t, 2H,  $J=7.2$  Hz), 3.39-3.28 (m, 2H), 3.02 (명백한 d, 2H,  $J=11.6$  Hz), 2.78 (q, 2H,  $J=7.2$  Hz), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.01 (dt, 2H,  $J=3.7, 11.1$  Hz), 1.85-1.64 (m, 2H), 1.58 (q, 2H,  $J=7.6$  Hz), 1.45-1.32 (m, 2H), 1.23 (d, 6H,  $J=6.9$  Hz); ESMS  $m/e$ : 462.4 ( $M+H$ ) $^+$ ;  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{ClO}_3$ 에 대한 분석 계산값: C, 67.52; H, 7.29; N, 8.44. 측정값: C, 67.04; H, 7.06; N, 8.38.

#### 실시예 40

**2-메틸-N-{3-[1-(4-페닐부틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드:** N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (28.3 mg, 0.100 mmol), 4-페닐-1-클로로부탄 (21.1 mg, 0.125 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.50 mL), 촉매량의 테트라부틸암모늄 요오다이드 및 디옥산 (2.0 mL)의 혼합물을 환류 온도에서 3 일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 생성물 2-메틸-N-{3-[1-(4-페닐부틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드 (9.50 mg, 25.1 % 수율)를 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  7.37 (s, 1H), 7.29 (명백한 d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.18 (m, 3H), 7.11 (m, 3H), 6.90 (명백한 d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 3.02 (d, 2H,  $J=6.8$  Hz), 2.41 (m, 4H, 부분적으로 숨겨짐), 2.01 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.57 (m, 4H), 1.18 (d, 6H,  $J=7.7$  Hz); ESMS  $m/e$ : 379.4 ( $M+H$ ) $^+$

#### 실시예 41

**N-(3-{1-[3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 합성 방법은 2-[6-(4-페닐-1-피페리디닐)헥실]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온에 대하여 기재된 바와 동일하다. N-(3-{1-[3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 810 mg (93 % 수율);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87-7.82 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (d, 1H,  $J=8.5$  Hz), 7.18 (t, 1H,  $J=7.7$  Hz), 6.79 (d, 1H,  $J=7.1$  Hz), 3.78 (t, 2H,  $J=6.8$  Hz), 3.06 (5중선, 2H,  $J=6$  Hz), 2.95 (명백한 d, 2H,  $J=12.2$  Hz), 2.58-2.31 (m, 4H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.70 (명백한 d, 2H,  $J=12.1$  Hz), 1.52 (d, 2H,  $J=3.5, 12.5$  Hz), 1.03 (d, 6H,  $J=6.5$  Hz); ESMS  $m/e$ : 434.4 ( $M+H$ ) $^+$

#### 실시예 42

**N-(3-{1-[(3S)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** (S)-(-)-3-클로로-1-페닐-1-프로판올 (0.426 g, 2.50 mmol, 99 % ee), 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (0.565 g, 2.00 mmol), 디이소프로필에틸아민 (1.29 g, 10.0 mmol), 디옥산 (5.0 mL) 및 촉매량의 테트라부틸암모늄 요오다이드의 혼합물을 90 °C 에서 72 시간 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (306 mg, 39.3 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (s, 1H), 7.42 (d, 4H,  $J=8.1$  Hz), 7.35 (m, 1H), 7.30 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.23 (t, 1H,  $J=8.1$  Hz), 7.12 (s, 1H), 6.96 (명백한 dd, 1H,  $J=8.0$  Hz), 5.0 (명백한 dd, 1H,  $J=4.4, 8.3$  Hz), 3.18 (명백한 dd, 2H,  $J=2.5, 12.5$  Hz), 2.74 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.3-2.1 (m, 6H), 1.8 (m, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J=7.1$  Hz); ESMS  $m/e$ : 389.2 ( $M+H$ ) $^+$

#### 실시예 43

**N-(3-{1-[3-메톡시-3-(4-메틸페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 디옥산 (2.0 mL) 내 3-메톡시-3-(p-톨릴)-1-클로로프로판 (24.9 mg, 0.126 mmol), 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (28.

3 mg, 0.126 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.50 mL) 및 촉매량의 테트라부틸암모늄 요오다이드의 혼합물을 90 °C 에서 72 시간 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (10.9 mg, 21.2 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.3-7.1 (m, 5H), 6.96 (d, 1H,  $J=7.4$  Hz), 4.18 (명백한 dd, 1H,  $J=5.6, 7.9$  Hz), 3.24 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz), 3.2 (s, 3H), 3.11 (m, 2H,  $J=10.1$  Hz), 2.49 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.3-2.1 (m, 3H), 1.92 (d, 4H), 1.25 (d, 6H,  $J=7.1$  Hz); ESMS m/e: 409.4 (M+H)<sup>+</sup>

#### 실시예 44

**N-{3-[1-(3-이소프로폭시-3-페닐프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드:** 디옥산 (2.0 mL) 내 3-이소프로필-3'-페닐-1-클로로프로판 (26.6 mg, 0.126 mmol), 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (28.3 mg, 0.126 mmol), 디 이소프로필에틸아민 (0.50 mL) 및 촉매량의 테트라부틸암모늄 요오다이드의 혼합물을 90 °C 에서 72 시간 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (14.1 mg, 26.5 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 6.95 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 4.46 (명백한 dd, 1H,  $J=5.0, 8.3$  Hz), 3.49 (명백한 7중선, 1H,  $J=7.1$  Hz), 3.10 (s, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.52 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐, 4H,  $J=6.6$  Hz), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.90-1.80 (d, 4H), 1.25 (d, 6H,  $J=7.1$  Hz), 1.15 (d, 3H,  $J=6.4$  Hz), 1.08 (d, 3H,  $J=6.4$  Hz); ESMS m/e: 423.4 (M+H)<sup>+</sup>

#### 실시예 45

**N-(3-{1-[4,4-비스(4-플루오로페닐)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 디옥산 (2.0 mL) 내 4,4-비스(4-플루오로-페닐)-1-클로로-부탄 (39.0 mg, 0.126 mmol), 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (28.3 mg, 0.126 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.50 mL) 및 촉매량의 테트라부틸암모늄 요오다이드의 혼합물을 90 °C 에서 72 시간 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (15.9 mg, 25.2 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.3-7.15 (m, 4H), 7.10 (m, 3H), 6.89 (명백한 t, 5H), 3.81 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz), 3.30 (s, 1H), 2.91 (d, 1H,  $J=12.5$  Hz), 2.80 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.31 (t, 1H,  $J=8.0$  Hz), 1.93 (명백한 q, 3H,  $J=8.0$  Hz), 1.72 (m, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 1.15 (d, 6H,  $J=8.1$  Hz); ESMS m/e: 491.4 (M+H)<sup>+</sup>

#### 실시예 46

**N-{3-[1-(3-메톡시벤질)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (28.3 mg, 0.100 mmol), 3-메톡시벤질 클로라이드 (19.6 mg, 0.125 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.50 mL), 촉매량의 테트라부틸암모늄 요오다이드 및 디옥산 (2.0 mL) 의 혼합물. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (10.2 mg, 27.9 % 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (s, 1H), 7.35 (명백한 d, 1H,  $J=8.3$  Hz), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.95 (명백한 t, 3H,  $J=6.9$  Hz), 6.82 (명백한 dd, 1H,  $J=2.4, 8.3$  Hz), 3.84 (m, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.05 (d, 2H,  $J=10.5$  Hz), 2.51 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐, 4H,  $J=7.2$  Hz), 2.13 (명백한 t, 2H,  $J=9.7$  Hz), 1.88 (m, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J=6.7$  Hz); ESMS m/e: 367.3 (M+H)<sup>+</sup>

#### 실시예 47

**N-(3-{1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (28.3 mg, 0.100 mmol), 3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질 브로마이드 (38.4 mg, 0.125 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.50 mL), 촉매량의 테트라부틸암모늄 요오다이드 및 디옥산 (2.0 mL)의 혼합물. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (12.2 mg, 25.8 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.98 (명백한 d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 3.62 (s, 2H), 2.94 (d, 2H,  $J=9.4$  Hz), 2.51 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐, 2H,  $J=6.6$  Hz), 2.14 (m, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.25 (d, 6H,  $J=6.6$  Hz); ESMS m/e: 473.2 (M+H)<sup>+</sup>

#### 실시예 48

**N-(3-{1-[(3R)-3-(3,4-디메톡시페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드**

#### 방법 A

**4-[[[(1R)-3-클로로-1-페닐프로필]옥시]-1,2-디메톡시벤젠:** THF (110 mL) 내 3,4-디메톡시페놀 (4.07 g, 26.4 mmol), (S)-(-)-3-클로로-페닐-1-프로판올 (4.50 g, 26.4 mmol, 99 %ee, Aldrich Chemical Co.), 트리페닐포스핀 (6.92 g, 26.4 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (4.59 g, 26.4 mmol)의 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 이 때, 잔여물을 펜탄 (x3)으로 세척할 수 있고, 조합된 펜탄 추출물을 농축한 후 크로마토그래피 (용리액으로서 헥산-EtOAc 8:1 을 가진 실리카)하여, 목적 생성물을 수득하였다 ([Srebniak, M.; Ramachandran, P.V.; Brown, H.C. J. Org. Chem. 1988, 53, 2916-2920]에 일반적인 방법으로 기재됨). 이 방법을 더 작은 양의 반응으로 수행하였고, 생성물의 수율은 단지 40 % 였다.

대안으로, 더 많은 양 (26.4 mmol)으로, 조 생성물 (crude product)을 소량의 디클로로메탄으로 적정하였고, 침전된 트리페닐포스핀 옥시드를 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 조 생성물을 크로마토그래피하여 목적 생성물을 진한 황색 오일로 수득하였다 (7.30 g, 88.9 % 수율):  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.32 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 6.64 (d, 1H,  $J=8.7$  Hz), 6.51 (d, 1H,  $J=2.7$  Hz), 6.30 (dd, 1H,  $J=2.7, 8.7$  Hz), 5.27 (명백한 dd, 1H,  $J=4.5, 8.7$  Hz), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.80 (s, 1H); ESMS m/e: 307.11 (M+H)<sup>+</sup>

**N-(3-{1-[(3R)-3-(3,4-디메톡시페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 :** DMF (5.0 ml) 중 탄산 칼륨 (321 mg, 2.32 mmol), 요오드화나트륨 (522 mg, 3.48 mmol), 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (570 mg, 2.32 mmol) 및 4-[[[(1R)-3-클로로-1-페닐프로필]옥시]-1,2-디메톡시벤젠 (712 mg, 2.32 mmol) 을 3시간 동안 100 °C 에서 교반하고, 이때, TLC 로 반응의 완전을 알 수 있었다. 반응 혼합물을 물 (50 ml) 에 붓고, 수성층을 메틸렌 클로라이드 (3 × 30 ml) 로 추출했다. 배합된 유기 추출물을 염수 (30 ml) 로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 감압 하에서 농축했다. 조생성물을 Prep-TLC 플레이트 [ $\text{CHCl}_3$  중 2.5 %  $\text{NH}_3$  (메탄올 중 2.0 M)] 로 정제하여 진한 오일로서 생성물 (970 mg, 90.1 %) 를 수득했다.

## 방법 B

25 mL RB 플라스크에 트리페닐포스핀 (9.80 mg, 0.0375 mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트 (5.22 mg, 0.0300 mmol), N-(3-{1-[(3S)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (9.53 mg, 0.0250 mmol), 3,4-디메톡시페놀 (7.70 mg, 0.050 mmol) 및 THF (1.0 mL)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 (16 시간) 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하였고, 잔여물을 분취 TLC 플레이트에 의해 정제하여 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %], 목적 생성물 (4.4 mg, 34.1 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{COCl}_2$ )  $\delta$  7.46 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.25 (m, 3H), 6.97 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 6.64 (d, 1H,  $J=9.1$  Hz), 6.51 (d, 1H,  $J=2.6$  Hz), 6.29 (d, 1H,  $J=2.6, 9.1$  Hz), 5.20 (명백한 dd, 1H,  $J=4.4, 8.5$  Hz), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.3-2.1 (m, 6H), 1.80 (m, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J=7.9$  Hz); ESMS m/e: 517.4 (M+H)<sup>+</sup>

## 실시예 49

**2-메틸-N-(3-{1-[(3S)-3-페녹시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** THF (1.0 mL) 내 N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (9.53 mg, 0.0250 mmol), 페놀 (4.70 mg, 0.050 mmol), 트리페닐포스핀 (9.80 mg, 0.0375 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (5.22 mg, 0.0300 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (2.7 mg, 23.6 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  7.46 (s, 2H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.25 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 6.97 (명백한 d, 1H,  $J=7.4$  Hz), 6.89 (명백한 tt, 1H,  $J=0.8, 7.6$  Hz), 6.84 (명백한 dt, 1H,  $J=0.8, 8.0$  Hz), 5.20 (명백한 dd, 1H,  $J=4.4, 8.5$  Hz), 3.35 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.90 (m, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J=7.9$  Hz); ESMS m/e: 457.4 (M+H)<sup>+</sup>

## 실시예 50

**N-(3-{1-[(3S)-3-(4-메톡시페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** THF (1.0 mL) 내 N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (9.53 mg, 0.0250 mmol), 4-메톡시페놀 (6.20 mg, 0.050 mmol), 트리페닐포스핀 (9.80 mg, 0.0375 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (5.2 mg, 0.0300 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (4.6 mg, 37.9 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.14 (m, 8H), 6.90 (명백한 d, 1H,  $J=7.7$  Hz), 6.72-6.46 (m, 4H), 5.09 (명백한 dd, 1H,  $J=4.8, 8.1$  Hz), 3.64 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.37-1.72 (m, 8H), 1.25 (d, 6H,  $J=7.4$  Hz); ESMS m/e: 487.4 (M+H)<sup>+</sup>

**실시예 51**

**N-(3-{1-[(3S)-3-(3-클로로페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** THF (1.0 mL) 내 N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (9.53 mg, 0.0250 mmol), 3-클로로페놀 (6.40 mg, 0.050 mmol), 트리페닐포스핀 (9.80 mg, 0.0375 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (5.22 mg, 0.0300 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (4.9 mg, 40.0 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 (s, 1H), 7.35-7.10 (m, 7H), 7.02 (t, 1H,  $J=8.0$  Hz), 6.90 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 6.84-6.75 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 5.09 (명백한 dd, 1H,  $J=4.99, 8.1$  Hz), 3.10 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.30-1.70 (m, 8H), 1.18 (d, 6H,  $J=6.8$  Hz); ESMS m/e: 491.4 (M+H)<sup>+</sup>

**실시예 52**

**N-(3-{1-[(3S)-3-(4-클로로페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** THF (1.0 mL) 내 N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (9.53 mg, 0.0250 mmol), 4-클로로페놀 (6.40 mg, 0.050 mmol), 트리페닐포스핀 (9.80 mg, 0.0375 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (5.22 mg, 0.0300 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (3.3 mg, 26.9 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  7.36 (s, 1H), 7.35-7.22 (m, 7H), 7.12 (m, 2H), 6.97 (명백한 d, 1H,  $J=7.2$  Hz), 6.77 (m, 2H), 5.23 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.40-1.80 (m, 8H), 1.25 (d, 6H,  $J=6.8$  Hz); ESMS m/e: 491.4 (M+H)<sup>+</sup>

**실시예 53**

**2-메틸-N-[3-(1-{(3S)-3-페닐-3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** THF (1.0 mL) 내 N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (9.53 mg, 0.0250 mmol), 4-트리플루오로메틸페놀 (8.100 mg, 0.050 mmol), 트리페닐포스핀 (9.8 mg, 0.0375 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (5.22 mg, 0.0300 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (5.10 mg, 38.9 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  8.06 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (명백한 d, 2H,  $J=6$  Hz), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 3H), 6.96 (명백한 d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 6.91 (명백한 d, 2H,  $J=8.6$  Hz), 5.34 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.40-1.80 (m, 8H), 1.25 (d, 6H,  $J=6.8$  Hz); ESMS m/e: 525.4 (M+H)<sup>+</sup>

**실시예 54**

**N-(3-{1-[(3R)-3-(2,5-디플루오로페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** THF (1.0 mL) 내 N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (9.53 mg, 0.0250 mmol), 2,5-디플루오로페놀 (6.50 mg, 0.050 mmol), 트리페닐포스핀 (9.80 mg, 0.0375 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (5.22 mg, 0.0300 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (3.60 mg, 29.3 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  7.46 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 4H), 7.31-7.20 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.01-6.92 (m, 2H), 6.65-6.42 (m, 2H), 5.27 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.28-1.80 (m, 8H), 1.25 (d, 6H,  $J=7.1$  Hz); ESMS m/e: 493.4 (M+H)<sup>+</sup>

**실시예 55**

**N-(3-{1-[(3R)-3-(3,4-디클로로페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** THF (1.0 mL) 내 N-(3-{1-[(3S)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (9.53 mg, 0.0250 mmol), 3,4-디클로로페놀 (8.20 mg, 0.050 mmol), 트리페닐포스핀 (9.80 mg, 0.0375 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (5.22 mg, 0.0300 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (5.20 mg, 39.7 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70-7.63 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.40-7.19 (m, 3H), 7.00-6.50 (m, 2H), 6.69 (dd, 1H,  $J=2.2, 8.8$  Hz), 5.25 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 4H), 2.10-1.80 (m, 4H), 1.25 (d, 6H,  $J=7.1$  Hz); ESMS m/e: 525.4 (M+H)<sup>+</sup>

**실시예 56**



**2-메틸-N-(3-{1-[(3R)-3-페녹시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** THF (1.0 mL) 내 N-(3-{1-[(3S)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (9.53 mg, 0.0250 mmol), 페놀 (4.70 mg, 0.050 mmol), 트리페닐포스핀 (9.80 mg, 0.0375 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (5.22 mg, 0.0300 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (4.1 mg, 36.0 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (s, 1H), 7.40-7.15 (m, 10H), 6.97 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 6.88-6.82 (m, 2H), 5.26 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.40-2.10 (m, 4H), 2.10-1.80 (m, 4H), 1.25 (d, 6H,  $J=6.9$  Hz); ESMS m/e: 457.4 (M+H) $^+$

## 실시예 57

**N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드**

### 방법 A

25 mL RB 플라스크에 (R)-(+)-3-클로로-1-페닐-1-프로판올 (0.545 g, 3.19 mmol, 99 %ee, Aldrich Chemical Co.), 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (0.748 g, 3.04 mmol), 포타슘 카르보네이트 (0.420 g, 3.04 mmol) 및 소듐 요오다이드 (0.684 g, 4.56 mmol) 및 DMF (6.0 mL)를 실온에서 첨가하였다. 100 °C 에서 3 시간 동안 교반한 후, TLC 가 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, 수성층을 메틸렌 클로라이드 (3 × 20 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 함수 (20 mL)로 세척하였고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조하였으며, 감압 하에서 농축시켰다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (1 % 이소프로필아민을 갖는 1:1 = 헥산 : 에틸 아세테이트), 목적 생성물 (1.09 g, 94.3 % 수율)을 얻은 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.46-7.35 (m, 6H), 7.27 (m, 2H), 6.98 (명백한 d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 5.02 (명백한 dd, 1H,  $J=4.4, 8.1$  Hz), 3.18 (명백한 dd, 2H,  $J=2.5, 12.5$  Hz), 2.74 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.80 (m, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J=7.1$  Hz); ESMS m/e: 381.2 (M+H) $^+$

에테르 (1.2 당량) 내 약간 과량의 1 N HCl 을 디클로로메탄 내 유리 염기 용액에 첨가하여 염화수소 염을 제조하였다. 용매를 감압하에서 제거하였고, 잔여물을 에테르로 세척하였으며, 감압하에서 건조하였다:  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{HCl} + 0.8\text{H}_2\text{O}$  에 대한 분석 계산치: C, 66.82; H, 8.08; N, 6.49; Cl, 8.22. 측정치: C, 66.90; H, 7.78; N, 6.63; Cl, 8.52.

### 방법 B

25 mL RB 플라스크에 (R)-(+)-3-클로로-1-페닐-1-프로판올 (0.426 g, 2.50 mmol), 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (0.565 g, 2.00 mmol), 디이소프로필에틸아민 (1.29 g, 10.0 mmol), 디옥산 (5.0 mL) 및 촉매량의 테트라부틸암모늄 요오다이드를 실온에서 첨가하였다. 90 °C 에서 72 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, 수성층을 메틸렌 클로라이드 (3 × 20 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 함수 (20 mL)로 세척하였고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조하였으며, 감압 하에서 농축시켰다. 잔여물을 분취 TLC 플레이트로 정제하여 (1:5:1 00 = 이소프로필아민 : 메탄올 : 에틸 아세테이트), 목적 생성물 (0.260 g, 34.2 % 수율)을 얻은 황색 고체로서 수득하였다.

## 실시예 58

**N-(3-{1-[(3S)-3-(4-시아노-페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-(4-시아노페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드

THF (0.50 mL) 내 N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (5.20 mg, 0.0137 mmol), 4-시아노페놀 (100 mg), 트리페닐포스핀 (30.0 mg, 0.115 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (7.42 mg, 0.0426 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (4.70 mg, 71.3 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 (m, 2H), 7.48 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.20 (m, 3H), 6.97 (명백한 d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 6.92 (명백한 d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 5.36 (명백한 dd, 1H,  $J=3.9, 7.6$  Hz), 3.12 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.53 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐, 2H,  $J=7.6$  Hz), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J=6.8$  Hz); ESMS m/e: 482.2 (M+H) $^+$

## 실시예 59

**N-(3-{1-[(3S)-3-(4-플루오로페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** THF (0.50 m

L) 내 N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (5.20 mg, 0.0137 mmol), 4-플루오로페놀 (100 mg), 트리페닐포스핀 (30.0 mg, 0.115 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (7.42 mg, 0.0426 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (4.20 mg, 64.7 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 5H), 7.20 (m, 3H), 6.97 (명백한 d, 1H,  $J=7.7$  Hz), 6.87 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.26 (명백한 dd, 1H,  $J=4.0, 8.1$  Hz), 3.09 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.3-2.1 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.25 (d, 6H, 겹쳐짐); ESMS m/e: 475.2 (M+H)<sup>+</sup>

#### 실시예 60

N-(3-{1-[(3S)-3-(4-플루오로페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: THF (0.50 mL) 내 N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (5.20 mg, 0.0137 mmol), 4-플루오로페놀 (100 mg), 트리페닐포스핀 (30.0 mg, 0.115 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (7.42 mg, 0.0426 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (0.70 mg, 9.6 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 5H), 7.20 (m, 3H), 6.97 (명백한 d, 1H,  $J=8.5$  Hz), 6.73 (명백한 d, 2H,  $J=8.5$  Hz), 5.22 (명백한 dd, 1H,  $J=4.9, 7.8$  Hz), 3.15 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.51 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐, 2H,  $J=7.6$  Hz), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J=6.8$  Hz); ESMS m/e: 535.1 (M+H)<sup>+</sup>

#### 실시예 61

N-(3-{1-[(3S)-3-(3-메톡시페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: THF (0.50 mL) 내 N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (5.20 mg, 0.0137 mmol), 3-메톡시페놀 (100 mg), 트리페닐포스핀 (30.0 mg, 0.115 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (7.42 mg, 0.0426 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (3.1 mg, 46.6 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 (d, 1H,  $J=6.7$  Hz), 7.42 (s, 1H), 7.3-7.20 (m, 3H), 7.20 (m, 3H), 7.07 (t, 1H,  $J=8.4$  Hz), 6.97 (명백한 d, 1H,  $J=6.7$  Hz), 6.40 (m, 3H), 5.27 (명백한 dd, 1H,  $J=5.3, 8.0$  Hz), 3.74 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.53 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐, 1H,  $J=6.5$  Hz), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J=6.9$  Hz); ESMS m/e: 487.3 (M+H)<sup>+</sup>

#### 실시예 62

N-(3-{1-[(3S)-3-(4-시아노-2-메톡시페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: THF (0.50 mL) 내 N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (5.20 mg, 0.0137 mmol), 2-메톡시-4-시아노페놀 (100 mg), 트리페닐포스핀 (30.0 mg, 0.115 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (7.42 mg, 0.0426 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (5.50 mg, 76.5 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.37 (d, 2H,  $J=2.4$  Hz), 7.20 (m, 4H), 7.10 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz), 7.08 (s, 1H), 6.99 (명백한 d, 1H,  $J=8.3$  Hz), 6.76 (명백한 d, 1H,  $J=8.3$  Hz), 5.43 (명백한 dd, 1H,  $J=5.1, 8.0$  Hz), 3.91 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.53 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐, 1H,  $J=7.7$  Hz), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.28 (d, 6H,  $J=6.8$  Hz); ESMS m/e: 512.2 (M+H)<sup>+</sup>

#### 실시예 63

N-(3-{1-[(3S)-3-(5-아세틸-2-메톡시페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: THF (0.50 mL) 내 N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (5.20 mg, 0.0137 mmol), 2-메톡시-5-아세틸페놀 (100 mg), 트리페닐포스핀 (30.0 mg, 0.115 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (7.42 mg, 0.0426 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (1.60 mg, 22.2 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (d, 2H,  $J=2.4$  Hz), 7.3-7.2 (m, 5H), 7.20 (m, 3H), 6.97 (명백한 d, 1H,  $J=6.7$  Hz), 6.69 (명백한 d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 5.47 (명백한 dd, 1H,  $J=4.3, 7.8$  Hz), 3.95 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.53 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐, 1H,  $J=7.6$  Hz), 2.50 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J=6.8$  Hz); ESMS m/e: 529.6 (M+H)<sup>+</sup>

#### 실시예 64

**N-(3-{1-(3R)-3-(2-아세틸페녹시)-3-페닐프로필}-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** THF (0.50 mL) 내 N-(3-{1-[(3S)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (5.2 mg, 0.0137 mmol), 2-아세틸페놀 (100 mg), 트리페닐포스핀 (30.0 mg, 0.115 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (7.42 mg, 0.0426 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (1.70 mg, 24.9 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 5H), 7.20 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 6.76 (명백한 d, 1H), 5.49 (명백한 dd, 1H,  $J=4.3, 8.0$  Hz), 3.38 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.53 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐, 1H,  $J=7.6$  Hz), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J=6.9$  Hz); ESMS m/e: 498.8 ( $\text{M}^+$ ).

#### 실시예 65

**N-[3-(1-{(3R)-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시]-3-페닐프로필}-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** THF (0.50 mL) 내 N-(3-{1-[(3S)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (5.20 mg, 0.0137 mmol), 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페놀 (100 mg), 트리페닐포스핀 (30.0 mg, 0.115 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (7.42 mg, 0.0426 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (2.50 mg, 33.7 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.30-7.10 (m, 6H), 7.14 (d, 1H,  $J=7.4$  Hz), 6.97 (명백한 d, 1H,  $J=7.7$  Hz), 5.37 (명백한 dd, 1H,  $J=5.0, 8.5$  Hz), 3.4 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.6 (s, 1H), 2.53 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐, 1H,  $J=7.4$  Hz), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.80 (m, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J=7.1$  Hz, 겹쳐짐); ESMS m/e: 542.6 ( $\text{M}^+$ ), 543.54 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### 실시예 66

**N-[3-(1-{(3S)-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시]-3-페닐프로필}-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** THF (0.50 mL) 내 N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (5.20 mg, 0.0137 mmol), 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페놀 (100 mg), 트리페닐포스핀 (30.0 mg, 0.115 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (7.42 mg, 0.0426 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (3.00 mg, 40.4 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.30-7.10 (m, 3H), 7.17 (d, 1H,  $J=8.9$  Hz), 7.07 (명백한 d, 1H,  $J=6.7$  Hz), 6.97 (명백한 d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 5.37 (명백한 dd, 1H,  $J=4.2, 8.1$  Hz), 3.37 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.50 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐, 1H,  $J=7.9$  Hz), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.85 (m, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J=6.9$  Hz); ESMS m/e: 542.7 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### 실시예 67

**N-(3-{1-[(3S)-3-(2,5-디플루오로페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** THF (0.50 mL) 내 N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (5.20 mg, 0.0137 mmol), 2,5-디플루오로페놀 (100 mg), 트리페닐포스핀 (30.0 mg, 0.115 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (7.42 mg, 0.0426 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (2.70 mg, 40.1 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 5.27 (명백한 dd, 1H,  $J=5.1, 8.2$  Hz), 3.13 (명백한 d,  $J=9.7$  Hz, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.34 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐,  $J=7.1$  Hz, 1H), 2.17 (m, 3H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.25 (d, 6H,  $J=7.1$  Hz); ESMS m/e: 493.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### 실시예 68

**N-(3-{1-[(3R)-3-(3-클로로페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** THF (0.50 mL) 내 N-(3-{1-[(3S)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (5.20 mg, 0.0137 mmol), 3-클로로페놀 (100 mg), 트리페닐포스핀 (30.0 mg, 0.115 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (7.42 mg, 0.0426 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (2.4 mg, 35.8 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.20 (m, 3H), 6.90 (명백한 d, 1H,  $J=7.7$  Hz), 6.71 (명백한 d, 1H,  $J=2.9$  Hz), 6.69 (명백한 t, 1H,  $J=2.9$  Hz), 6.67 (명백한 t, 1H,  $J=2.9$  Hz), 6.65 (명백한 d, 1H,  $J=2.9$  Hz), 5.09 (명백한 dd, 1H,  $J=4.8, 8.1$  Hz), 3.18 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.50 (명백한 7중선, 부분적으

로 숨겨짐, 2H, J=7.1 Hz), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.89 (m, 2H), 1.25 (d, 6H, 겹쳐짐); ESMS m/e: 491.1 (M+H) <sup>+</sup>

#### 실시예 69

(1S)-3-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필 1-나프토에이트: 25 mL RB 플라스크에 THF (0.50 mL) 내 N-(3-{1-[(3S)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (5.20 mg, 0.0137 mmol), l-나프탈렌카르보닐 클로라이드 (100 mg), 디이소프로필에틸아민 (0.30 mL)을 실온에서 첨가하였다. 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 분취 TLC 플레이트 [CHCl<sub>3</sub> 내 NH<sub>3</sub> (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 사용하여 잔여물을 정제하여, 목적 생성물 (4.70 mg, 71.3 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.90 (d, 1H, J=8.9 Hz), 8.28 (명백한 dd, 1H, J=1.5, 7.2 Hz), 8.03 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.88 (dm, 2H, J=8.7 Hz), 7.60-7.48 (m, 7H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 6.90 (명백한 d, 1H, J=7.4 Hz), 6.18 (명백한 dd, 1H, J=5.7, 7.8 Hz), 3.42 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.44 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐, 4H, J=7.5 Hz), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.25 (d, 6H, J=6.8 Hz); ESMS m/e: 535.6 (M+H) <sup>+</sup>

#### 실시예 70

N-(3-{1-[(3S)-3-(3-아세틸페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: THF (0.50 mL) 내 N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (5.20 mg, 0.0137 mmol), 2-아세틸페놀 (100 mg), 트리페닐포스핀 (30.0 mg, 0.115 mmol) 및 디에틸 아조디카복실레이트 (7.42 mg, 0.0426 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [CHCl<sub>3</sub> 내 NH<sub>3</sub> (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (1.50 mg, 22.0 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 5H), 7.20 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 6.76 (명백한 d, 1H), 5.49 (명백한 dd, 1H, J=4.3, 8.0 Hz), 3.38 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.53 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐, 2H, J=7.6 Hz), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 1.25 (d, 6H, J=6.9 Hz); ESMS m/e: 498.81 (M<sup>+</sup>), 499.6 (M+H) <sup>+</sup>

#### 실시예 71

N-(3-{1-[(3S)-3-(2-플루오로페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: THF (0.50 mL) 내 N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (5.20 mg, 0.0137 mmol), 2-플루오로페놀 (100 mg), 트리페닐포스핀 (30.0 mg, 0.115 mmol) 및 디에틸 아조디카복실레이트 (7.42 mg, 0.0426 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [CHCl<sub>3</sub> 내 NH<sub>3</sub> (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (3.5 mg, 53.9 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.40-7.10 (m, 5H), 7.05 (m, 2H), 6.97 (명백한 d, 1H, J=8.7 Hz), 6.86 (m, 2H), 6.79 (명백한 dt, 1H, J=2.4, 7.9 Hz), 5.31 (명백한 dd, 1H, J=4.5, 8.0 Hz), 3.39 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.53 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐, 2H, J=7.5 Hz), 2.3-2.1 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 1.25 (d, 6H, J=6.7 Hz); ESMS m/e: 475.7 (M+H) <sup>+</sup>

#### 실시예 72

(4S)-N-(3-{4-[3-(아세틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-4-(3,5-디플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카복사미드

방법: 20 mL 유리병에 N1-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐}페닐}아세트 아미드 (15 mg, 0.054 mmol), (4S)-4-(3,5-디플루오로페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-3-카복사미드-4-니트로-페닐 에스테르 (39.3 mg, 1.08 mmol, 2 당량) 및 0.6 % 메탄올과 함께 디클로로메탄 (3 mL)을 실온에서 첨가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하였고, 분취 실리카 TLC (19:1 = 클로로포름 : 메탄올)에 의해 정제하여, 목적 생성물 (18.3 mg, 68% 수율)을 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (br s, 1H), 7.40 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.24 (t, 1H, J=8.0 Hz), 6.99 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.86-6.82 (m, 2H), 5.41 (dd, 1H, J=4.1, 9.0 Hz), 4.72 (t, 1H, J=9.0 Hz), 4.22 (dd, 1H, J=3.9, 9.1 Hz), 3.42-3.29 (m, 2H); 3.02 (d, 2H, J=11.1 Hz), 2.52-2.38 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 6H); ESMS m/e: 501.2 (M+H) <sup>+</sup> C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+0.5H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C, 60.64; H, 6.18; N, 10.88. 측정치: C, 60.67; H, 5.79; N, 10.86.

#### 실시예 73

합성 방법은 (4S)-N-(3-{4-[3-(아세틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-4-(3,5-디플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카복사미드에 대하여 기재된 바와 동일하다.

**(4S)-N-(3-{4-[3-(아세틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-2-옥소-4-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1,3-옥사졸리딘-3-카르복사미드:** 18.8 mg (67 % 수율);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (br s, 1H), 7.41-7.20 (m, 3H), 7.02-6.91 (m, 3H), 5.37 (dd, 1H,  $J=3.8, 8.9$  Hz), 4.71 (t, 1H,  $J=9$  Hz), 4.21 (dd, 1H,  $J=4, 9.3$  Hz), 3.43-3.27 (m, 2H), 3.02 (d, 2H,  $J=11.0$  Hz), 2.53-2.37 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.85-1.69 (m, 6H); ESMS  $m/e$ : 519.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4 + 0.5\text{H}_2\text{O}$  에 대한 분석 계산치: C, 59.20; H, 5.73; N, 10.62. 측정치: C, 59.40; H, 5.35; N, 10.65.

#### 실시예 74

합성 방법은 (4S)-N-(3-{4-[3-(아세틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-4-(3,5-디플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복사미드에 대하여 기재된 바와 동일하다.

**N-(3-{4-(3-(아세틸아미노)페닐)-1-피페리디닐}프로필)-4-(3,4-디플루오로페닐)-5,5-디메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복사미드:** 19.6 mg (68% 수율);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.18 (t, 1H,  $J=5.9$  Hz), 7.41 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz), 7.33 (s, 1H), 7.27-7.14 (m, 2H), 7.02-6.88 (m, 3H), 5.04 (s, 1H), 3.34 (qm, 2H,  $J=6.3$  Hz), 3.02 (dm, 2H,  $J=10.9$  Hz), 2.53-2.38 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.87-1.69 (m, 6H), 1.62 (s, 3H), 1.02 (s, 3H); ESMS  $m/e$ : 529.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ : C, 63.62; H, 6.48; N, 10.60. 측정치: C, 63.15; H, 6.27; N, 10.48.

#### 실시예 75

합성 방법은 (4S)-N-(3-{4-[3-(아세틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-4-(3,5-디플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복사미드에 대하여 기재된 바와 동일하다.

**(4S,5R)-N-(3-{4-[3-(아세틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-4-(3,4-디플루오로페닐)-5-메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복사미드:** 20.5 mg (74% 수율);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (t, 1H,  $J=5.5$  Hz), 7.40 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 7.37-6.89 (m, 6H), 5.35 (d, 1H,  $J=7.5$  Hz), 5.02-4.93 (m, 1H), 3.41-3.25 (m, 2H), 3.02 (d, 2H,  $J=10.8$  Hz), 2.53-2.37 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.89-1.68 (m, 6H), 1.04 (d, 3H,  $J=6.4$  Hz); ESMS  $m/e$ : 515.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4 + 0.5\text{H}_2\text{O}$  에 대한 분석 계산치: C, 61.94; H, 6.35; N, 10.70. 측정치: C, 61.90; H, 6.13; N, 10.64.

#### 실시예 76

합성 방법은 (4S)-N-(3-{4-[3-(아세틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-4-(3,5-디플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복사미드에 대하여 기재된 바와 동일하다.

**N-(3-{4-[3-(아세틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-4-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복사미드:** 17.4 mg (65% 수율);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (t, 1H,  $J=5.6$  Hz), 7.4 (d, 1H,  $J=7.2$  Hz), 7.34 (s, 1H), 7.28-7.14 (m, 3H), 7.05-6.95 (m, 3H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.26 (t, 1H,  $J=8.8$  Hz), 4.15 (dd, 1H,  $J=3.2, 9$  Hz), 3.43 (q, 2H,  $J=6.2$  Hz), 3.3 (dm, 1H,  $J=13.6$  Hz), 3.04 (dm, 2H,  $J=11$  Hz), 2.87 (dd, 1H,  $J=9.3, 14.4$  Hz), 2.53-2.42 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.87-1.65 (m, 6H); ESMS  $m/e$ : 497.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_4 + 0.5\text{H}_2\text{O}$  에 대한 분석 계산치: C, 64.14; H, 6.78; N, 11.08. 측정치: C, 64.26; H, 6.39; N, 11.12.

#### 실시예 77

**2-메틸-N-(3-{1-[(3R)-3-(2-니트로페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** THF (0.50 mL) 내 N-(3-{1-[(3S)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (5.20 mg, 0.0137 mmol), 2-니트로페놀 (100 mg), 트리페닐포스핀 (30.0 mg, 0.115 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (7.42 mg, 0.0426 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (2.37 mg, 34.5 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 5H), 7.20 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.89 (명백한 d, 1H,  $J=7.7$  Hz), 5.62 (명백한 dd, 1H,  $J=4.1, 8.9$  Hz), 3.10 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.90 (m, 2H), 1.25 (d, 6H, 겹쳐짐); ESMS  $m/e$ : 502.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

#### 실시예 78

**N-(3-{1-[(3S)-3-([1,1'-비페닐]-4-일록시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** THF (0.

50 mL) 내 N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (5.20 mg, 0.0137 mmol), 4-페닐페놀 (100 mg), 트리페닐포스핀 (30.0 mg, 0.115 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (7.42 mg, 0.0426 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (3.00 mg, 41.2 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 8H), 7.30-7.25 (m, 4H), 6.97 (명백한 d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 6.91 (명백한 d, 2H,  $J=8.7$  Hz), 5.34 (명백한 dd, 1H,  $J=4.4$ , 8.0 Hz), 3.40 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.53 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐, 1H,  $J=8.1$  Hz), 2.44 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.93 (d, 2H), 1.26 (d, 6H,  $J=6.9$  Hz); ESMS m/e: 533.4 (M+H)<sup>+</sup>

#### 실시예 79

**2-메틸-N-(3-{1-[(3R)-3-(3-니트로페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** THF (0.50 mL) 내 N-(3-{1-[(3S)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (5.20 mg, 0.0137 mmol), 3-니트로페놀 (100 mg), 트리페닐포스핀 (30.0 mg, 0.115 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (7.42 mg, 0.0426 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (2.80 mg, 40.8 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 (dm, 1H), 7.71 (t, 1H,  $J=1.8$  Hz), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.40-7.25 (m, 7H), 7.17 (명백한 dd, 1H,  $J=2.4$ , 8.2), 6.97 (명백한 d, 1H,  $J=7.7$  Hz), 5.45 (명백한 dd, 1H,  $J=5.0$ , 8.1 Hz), 3.45 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.53 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐, 2H,  $J=8.3$  Hz), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J=6.8$  Hz); ESMS m/e: 502.3 (M+H)<sup>+</sup>

#### 실시예 80

**N-(3-{1-[(3S)-3-(2-에톡시페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** THF (0.50 mL) 내 N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (5.20 mg, 0.0137 mmol), 2-에톡시페놀 (100 mg), 트리페닐포스핀 (30.0 mg, 0.115 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (7.42 mg, 0.0426 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (1.16 mg, 15.5 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 3H), 6.97 (명백한 d, 1H,  $J=7.7$  Hz), 6.88 (m, 2H), 6.68 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 4.11 (q, 2H,  $J=7.3$  Hz), 3.37 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.53 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐, 2H,  $J=7.6$  Hz), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.89 (m, 2H), 1.49 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz), 1.25 (d, 6H,  $J=6.8$  Hz); ESMS m/e: 501.4 (M+H)<sup>+</sup>

#### 실시예 81

**2-메틸-N-(3-{1-[(3S)-3-(1-나프틸록시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** THF (0.50 mL) 내 N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (5.20 mg, 0.0137 mmol), 1-나프톨 (100 mg), 트리페닐포스핀 (30.0 mg, 0.115 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (7.42 mg, 0.0426 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트를 사용한 크로마토그래피 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %]를 수행하여, 목적 생성물 (4.30 mg, 66.2 % 수율)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 7.72 (d, 1H,  $J=8.5$  Hz), 7.59 (d, 1H,  $J=8.5$  Hz), 7.5 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 6H), 7.25 (m, 3H), 7.17 (명백한 dd, 1H,  $J=2.6$ , 9.0 Hz), 7.01 (명백한 d, 1H,  $J=2.6$  Hz), 6.97 (명백한 d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 5.46 (명백한 dd, 1H,  $J=4.5$ , 8.1 Hz), 3.12 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.53 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐, 2H,  $J=7.9$  Hz), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.90 (m, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J=7.3$  Hz, 겹쳐짐); ESMS m/e: 507.2 (M+H)<sup>+</sup>

#### 실시예 82

**N-(3-{1-[(3S)-3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드**

##### 단계 1:

**2-[(1S)-3-클로로-1-페닐프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온:** 문헌 [Srebnik, M.; Ramachandran, P.V.; Brown, H.C. J. Org. Chem. 1988, 53, 2916-2920]에 따르면, THF 5.0 mL 내 프탈이미드 (0.147 g, 1.0 mmol), (R)-(+)-3-클로로-페닐-1-프로판올 (0.171 g, 1.0 mmol), 트리페닐포스핀 (0.262 g, 1.0 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (0.174 g, 1.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 상태에서 농축시켰다. 잔여물을 펜탄 (×3)으로 세척하였고, 혼합된 펜탄 추출물을 농축하였으며, 크로마토그래피하여 (용리액으로서

hexan-EtOAc 8:1 로 실리카 상에서 수행함), 목적 생성물 (0.121 g, 50.2 %)을 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82 (명백한 dd, 2H,  $J=2.9$  Hz), 7.70 (명백한 dd, 2H,  $J=2.9$  Hz), 7.56 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 3H), 5.64 (명백한 dd, 1H,  $J=7.0, 9.2$  Hz), 3.57 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.82 (명백한 7중선, 1H,  $J=7.0$  Hz); E SMS m/e: 300.13 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

## 단계 2:

**N-(3-{1-[(3S)-3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** DMF (5.0 mL) 내 포타슘 카르보네이트 (29.2 mg, 0.211 mmol), 소듐 요오다이드 (47.5 mg, 0.317 mmol), 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (51.8 mg, 0.211 mmol) 및 2-[(1S)-3-클로로-1-페닐프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (63.1 mg, 0.211 mmol)의 혼합물을 100 °C 에서 3 시간 동안 교반하였고, 3 시간이 되었을 때 TLC 가 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, 수성층을 메틸렌 클로라이드 (3 × 30 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 함수 (30 mL)로 세척하였고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조하였으며, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 분취 TLC 플레이트에 의해 정제하여 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %], 목적 생성물 (74.1 mg, 77.1 %)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (명백한 d, 2H,  $J=2.9$  Hz), 7.69 (명백한 dd, 2H,  $J=2.9$  Hz), 7.56 (명백한 dt, 3H,  $J=2.9, 7.3$  Hz), 7.33 (m, 4H), 7.21 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz), 7.09 (s, 1H), 6.81 (명백한 d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 5.49 (명백한 dd, 1H,  $J=5.5, 9.5$  Hz), 2.98 (d, 1H,  $J=9.5$  Hz), 2.87 (m, 2H), 2.50 (명백한 7중선, 1H,  $J=6.7$  Hz), 2.40-2.35 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.25 (d, 6H,  $J=7.9$  Hz); ESMS m/e: 510.37 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

## 실시예 83

### 2-메틸-N-(3-{1-[(3S)-3-(4-페녹시페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드

## 단계 1:

**4-[(1S)-3-클로로-1-페닐프로필]옥시)-(4-페녹시)벤젠:** THF 5.0 mL 내 4-페녹시페놀 (1.86 g, 10.0 mmol), (R)-(-)-3-클로로-페닐-1-프로판올 (1.70 g, 10.0 mmol), 트리페닐포스핀 (2.62 g, 10.0 mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트 (1.57 mL, 10.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 상태에서 농축시켰다. 잔여물을 펜탄 (×3)으로 세척하였고, 혼합된 펜탄 추출물을 농축하였으며, 크로마토그래피하여 (용리액으로서 hexan-EtOAc 97:3 으로 실리카 상에서 수행함), 목적 생성물 (2.51 g, 75.7 %)을 계속 고형화되는 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.4-7.23 (m, 7H), 7.03 (명백한 t, 1H,  $J=7.3$  Hz), 6.91 (명백한 dm, 2H,  $J=7.8$  Hz), 6.93 (명백한 q, 4H,  $J=7.8$  Hz), 5.31 (명백한 dd, 1H,  $J=4.5, 8.6$  Hz), 3.82 (m, 1H), 3.62 (명백한 5중선, 1H,  $J=5.6$  Hz), 2.47 (m, 1H), 2.20 (m, 1H).

## 단계 2:

**2-메틸-N-(3-{1-[(3S)-3-(4-페녹시페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** DMF (1.0 mL) 내 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (65.5 mg, 0.266 mmol), 4-[(1S)-3-클로로-1-페닐프로필]옥시)-(4-페녹시)벤젠 (0.100 mg, 0.296 mmol), 포타슘 카르보네이트 (40.9 mg, 0.296 mmol) 및 소듐 요오다이드 (67.0 mg, 0.444 mmol)의 혼합물을 100 °C 에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, 수성층을 메틸렌 클로라이드 (3 × 30 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 함수 (30 mL)로 세척하였고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조하였으며, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 분취 TLC 플레이트에 의해 정제하여 [ $\text{CHCl}_3$  내  $\text{NH}_3$  (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %], 목적 생성물 (0.109 g, 74.6 %)을 진한 오일로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.20-7.10 (m, 6H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (명백한 d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 6.98 (명백한 t, 1H,  $J=7.8$  Hz), 6.93 (명백한 d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 6.84 (m, 2H), 5.20 (명백한 dd, 1H,  $J=4.4, 8.5$  Hz), 3.03 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 2.24 (명백한 7중선, 1H,  $J=7.8$  Hz), 2.20-2.10 (m, 3H), 1.90 (m, 4H), 1.25 (d, 6H,  $J=7.9$  Hz); ESMS m/e: 549.41 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>;  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$  에 대한 분석 계산치: C, 78.80; H, 7.35; N, 5.11. 측정치: C, 78.58; H, 7.48; N, 5.09.

## 실시예 84

### N-(4-{1-[(3R)-3-(3,4-디메톡시페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드

## 단계 1:

**1-[(3R)-3-(3,4-디메톡시페녹시)-3-페닐프로필]-4-(4-니트로페닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘:** DMF (0.5 mL) 내 포타슘 카르보네이트 (24.0 mg, 0.174 mmol), 소듐 요오다이드 (39.0 mg, 0.260 mmol), 4-(4-니트로페닐)-1,

2,3,6-테트라히드로피리딘 (35.4 mg, 0.174 mmol) 및 4-[[ (1R)-3-클로로-1-페닐프로필]옥시]-1,2-디메톡시벤젠 (53.4 mg, 0.174 mmol)의 혼합물을 100 °C 에서 3 시간 동안 교반한 후, TLC 가 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 물 (5.0 mL)에 붓고, 수성층을 메틸렌 클로라이드 (3 × 30 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 합수 (30 mL)로 세척하였고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하였으며, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 분취 TLC 플레이트에 의해 정제하여 [1 % NH<sub>3</sub> 을 갖는 1:1 = 헥산 : 에틸 아세테이트], 목적 생성물 (63.1 mg, 76.6 %)을 황색 오일로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제없이 다음 반응에서 사용하였다.

## 단계 2:

**4-{1-[(3R)-3-(3,4-디메톡시페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}아닐린:** 실온에서 수소 충전 벌룬이 장착된 25 mL RB 플라스크에 1-[(3R)-3-(3,4-디메톡시페녹시)-3-페닐프로필]-4-(4-니트로페닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘 (63.0 mg, 0.133 mmol), 탄소상의 팔라듐 (5.0 mol-eq%, 0.00665 mmol, 7.04 mg) 및 에탄올 (2.0 mL)을 채웠다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 Celite 545 플러그를 통해서 채웠고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물 (54.1 mg, 89.4 %)을 추가 정제없이 다음 반응에서 사용하였다.

## 단계 3:

**N-(4-{1-[(3R)-3-(3,4-디메톡시페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 메틸렌 클로라이드 (1.0 mL) 내 4-{1-[(3R)-3-(3,4-디메톡시페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}아닐린 (5.31 mg, 0.019 mmol), 이소부틸 클로라이드 (2.08 mg, 0.019 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (8.40 mg, 0.0650 mmol)의 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 분취 TLC 플레이트를 사용하여 크로마토그래피함으로써 [CHCl<sub>3</sub> 내 NH<sub>3</sub> (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %], 생성물 (3.5 mg, 56.5 %)을 진한 오일로서 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.30-7.20 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 7.11 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.04 (s, 1H), 6.57 (d, 1H, J=8.3 Hz), 6.44 (d, 1H, J=2.6 Hz), 6.22 (dd, 1H, J=2.6, 8.3 Hz), 5.09 (명백한 dd, 1H, J=4.4, 8.1 Hz), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.43 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐, 2H, J=6.8 Hz), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.80 (m, 2H), 1.25 (d, 6H, J=7.9 Hz); ESMS m/e: 517.3 (M+H)<sup>+</sup>

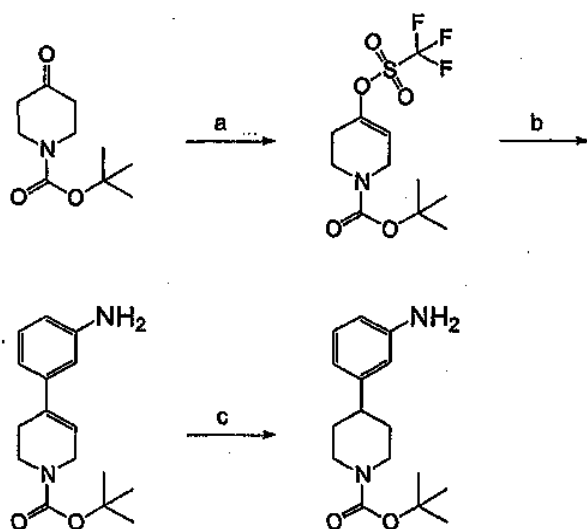
## 실시예 85

**N-(3-{1-[(3S)-3-(3-아세틸페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 25 mL RB 플라스크에 트리페닐포스핀 (9.80 mg, 0.0375 mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트 (5.22 mg, 0.0300 mmol), N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (9.53 mg, 0.0250 mmol), 3-히드록시아세토펜 (100 mg) 및 THF (1.0 mL)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 (16 시간) 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였고, 잔여물을 분취 TLC 플레이트에 의해 정제하여 [CHCl<sub>3</sub> 내 NH<sub>3</sub> (메탄올 내 2.0 M) 2.5 %], 목적 생성물 (2.73 mg, 39.9 %)을 진한 오일로서 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70-7.64 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 6H), 7.25 (m, 1H), 7.05 (d, 1H, J=8.3 Hz), 6.96 (명백한 d, 1H, J=7.7 Hz), 5.34 (명백한 dd, 1H, J=4.8, 8.2 Hz), 3.15 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.53 (명백한 7중선, 부분적으로 숨겨짐, 2H, J=7.6 Hz), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.89 (m, 2H), 1.25 (d, 6H, J=6.9 Hz); ESMS m/e: 499.4 (M+H)<sup>+</sup>

[반응식 A]

tert-부틸 4-(3-아미노페닐)-1-피페리딘카르복실레이트의 합성

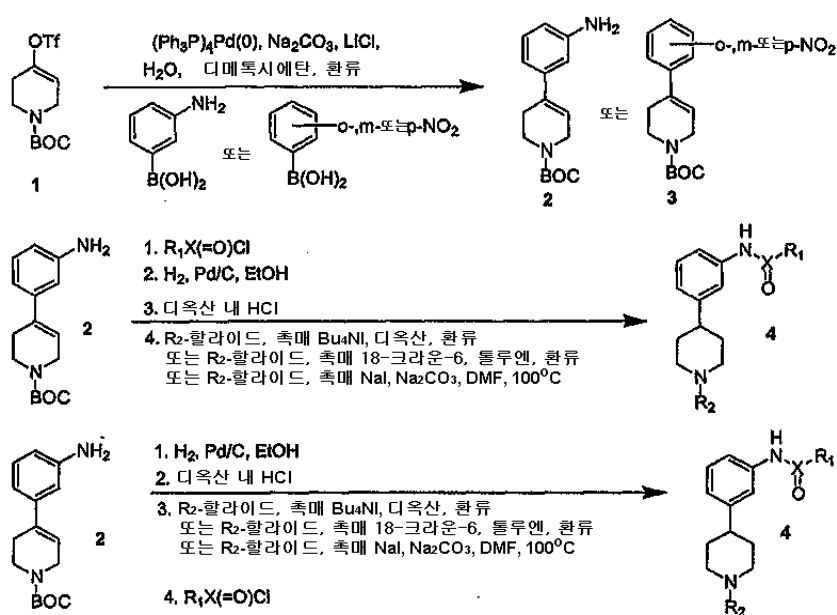




- a.  $n\text{-BuLi}$ , 디이소프로필아민, THF,  $\text{PhN}(\text{Tf})_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$  내지 실온, 81 %  
b. 3-아미노페닐 붕소산 헤미수레이트,  $\text{LiCl}$ , 테트라키스-트리페닐포스핀-팔라듐 (0),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , DME- $\text{H}_2\text{O}$ , 환류, 81 %  
c. 10 %  $\text{Pd/C}$ , 에탄올,  $\text{H}_2$ , 실온, 별론 방법, 84 %

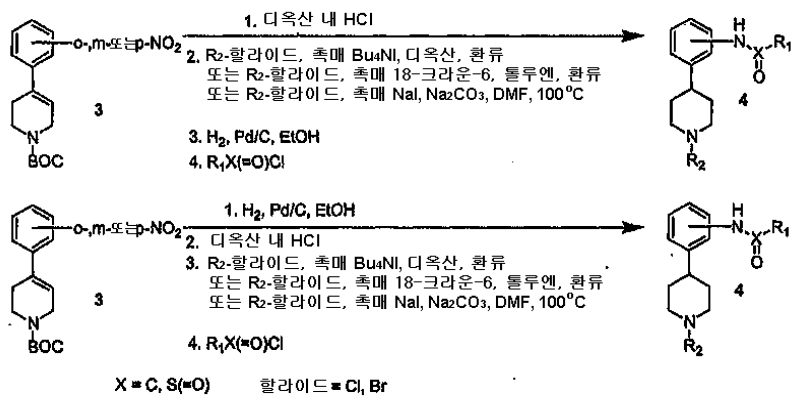
# [반응식 B1]

MCH 안타고니스트의 일반적인 합성



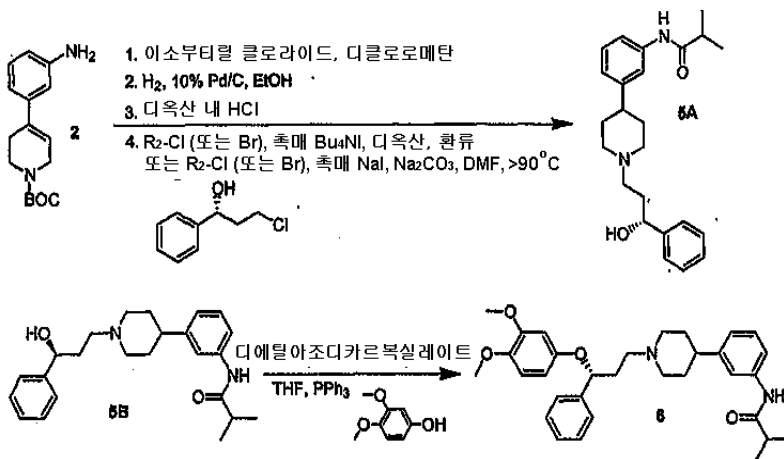
# [반응식 B2]

MCH 안타고니스트의 일반적인 합성



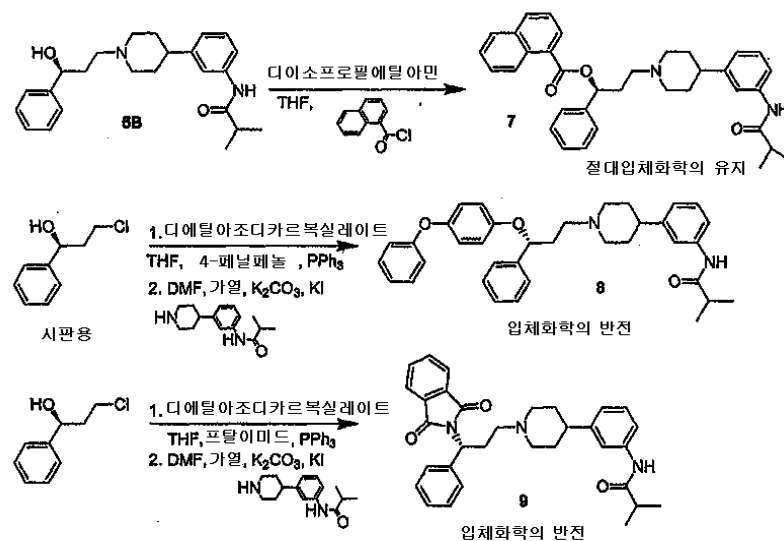
[반응식 C1]

MCH 안타고니스트 합성의 구체적인 예



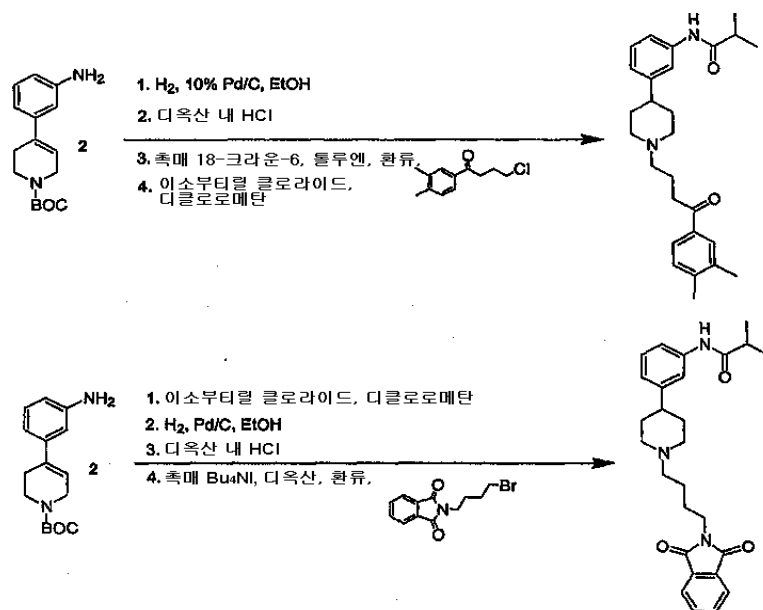
[반응식 C2]

MCH 안타고니스트 합성의 구체적인 예



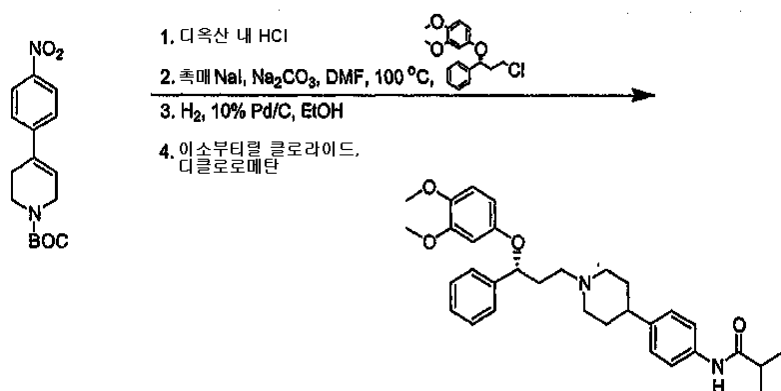
[반응식 D1]

# MCH 안타고니스트 합성의 구체적인 예



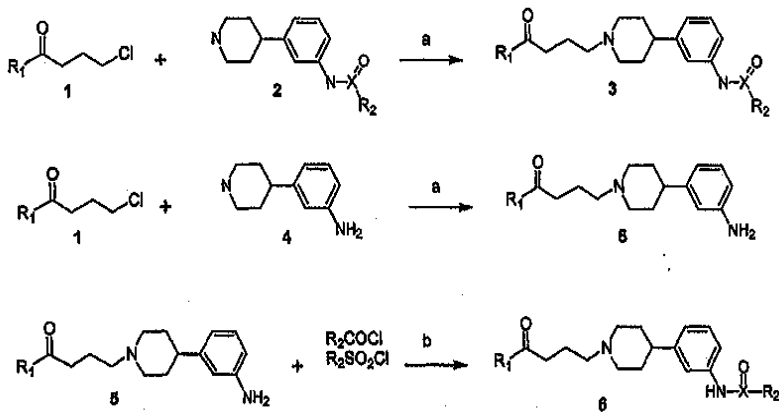
## [반응식 D2]

# MCH 안타고니스트 합성의 구체적인 예



## [반응식 E]

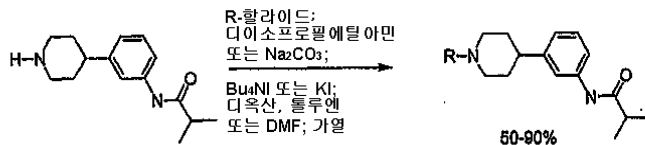
# MCH 안타고니스트의 일반적인 합성



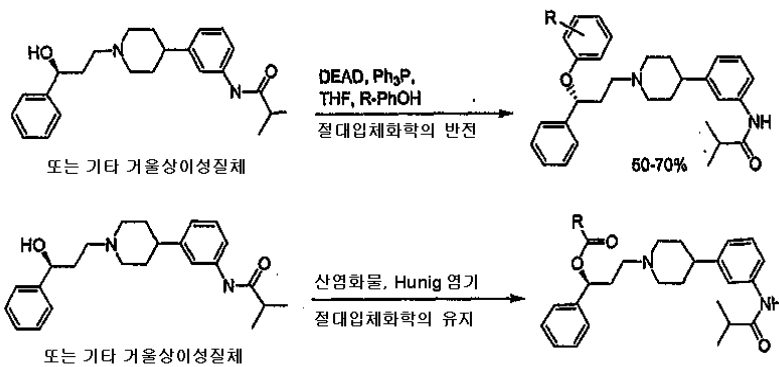
a. 디옥산, 디이소프로필에틸아민, Bu<sub>4</sub>Ni, 환류  
또는 DMF, KI, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 90-100 °C  
또는 톨루엔, 110 °C, 18-크라운-6  
b. 디이소프로필에틸아민, 디클로로메탄  
X = S(=O), C  
R<sub>1</sub> = 방향족, 치환 방향족 또는 복소환  
R<sub>2</sub> = 지방족 또는 방향족

#### [반응식 F]

#### MCH 안타고니스트의 일반적인 합성

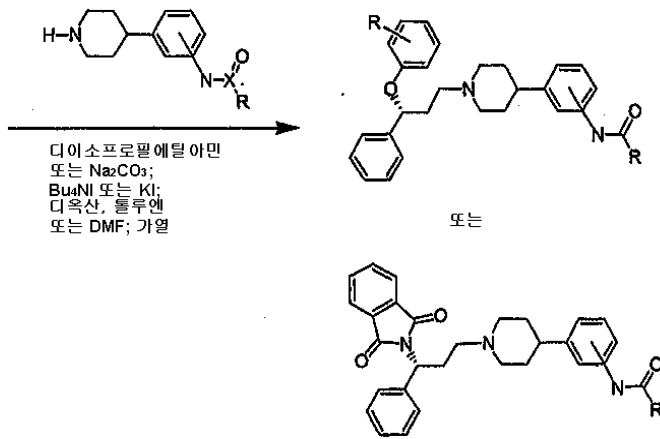
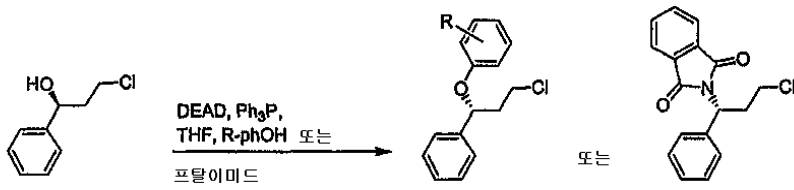


만일 R = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHOH-Ar 라면, 이어서,



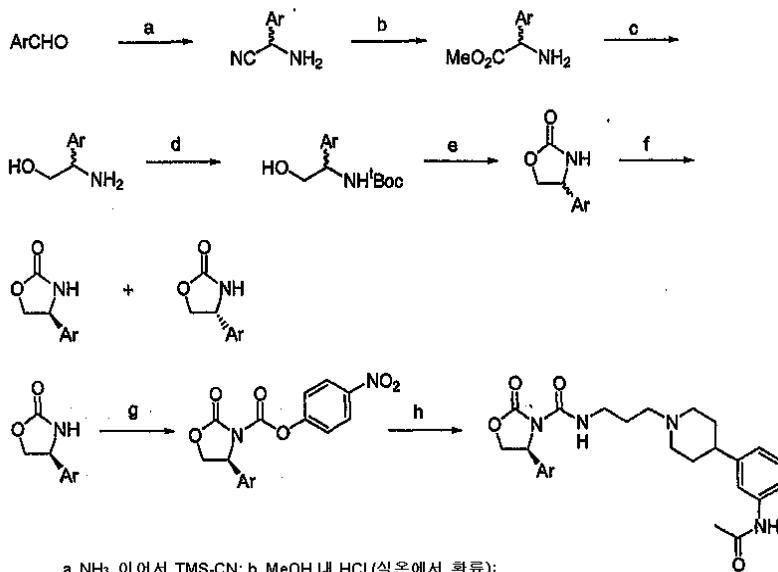
#### [반응식 G]

#### MCH 안타고니스트의 일반적인 합성



#### [반응식 H]

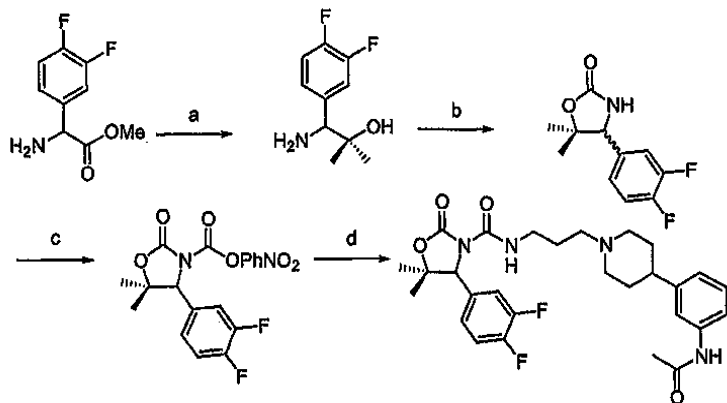
#### 옥사졸리디논의 합성



Ar = 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐 또는 3,4,5-트리플루오로페닐

#### [반응식 I]

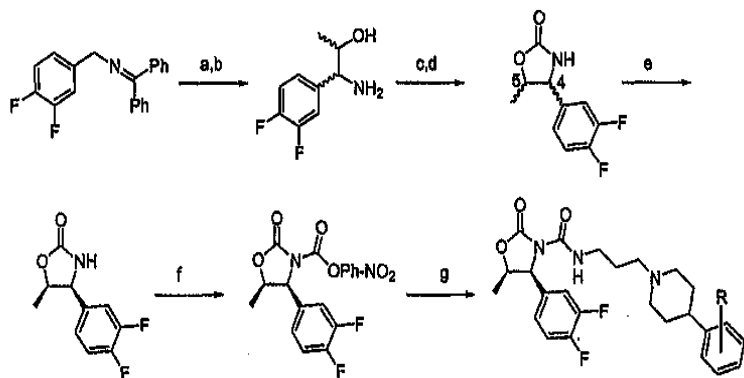
#### gem-디알킬 치환 옥사졸리디논의 합성



a. 메틸 마그네슘 브로마이드, THF; b. N,N-카르보닐디이미다졸, DCM;  
c. NaH, THF, p-니트로페닐클로로포름에이트;  
d. 아민, 예컨대 N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리딘일]페닐}아세트아미드

## [반응식 J]

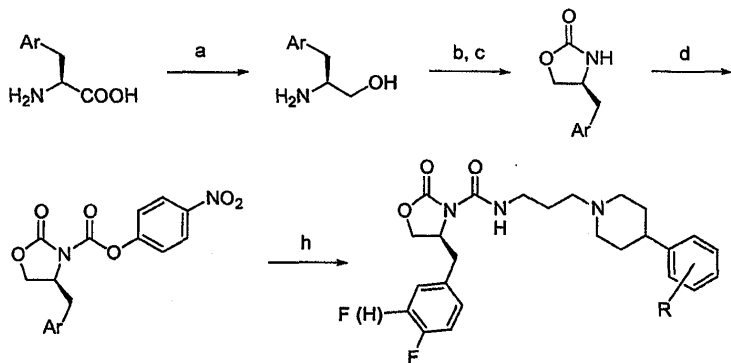
### 옥사졸리디논의 합성 및 키랄 분할



<sup>a</sup> (a) t-BuLi, THF, RCHO (b) CH<sub>3</sub>ONH<sub>2</sub>HCl, MeOH, 2 단계에 걸쳐 50-68%  
(c) Boc<sub>2</sub>O, CHCl<sub>3</sub>, >90% (d) NaH, THF, 76-82%  
(e) 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리된 부분압제 이성질체, 및  
키랄상 HPLC에 의해 분리된 거울상 이성질체, 10-16%  
(f) n-BuLi, THF, 4-니트로페닐클로로포름에이트, ~75%  
(g) THF, >80%, 아민, 예컨대 N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리딘일]페닐}아세트아미드

## [반응식 K]

### 아미노산으로부터 옥사졸리디논의 합성

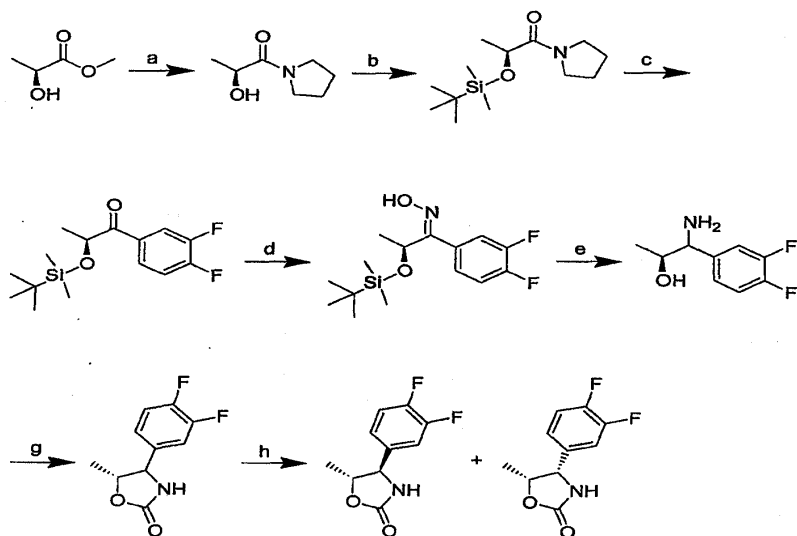


a. LAH, THF; b. (BOC)<sub>2</sub>O, CHCl<sub>3</sub>; c. NaH, THF; d. p- 니트로페닐클로로포름에이트, NaH, THF;  
h. N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4- 피페리딘일] 페닐 } 아세트아미드와 같은 아민

Ar = 4- 플루오로페닐 또는 3,4- 디플루오로페닐과 같은 방향족

[반응식 L]

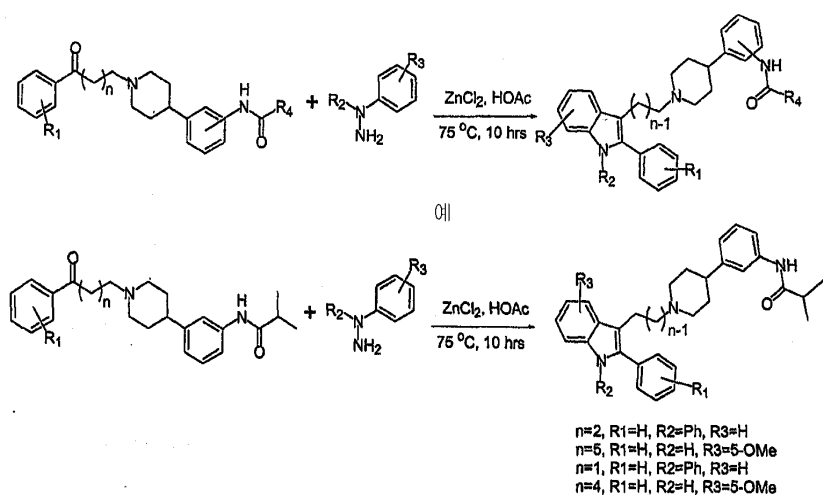
락트산 유도체를 이용한 이치환 옥사졸리딘온의 절대입체화학의 결정



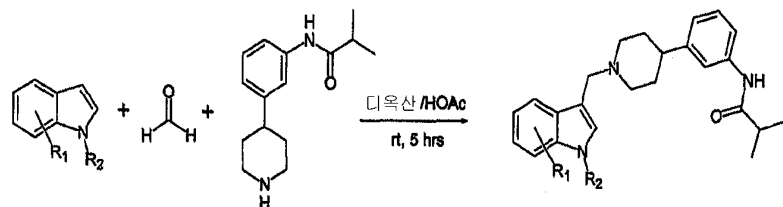
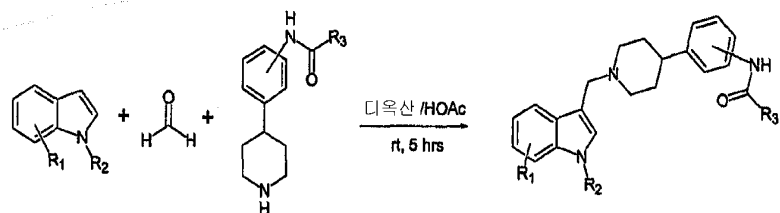
a. 피롤리딘, 메탄올, 열; b. t-부틸디메틸실릴 클로라이드; c. LAH, 에테르, 환류  
d. (BOC)<sub>2</sub>O, 클로로포름; e. NaH, THF; h. 실리카 겔 크로마토그래피

좀더 상세히는 하기참조 : Lagu, B.; Wetzel, J. M.; Forray, C.; Patane, M. A.; Bock, M. G.  
"Determination of the Relative and Absolute Stereochemistry of a Potent  $\alpha$ 1A Selective  
Adrenoceptor Antagonist" Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 2705.

[반응식 M]

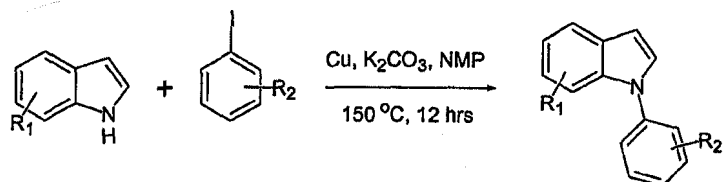


[반응식 N]



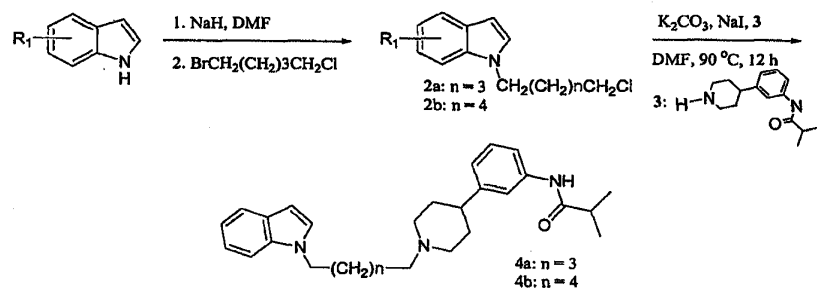
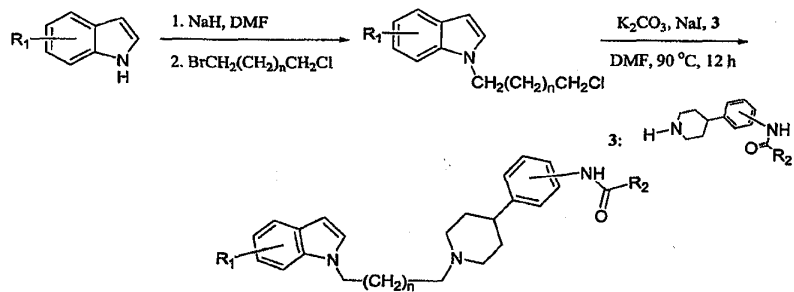
R1=6-Cl, R2=H  
R1=H, R2=4'-톨릴

[반응식 O]



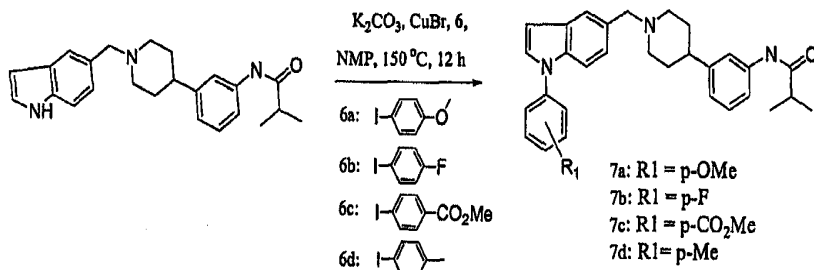
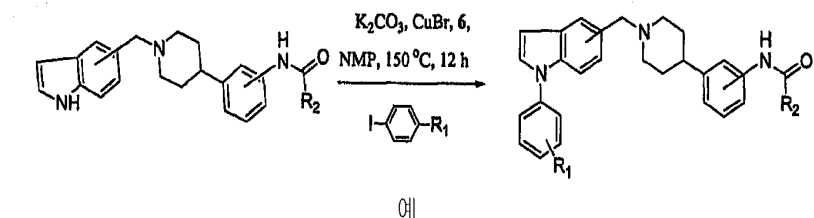
R1=H, R2=4'-Me

[반응식 P]

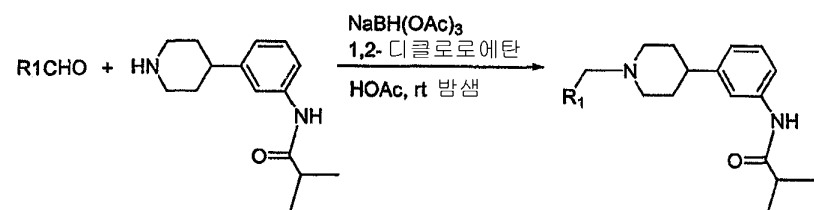
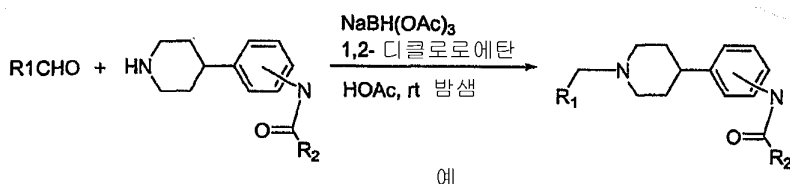


[반응식 Q]





[반응식 R]



## 참조 섹션

이하의 추가 약호를 사용한다: HOAc, 아세트산; DMF, N,N-디메틸포름아미드; EtOAc, 에틸 아세테이트; MeOH, 메탄올; NMP, 1-메틸-2-피롤리디논; TEA, 트리에틸아민; THF, 테트라히드로푸란; 모든 용매비는 다른 언급이 없는 한 v/v 이다.

**1-(4-메틸페닐)1H-인돌:** 1-메틸-2-피롤리디논 (1 mL) 중의 1-H-인돌 (58.5 mg, 0.500 mmol), 1-(요오도)-4-메틸벤젠 (0.218 g, 1.00 mmol), 구리분말 (32.0 mg, 0.500 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.138 g, 1.00 mmol) 의 혼합물을 아르곤 하 150°C 에서 12 h 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 H<sub>2</sub>O (6 mL) 로 희석하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 로 추출하였다(3 × 10 mL). 합쳐진 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세정하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하 농축시켰다. 잔여물을 EtOAc/헥산 (1:4) 을 이용한 분취 TLC 로 정제하여 목적 생성물 (82 mg, 79%) 을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.21 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 7.15 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 6.66 (d, 1H, 3.3 Hz), 2.43 (s, 3H); ESMS m/e: 208.0 (M + H)<sup>+</sup>.

## 실시예 86

**N-(3-{1-[(6-클로로-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1 mL 의 HOAc:디옥산 (1:4) 중의 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (0.369 g, 1.50 mmol) 및 37 wt % 수성 포름알데히드 (3.0.0 mg, 1.50 mmol) 의 용액을 6-클로로-1-H-인돌 (0.152 g, 1.00 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12

h 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을  $H_2O$  (10 mL)로 희석하였다. 수성층을  $CH_2Cl_2$ 로 추출하였다(3 × 100 mL). 합쳐진 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세정하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 진공하 농축시켰다. 잔여물을  $CH_2Cl_2$  중의 5%의  $NH_3$  (메탄올중 2.0M)을 이용하여 실리카상에서 분취 TLC로 정제하여 목적 생성물 (79 mg, 42%)을 수득하였다.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52 (t, 2H,  $J$  = 8.1 Hz), 7.35 (d, 2H,  $J$  = 13.3 Hz), 7.18 (t, 1H,  $J$  = 7.9 Hz), 7.09 (dd, 1H,  $J$  = 1.9, 8.5 Hz), 6.85 (d, 1H,  $J$  = 7.4 Hz), 5.18 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.55 (septet, 1H,  $J$  = 6.8 Hz), 2.48-2.34 (m, 3H), 2.08-1.95 (m, 4H), 1.78 (d, 2H,  $J$  = 12.8 Hz), 1.22 (d, 6H,  $J$  = 6.8 Hz); ESMS  $m/e$ : 410.1 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

## 실시예 87

**2-메틸-N-[3-(1-{[1-(4-메틸페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드:** N-(3-{1-[(6-클로로-1H-인돌-3-일)메틸]피페리디닐}페닐)메틸프로판아미드의 합성에 사용된 절차에 따라, 1-(4-메틸페닐)-1H-인돌 (0.207 1.00 mmol)으로 2-메틸-N-[3-(1-{[1-(4-메틸페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (0.441 g, 78%)를 수득하였다.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.90 (s, 1H), 7.73 (d, 1H,  $J$  = 7.2 Hz), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.26-7.15 (m, 3H), 6.89 (d, 1H,  $J$  = 7.7 Hz), 4.07 (s, 2H), 3.36 (d, 2H,  $J$  = 11.6 Hz), 2.59-2.39 (m, 6H), 2.55 (sept, 1H,  $J$  = 6.7 Hz), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.83 (d, 2H,  $J$  = 12.9 Hz), 1.23 (d, 6H,  $J$  = 6.9 Hz); ESMS  $m/e$ : 466.2 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

**2-[(1S)-3-클로로-1-페닐프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온:** 트리페닐포스핀 (5.25 g, 20.0 mmol) 및 디에틸 아조디카복실레이트 (3.58 g, 20.0 mmol)을 THF (100 mL)중의 (1R)-3-클로로-1-페닐-1-프로판올 (3.42 g, 20.0 mmol) 및 프탈이미드 (2.94 g, 20.0 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 h 동안 교반하였다. 용매를 감압하 제거하고, 잔여물을 펜탄으로 분쇄하였다 (3 × 50 mL). 합쳐진 펜탄 분획을 진공하 농축시키고, 조 생성물을 EtOAc/헥산 (3:97)을 이용하여 실리카상에서 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 (4.40 g, 74%)을 수득하였다.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.82 (d, 1H,  $J$  = 5.7 Hz), 7.81 (d, 1H,  $J$  = 5.5 Hz), 7.70 (d, 1H,  $J$  = 5.4 Hz), 7.69 (d, 1H,  $J$  = 5.8 Hz), 7.55 (d, 2H,  $J$  = 7.2 Hz), 7.38-7.28 (m, 3H), 5.64 (dd, 1H,  $J$  = 6.8, 9.2 Hz), 3.56 (t, 2H,  $J$  = 6.4 Hz), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H); ESMS  $m/e$ : 300.1 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

**N-(3-{1-[(1S)-3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** DMF (40 mL) 중의 2-[(1S)-3-클로로-1-페닐프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (4.50 g, 15.0 mmol), 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (4.26 g, 15.0 mmol),  $K_2CO_3$  (4.16 g, 30.0 mmol) 및 NaI (3.40 g, 20.0 mmol)의 혼합물을 90°C에서 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석시키고,  $CH_2Cl_2$ 로 추출하고(3 × 50 mL), 합쳐진 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 감압하 농축시켰다. 잔여물을  $CH_2Cl_2$  중의 5%의  $NH_3$  (메탄올중 2.0M)을 이용하여 실리카상에서 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 (5.10 g, 74%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (d, 1H,  $J$  = 5.5 Hz), 7.82 (d, 1H,  $J$  = 5.5 Hz), 7.71 (d, 1H,  $J$  = 5.5 Hz), 7.70 (d, 1H,  $J$  = 5.4 Hz), 7.56 (d, 2H,  $J$  = 7.1 Hz), 7.35-7.27 (m, 5H), 7.22 (t, 1H,  $J$  = 7.5 Hz), 7.09 (s, 1H), 6.81 (d, 1H,  $J$  = 7.8 Hz), 5.49 (dd, 1H,  $J$  = 5.5, 9.6 Hz), 2.97 (d, 1H,  $J$  = 10.1 Hz), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.44 (sept, 1H,  $J$  = 6.7 Hz), 2.40-2.29 (m, 3H), 2.00-1.83 (m, 2H), 1.79-1.39 (m, 5H), 1.26 (d, 6H,  $J$  = 6.9 Hz); ESMS  $m/e$ : 510.4 ( $M + H$ ) $^+$ .

**N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 에탄올 (150 mL) 중의 N-(3-{1-[(3S)-3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (4.60g, 9.06 mmol) 및 히드라진 (3.62 g, 72.4 mmol)의 혼합물을 12 h 동안 환류시켰다. 생성된 백색 침전물을 여거하고, 침전물을 진공하 농축하였다. 잔여물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  로 세정하고 (1:1, 3  $\times$  50 mL), 배합된 유기 분획을 진공하 농축시켜 목적 생성물 (2.90 g, 95%)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 6H), 7.29-7.19 (m, 2H), 6.95 (d, 1H,  $J$  = 7.2), 4.01 (t, 1H,  $J$  = 6.8 Hz), 3.04 (t, 2H,  $J$  = 10.6 Hz), 2.62-2.30 (m, 6H), 2.05-1.70 (m, 8H), 1.24 (d, 6H,  $J$  = 6.8 Hz); ESMS  $m/e$ : 380.4 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 실시예 88

**2-메틸-N-(3-{1-[(3S)-3-페닐-3-(프로피오닐아미노)프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-(아세틸아미노)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드의 합성에 사용된 절차에 따라, N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (11.0 mg, 0.0280 mmol) 및 프로피오닐 클로라이드 (3.80 mg, 0.0420 mmol)로 2-메틸-N-(3-{1-[(3S)-3-페닐-3-(프로피오닐아미노)프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 (12 mg, 97% 수율)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 7H), 6.96 (s, 1H), 5.19-5.12 (m, 1H), 3.18 (d, 1H,  $J$  = 12.0 Hz), 2.99 (d, 1H,  $J$  = 10.4 Hz), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.61-2.40 (m, 3H), 2.38-2.23 (m, 3H), 2.19-1.75 (m, 8H), 1.25 (d, 6H,  $J$  = 6.9 Hz), 1.22-1.08 (m, 3H); ESMS  $m/e$ : 436.4 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 실시예 89

**N-{3-[1-((3S)-3-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}-3-페닐프로필)-4-피페리디닐}페닐]-2-메틸프로판아미드:** THF (5 mL) 중의 N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (11.0 mg, 0.0280 mmol) 및 (4-플루오로페닐)아세틸 클로라이드 (7.20 mg, 0.0420 mmol)의 혼합물을 실온에서 4 h 동안 교반하였다. 용매를 감압하 제거하고, 잔여물을 헥산:EtOAc (2:1)을 이용하여 분취 TLC로 정제하여 목적 생성물 (13 mg, 90% 수율)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.31-6.93 (m, 13H), 5.13 (q, 1H,  $J$  = 6.0 Hz), 3.56 (s, 2H), 3.07 (d, 1H,  $J$  = 11.7 Hz), 2.91 (d, 1H,  $J$  = 11.0 Hz), 2.62-2.42 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.12-1.54 (m, 9H), 1.24 (d, 6H,  $J$  = 6.7 Hz); ESMS  $m/e$ : 515.3 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 실시예 90

**N-(3-{1-[3-(1,2-디페닐-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1,1-디페닐히드라진 히드로클로라이드 (10.3 mg, 0.0470 mmol), 2-메틸-N-(3-[1-(5-옥소-5-페닐펜틸)-4-피페리디닐]페닐)프로판아미드 (14.7 mg, 0.0362 mmol),  $\text{ZnCl}_2$  (14.85 mg, 0.109 mmol) 및 HOAc (0.5 mL) 의 혼합물을 80°C 에서 4 h 동안 가열하였다. 생성된 조 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 수성층을 포화  $\text{K}_2\text{CO}_3$  로 중화시키고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  로 추출하였다 (3 × 20 mL). 합쳐진 유기층을 진공하 농축시키고, 잔여물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 5% 의  $\text{NH}_3$  (메탄올 중 2.0M)을 이용하여 분취 TLC 로 정제하여 목적 생성물 N-(3-{1-[3-(1,2-디페닐-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (4.1 mg, 37%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71–7.65 (m, 1H), 7.42 (d, 1H,  $J$  = 7.4 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.36–7.15 (m, 15H), 6.94 (d, 1H,  $J$  = 7.8 Hz), 3.12 (d, 2H,  $J$  = 11.2 Hz), 2.90 (t, 2H,  $J$  = 7.8 Hz), 2.59–2.45 (m, 3H), 2.19–1.91 (m, 7H), 1.82 (d, 2H,  $J$  = 13.5 Hz), 1.24 (d, 6H,  $J$  = 6.9 Hz); ESMS  $m/e$ : 555.3 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 실시에 91

**N-(3-{1-[3-(5-메톡시-2-페닐-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(1,2-디페닐-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드의 합성에 사용된 절차에 따라, 2-메틸-N-{3-[1-(5-옥소-5-페닐펜틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드 (15.6 mg, 38.2 mmol), 및 1-(4-메톡시페닐)히드라진 히드로클로라이드 (8.00 mg, 0.0458 mmol) 로 N-(3-{1-[3-(5-메톡시-2-페닐-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (3.9 mg, 20%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 7.55 (d, 2H,  $J$  = 7.4 Hz), 7.43–7.39 (m, 3H), 7.38–7.35 (m, 2H), 7.27–7.19 (m, 3H), 7.08 (d, 1H,  $J$  = 7.4 Hz), 6.94 (d, 1H,  $J$  = 7.6 Hz), 6.87 (dd, 1H,  $J$  = 4.0, 6.6 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.80–3.69 (m, 1H), 2.99 (d, 2H,  $J$  = 11.7 Hz), 2.89 (t, 2H,  $J$  = 7.3), 2.55–2.39 (m, 4H), 2.02–1.88 (m, 3H), 1.82–1.68 (m, 4H), 1.24 (d, 6H,  $J$  = 6.9 Hz); ESMS  $m/e$ : 510.3 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 실시에 92

**N-(3-{1-[4-(5-메톡시-2-페닐-1H-인돌-3-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(1,2-디페닐-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드의 합성에 사용된 절차에 따라, 2-메틸-N-{3-[1-(6-옥소-6-페닐헥실)-4-피페리디닐]페닐}메틸프로판아미드 (14.3 mg, 0.0339 mmol) 및 1-(4-메톡시페닐)히드라진 히드로클로라이드 (7.10 mg, 0.0407 mmol)으로 N-(3-{1-[4-(5-메톡시-2-페닐-1H-인돌-3-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (5.8 mg, 33%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95 (d, 2H,  $J$  = 7.8 Hz), 7.61–7.15 (m, 11H), 6.97 (d, 1H,  $J$  = 7.0 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.09 (d, 2H,  $J$  = 11.3 Hz), 2.99 (t, 2H,  $J$  = 7.0 Hz), 2.55–2.35 (m, 4H), 2.12–1.70 (m, 6H), 1.68–1.52 (m, 2H), 1.48–1.34 (m, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J$  = 6.7 Hz); ESMS  $m/e$ : 524.3 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 실시에 93

**2-메틸-N-(3-{1-[(1-페닐-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(1,2-디페닐-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드의 합성에 사용된 절차에 따라, N-{3-[1-(3,3-디메톡시프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 (15.2 mg, 0.0436 mmol) 및 1,1-디페닐히드라진 히드로클로라이드 (11.6 mg, 0.0524 mmol)으로 2-메틸-N-(3-{1-[(1-페닐-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 (11 mg, 56%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79 (d, 1H,  $J$  = 7.8 Hz), 7.57 (d, 1H,  $J$  = 7.7 Hz), 7.54-7.47 (m, 4H), 7.43-7.32 (m, 4H), 7.25-7.16 (m, 4H), 6.95 (d, 1H,  $J$  = 7.8 Hz), 3.87 (s, 2H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.21 (dt, 2H,  $J$  = 3.0, 10.5 Hz), 2.12-1.77 (m, 6H), 1.24 (d, 6H,  $J$  = 6.9 Hz); ESMS  $m/e$ : 451.3 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 실시예 94

**2-메틸-N-(3-{1-[(4E)-4-페닐-4-(2-피리디닐히드라조노)부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(1,2-디페닐-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드의 합성에 사용된 절차에 따라, 2-메틸-N-{3-[1-(4-옥소-4-페닐부틸)-4-피페리디닐}페닐}프로판아미드 (8.70 mg, 0.0223 mmol) 및 2-히드라지노피리딘 (2.92 mg, 0.0268 mmol)로 2-메틸-N-(3-{1-[(4E)-4-페닐-4-(2-피리디닐 히드라조노)부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 (2.5 mg, 24%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 (d, 1H,  $J$  = 8.6 Hz), 7.85 (d, 1H,  $J$  = 7.3 Hz), 7.64-7.27 (m, 9H), 7.09 (d, 1H,  $J$  = 8.0 Hz), 6.97 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz), 6.73 (q, 1H,  $J$  = 6.6 Hz), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.85-1.75 (m, 13H), 1.26 (d, 6H,  $J$  = 6.8 Hz); ESMS  $m/e$ : 484.4 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 실시예 95

**N-(3-{1-[3-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(1,2-디페닐-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드의 합성에 사용된 절차에 따라, N-(3-{1-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (23.5 mg, 0.0628 mmol) 및 1-(4-메톡시페닐)히드라진 히드로클로라이드 (13.2 mg, 0.0774 mmol)로 N-(3-{1-[3-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (11 mg, 42%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (d, 1H,  $J$  = 2.3 Hz), 7.00-6.91 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H,  $J$  = 2.7, 9.0 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.06 (d, 2H,  $J$  = 11.6 Hz), 2.75 (t, 2H,  $J$  = 7.2 Hz), 2.55-2.42 (m, 4H), 2.08-1.90 (m, 4H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.25 (d, 6H,  $J$  = 6.9 Hz); ESMS  $m/e$ : 434.2 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

**tert-부틸 4-[3-(프로피오닐아미노)페닐]-1-피페리딘카르복실레이트:** 프로피오닐 클로라이드 (5.53 g, 0.0597 mol)을 THF (200 mL)중의 tert-부틸 4-(3-아미노 페닐)-1-피페리딘카르복실레이트 (15.0 g, 0.0543 mol) 및 TEA (16.5 g, 0.163 mol)의 용액에 적가하고, 이 혼합물을 실온에서 3 h 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하고(3  $\times$  100 mL), 합쳐진 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켜, 감압하 농축시켰다. 잔여물을 헥산/EtOAc (10:1)을 이용하여 실리카상에서 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (18.8 g, 99%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 (s, 1H), 7.34-7.21 (m, 3H), 6.93 (d, 1H,  $J$  = 7.4 Hz), 2.77 (t, 2H,  $J$  = 11.5 Hz), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.38 (q, 2H,  $J$  = 7.6 Hz), 1.87-1.67 (m, 4H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.25 (t, 3H,  $J$  = 7.5 Hz); ESMS  $m/e$ : 333.4 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

**N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드:** 5°C의 디옥산 (100 mL) 중의 tert-부틸 4-[3-(프로피오닐아미노)페닐]-1-피페리딘카르복실레이트 (18.8 g, 0.0543 mmol) 의 교반 용액으로 HCl 가스를 2 h 동안 버블링시켰다. 용매를 진공하 제거하고, 잔여물을 물 (100 mL) 에 용해시키고, 10% KOH 수용액을 첨가하여 중화시켰다. 수성층을  $\text{CHCl}_3$  / 이소프로필 알코올 (3:1)의 혼합물로 추출하고 (3 × 200 mL), 합쳐진 유기층을 염수 (100 mL) 로 세정하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 및 진공하 농축시켰다. 잔여물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 5%의  $\text{NH}_3$  (메탄올중 2.0M)을 이용하여 실리카상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 (12.6g, 99%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (s, 1H), 7.32 (d, 1H,  $J$  = 7.2 Hz), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.97 (d, 1H,  $J$  = 7.6 Hz), 3.18 (d, 2H,  $J$  = 12.6 Hz), 2.73 (dt, 2H,  $J$  = 2.2, 11.2 Hz), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.38 (q, 2H,  $J$  = 7.4 Hz), 1.83 (d, 2H,  $J$  = 12.1 Hz), 1.70-1.61 (m, 3H), 1.25 (t, 3H,  $J$  = 7.5 Hz); ESMS  $m/e$ : 233.1 ( $M + H$ ) $^+$ .

**tert-부틸 4-{3-[(시클로프로필카르보닐)아미노]페닐}-1-피페리딘카르복실레이트:** tert-부틸 4-[3-(프로피오닐아미노)페닐]-1-피페리딘카르복실레이트의 합성에 사용된 절차에 따라, tert-부틸 4-(3-아미노페닐)-1-피페리딘카르복실레이트 (16.47 g 0.0596 mol) 및 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (6.27 g, 0.0597 mol) 로 tert-부틸 4-{3-[(시클로프로필카르보닐)아미노]페닐}-1-피페리딘카르복실레이트 (18.1 g, 100%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55-7.46 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 2H), 6.96-6.89 (m, 1H), 2.79 (t, 2H,  $J$  = 12.1 Hz), 2.68-2.58 (m, 1H), 1.84 (d, 2H,  $J$  = 12.6 Hz), 1.83-1.76 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.19-1.12 (m, 1H), 1.09-1.05 (m, 2H), 0.89-0.75 (m, 2H); ESMS  $m/e$ : 345.5 ( $M + H$ ) $^+$ .

**N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복사미드:** N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드의 합성에 사용된 절차에 따라, tert-부틸 4-{3-[(시클로프로필카르보닐)아미노]페닐}-1-피페리딘카르복실레이트 (18.9 g, 0.0543 mol)로 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복사미드 (13.2 g, 100 %)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (s, 1H), 7.36- 7.22 (m, 3H), 7.23 (d, 1H,  $J$  = 6.9 Hz), 3.17 (d, 2H,  $J$  = 11.9 Hz), 2.72 (dt, 2H,  $J$  = 2.6, 12.2 Hz), 2.65-2.55 (m, 1H), 1.82 (d, 2H,  $J$  = 13.9 Hz), 1.63 (dt, 3H,  $J$  = 4.1, 12.5 Hz), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.11-1.06 (m, 2H), 0.87- 0.81 (m, 2H); ESMS  $m/e$ : 245.03 ( $M + H$ ) $^+$ .

**1-(6-클로로헥실)-1H-인돌:** 0°C의 DMF (5 mL) 중의 NaH (0.249 g, 10.0 mmol)의 혼합물에 DMF (2 mL) 중의 1-H-인돌 (0.585 g, 5.00 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분간 교반하고, 실온으로 승온시켰다. 이어서 1-브로모-6-클로로헥산 (0.998 g, 5.00 mmol)을 주사기로 적가하고, 반응 혼합물을 밤새워 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 물로 세정시키고 (3 × 10 mL),  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 진공하 농축시키고, 헥산/EtOAc (97.5:2.5)을 이용하여 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 (0.900 g, 76%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76-7.54 (m, 1H), 7.47-6.96 (m, 4H), 6.60-6.34 (m, 1H), 4.13 (t, 2H,  $J$  = 6.8 Hz), 3.50 (t, 2H,  $J$  = 5.6 Hz), 1.98-1.79 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.54-1.17 (m, 4H).

**1-(5-클로로펜틸)-1H-인돌:** 1-(6-클로로헥실)-1H-인돌의 합성에 사용된 절차에 따라, 1-H-인돌 (0.585 g, 5.00 mmol) 및 1-브로모-5-클로로펜탄 (0.928 g, 5.00 mmol)로 목적 생성물 (0.890 g, 80%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76-7.51 (m, 1H), 7.44-6.96 (m, 4H), 6.60-6.38 (m, 1H), 4.11 (t, 2H,  $J$  = 6.8 Hz), 3.47 (t, 2H,  $J$  = 6.4 Hz), 1.97-1.79 (m, 2H), 1.79-1.61 (m, 2H), 1.58-1.32 (m, 2H).

#### 실시예 96

**N-(3-{1-[6-(1H-인돌-1-일)헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-(6-클로로헥실)-1H-인돌 (23.6 mg, 0.100 mmol), 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (24.6 mg, 0.100 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (27.6 mg, 0.200 mmol), NaI (22.5 mg, 0.150 mmol) 및 DMF (1.00 mL)을 합쳐 100°C에서 밤새워 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 조 물질을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 5%의  $\text{NH}_3$  (메탄올중 2.0M)을 이용하여 분취 TLC로 정제하여 목적 생성물을 황색 고형물 (40 mg, 90%)로 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08-6.52 (m, 11H), 4.17 (t, 2H,  $J$  = 7.2 Hz), 3.26 (d, 2H,  $J$  = 11.6 Hz), 2.74-2.52 (m, 4H), 2.44-2.28 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 4H), 1.78-1.62 (m, 2H), 1.43-1.28 (m, 4H), 1.28 (d, 6H,  $J$  = 6.8 Hz); ESMS  $m/e$ : 446.5 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 실시예 97

**N-(3-{1-[5-(1H-인돌-1-일)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-(5-클로로펜틸)-1H-인돌 (22.2 mg, 0.100 mmol), 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (24.6 mg, 0.100 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (27.6 mg, 0.200 mmol), NaI (23.0 mg, 0.150 mmol) 및 DMF (1.00 mL)을 이용하여 상기과 같이 제조하여 목적 생성물을 황색오일 (36 mg, 81%)로 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08-6.52 (m, 11H), 4.19 (t, 2H,  $J$  = 7.2 Hz), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.71-2.55 (m, 2H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.35-2.12 (m, 2H), 2.12-1.80 (m, 6H), 1.80-1.57 (m, 2H), 1.51-1.34 (m, 2H), 1.31 (d, 6H,  $J$  = 6.8 Hz); ESMS  $m/e$ : 432.2 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 실시예 98

**N-(4-{1-[(9-에틸-9H-카르바졸-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[4-(4-클로로페녹시)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (실시예 108) N-(3-{1-[3-(1,2-디페닐-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드의 합성에 사용된 절차에 따라, 9-에틸-9H-카르바졸-3-카르브알데히드 (22.3 mg, 0.100 mmol) 및 2-메틸-N-[4-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (24.6 mg, 0.100 mmol)으로 N-(4-{1-[(9-에틸-9H-카르바졸-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 수득하였다. 이 생성물은 백색 결정성 고형물 (20 mg, 44%)로 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21-7.09 (m, 12H), 4.38 (q, 2H,  $J$  = 7.2 Hz), 3.81 (s, 2H), 3.25-3.03 (m, 2H), 2.60-2.38 (m, 2H), 2.31-2.09 (m, 2H), 1.98-1.69 (m, 4H), 1.44 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz), 1.23 (d, 6H,  $J$  = 6.8 Hz); ESMS  $m/e$ : 454.3 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 실시예 99

**N-(3-{1-[(9-에틸-9H-카르바졸-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[4-(4-클로로페녹시)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (실시예 108) N-(4-{1-[(9-에틸-9H-카르바졸-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드의 합성에 사용된 절차에 따라, 9-에틸-9H-카르바졸-3-카르브알

데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드로 N-(3-{1-[(9-에틸-9H-카르바졸-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (37 mg, 95%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24-6.29 (m, 12H), 4.37 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 3.82 (s, 2H), 3.23-3.06 (m, 2H), 2.65-2.38 (m, 2H), 2.31-2.11 (m, 2H), 2.01-1.73 (m, 4H), 1.43 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.25 (d, 6H,  $J = 4.0$  Hz); ESMS  $m/e$ : 454.3 (M + H) $^+$ .

#### 실시예 100

N-[3-(1-{[1-(4-메톡시페닐)-1H-인돌-5-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: 1-(4-메틸페닐)1H-인돌의 합성에 사용된 절차에 따라, N-(3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐)-2-메틸프로판아미드 (37.5 mg, 0.100 mmol) 및 1-요오도-4-메톡시벤젠 (46.8 mg, 0.200 mmol)로 목적 생성물 (27 mg, 56%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70-6.58 (m, 14H), 3.88 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.14-3.01 (m, 2H), 2.57-2.41 (m, 2H), 2.25-2.01 (m, 2H), 1.93-1.69 (m, 4H), 1.24 (d, 6H,  $J = 7.2$  Hz); ESMS  $m/e$ : 482.2 (M + H) $^+$ .

#### 실시예 101

N-[3-(1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-5-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: 1-(4-메틸페닐)1H-인돌의 합성에 사용된 절차에 따라, N-{3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 (37.5 mg, 0.100 mmol) 및 1-플루오로-4-요오도벤젠 (44.4 mg, 0.200 mmol)로 목적 생성물 (21 mg, 45%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71-6.60 (m, 14H), 3.69 (s, 2H), 3.19-2.99 (m, 2H), 2.62-2.41 (m, 2H), 2.22-2.07 (m, 2H), 1.94-1.70 (m, 4H), 1.24 (d, 6H,  $J = 6.8$  Hz); ESMS  $m/e$ : 470.2 (M + H) $^+$ .

#### 실시예 102

메틸-4-[5-({4-[3-(이소부틸릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}메틸)-1H-인돌-1-일]벤조에이트: 1-(4-메틸페닐)1H-인돌의 합성에 사용된 절차에 따라, N-{3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 (37.5 mg, 0.100 mmol) 및 메틸 4-요오도벤조에이트 (52.4 mg, 0.200 mmol)로 목적 생성물 (11 mg, 22%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31-6.64 (m, 14H), 3.96 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.16-2.96 (m, 2H), 2.57-2.41 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.91-1.73 (m, 4H), 1.24 (d, 6H,  $J = 6.8$  Hz); ESMS  $m/e$ : 510.2 (M + H) $^+$ .

#### 실시예 103

2-메틸-N-[3-(1-{[1-(3-메틸페닐)-1H-인돌-5-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 1-(4-메틸페닐)1H-인돌의 합성에 사용된 절차에 따라, N-{3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 (37.5 mg, 0.100 mmol) 및 1-요오도-3-메틸벤젠 (43.6 mg, 0.200 mmol)로 목적 생성물 (28 mg, 60%)을 수득하였다.



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68-6.60 (m, 14H), 3.66 (s, 2H), 3.16-2.96 (m, 2H), 2.59-2.44 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.18-2.01 (m, 2H), 1.91-1.68 (m, 4H), 1.24 (d, 6H,  $J = 6.8$  Hz); ESMS  $m/e$ : 466.2 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 실시예 104

**N-{3-[1-(3-{[(4-클로로-3-니트로페닐)술포닐]아미노}프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드**: THF (2 mL) 중의 N-{3[1-(2-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 (10.0 mg, 0.0350 mmol), 4-클로로-3-니트로벤젠술포닐 클로라이드 (9.90 mg, 0.0380 mmol) 및 TEA (7.00 mg, 0.0700 mmol) 의 혼합물을 실온에서 12 h 동안 교반하였다. 조 생성물을 분취 TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ /이소프로필 아민 =19:1:0.2)로 정제하여 목적 생성물 (16 mg, 86%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.45-8.38 (m, 1H), 8.02 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.72 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.29-7.24 (m, 2H), 6.96 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 3.17-3.09 (m, 4H), 2.63-2.48 (m, 4H), 2.15 (t, 2H,  $J = 11.8$  Hz), 1.96-1.72 (m, 6H), 1.25 (d, 6H,  $J = 6.9$  Hz); ESMS  $m/e$ : 523.2 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 실시예 105

**N-[3-(1-{5-[4-(3,4-디플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드**: DMF (2 mL) 중의 3-(5-브로모펜틸)-4-(3,4-디플루오로페닐)-1,3-옥사졸리딘-2-온 (38.0 mg, 0.110 mmol), 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]-프로판아미드 (26.0mg, 0.100 mmol), NaI (23.0 mg, 0.150 mmol) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (14.0 mg, 0.100 mmol) 의 혼합물을 50°C에서 1 시간동안 가열하였다. 조 생성물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ /이소프로필 아민 (19:1:0.2)을 이용하여 분취 TLC 로 정제하여 목적 생성물 (21 mg, 41%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.96 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.62 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.03 (d, 2H,  $J = 11.7$  Hz), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 2H), 2.32 (t, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 2.11 (s, 1H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.49 (m, 4H), 1.31-1.27 (m, 1H), 1.24 (d, 6H,  $J = 6.9$  Hz); ESMS  $m/e$ : 514.4 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 실시예 106

**3-(2,6-디클로로페닐)-N-(5-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐]펜틸}-5-메틸-4-이속사졸카르복사미드**: THF (2 mL) 중의 3-(2,6-디클로로페닐)-4-포르밀-5-이속사졸카르보닐 클로라이드 (69.0 mg, 0.250 mmol), N-{3-[1-(5-아미노펜틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-에틸프로판아미드 (44.0 mg, 0.150 mmol), TEA (30.0 mg, 0.300 mmol)의 혼합물을 실온에서 12 h 동안 교반하였다. 조 생성물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ /이소프로필 아민 (19:1:0.2)을 이용한 분취 TLC 로 정제하여 목적 생성물 (52 mg, 67%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52-7.49 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 2H), 6.92 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 3.25-3.11 (m, 5H), 2.81-2.74 (m, 4H), 2.58-2.44 (m, 4H), 2.30-2.19 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 4H), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.31-1.28 (m, 2H), 1.24 (d, 6H,  $J = 6.6$  Hz); ESMS  $m/e$ : 585.2 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 실시예 107

**N-[3-(1-{2-[(디페닐아세틸)아미노]에틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:** THF (2 mL)중의 N-{3[1-(2-아미노에틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 (20.0 mg, 0.0700 mmol), 디페닐아세틸 클로라이드 (23.0 mg, 0.110 mmol), 및 TEA (20.0 mg, 0.140 mmol) 의 혼합물을 23°C에서 밤새워 교반하였다. 조 생성물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH/이소프로필 아민 (19:1:0.2)을 이용한 분취 TLC 로 정제하여 목적 생성물 (8.0 mg, 47%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (s, 1H), 7.37-7.20 (m, 13H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.43 (q, 2H,  $J$  = 5.9 Hz), 2.90 (d, 2H,  $J$  = 11.6 Hz), 2.57-2.42 (m, 4H), 2.11 (t, 2H,  $J$  = 10.4 Hz), 1.75 (d, 2H,  $J$  = 12.4 Hz), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J$  = 6.7 Hz); ESMS  $m/e$ : 484.2 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 실시예 108

**N-(3-{1-[4-(4-클로로페녹시)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 4-(4클로로페녹시)벤즈알데히드 (0.119 g, 0.510 mmol) 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (0.126 g, 0.510 mmol) 을 1,2-디클로로에탄 (5 mL)에서 혼합한 후, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (0.424 g, 2.00 mmol) 및 HOAc (0.03 mL, 0.5 mmol)로 처리하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새워 교반하였다. 반응 혼합물을 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액으로 중화시키고, 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  으로 추출하였다 ( $3 \times 10$  mL). 합쳐진 유기층을 염수로 세정하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 진공하 농축시키고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 5% 의  $\text{NH}_3$  (메탄올중 2.0M)을 이용한 분취 TLC 로 정제하여 목적 생성물 (53 mg, 23%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (s, 1H), 7.34-7.19 (m, 7H), 6.98-6.87 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 2.98 (d, 2H,  $J$  = 11.8 Hz), 2.58-2.44 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 4H), 1.24 (d, 6H,  $J$  = 6.8 Hz); ESMS  $m/e$ : 463.2 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 실시예 109

**N-{3-[1-({2,5-디메틸-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피롤-3-일}메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드:** 2,5-디메틸-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피롤-3-카르보알데히드 (0.136 g, 0.510 mmol)를 4-(4-클로로페녹시)벤즈알데히드대신 사용하여, 실시예 108 에 기재된 절차에 따라 제조.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69-7.56 (m, 2H), 7.53-7.32 (m, 4H), 7.28-7.18 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 8H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.24 (d, 6H,  $J$  = 6.8 Hz); ESMS  $m/e$ : 498.2 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 실시예 110

**N-(3-{1-[4-(3,4-디플루오로페녹시)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 4-(3,4-디플루오로페녹시)벤즈알데히드 (0.119 g, 0.510 mmol)를 4-(4-클로로페녹시)벤즈알데히드대신 사용하여, 실시예 108 에 기재된 절차에 따라 제조.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (s, 1H), 7.32 (d, 2H,  $J$  = 8.4 Hz), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 3H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.99 (d, 2H,  $J$  = 11.7 Hz), 2.55-2.44 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 4H), 1.25 (d, 6H,  $J$  = 7.0 Hz); ESMS  $m/e$ : 465.2 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 실시예 111

**N-(3-{1-[(5-클로로-3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드**: 5-클로로-3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-카르보알데히드 (0.113 g, 0.510 mmol)를 4-(4-클로로페녹시)벤즈알데히드 대신 사용하여, 실시예 108 에 기재된 절차에 따라 제조.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62-7.19 (m, 9H), 6.97 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.58-2.43 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 3H), 2.18-1.71 (m, 6H), 1.24 (d, 6H,  $J$  = 6.9 Hz); ESMS  $m/e$ : 451.2 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 실시예 112

**N-(3-{1-[4-(3,4-디클로로페녹시)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드**: 4-(3,4-디클로로페녹시)벤즈알데히드 (0.136 g, 0.510 mmol)를 4-(4-클로로페녹시)벤즈알데히드 대신 사용하여, 실시예 108 에 기재된 절차에 따라 제조.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (s, 1H), 7.36-7.18 (m, 6H), 7.08 (d, 1H,  $J$  = 1.8 Hz), 6.96 (d, 3H,  $J$  = 6.8 Hz), 6.84 (dd, 1H,  $J$  = 2.8, 8.9 Hz), 3.51 (s, 2H), 2.99 (d, 2H,  $J$  = 11.5 Hz), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 4H), 1.24 (d, 6H,  $J$  = 7.0 Hz); ESMS  $m/e$ : 497.1 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 실시예 113

**2-메틸-N-(3-{1-[(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드**: 2-페닐-1H-이미다졸-4-카르보알데히드 (88.0 mg, 0.510 mmol)를 4-(4-클로로페녹시)벤즈알데히드 대신 사용하여, 실시예 108 에 기재된 절차에 따라 제조.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (d, 2H,  $J$  = 7.4 Hz), 7.65-7.31 (m, 6H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.95-6.88 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.17-3.05 (m, 2H), 2.62-2.45 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.25 (d, 6H,  $J$  = 6.8 Hz); ESMS  $m/e$ : 403.2 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 실시예 114

**N-(3-{1-[4-(디페닐아미노)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드**: 4-(디페닐아미노)벤즈알데히드 (0.139 g, 0.510 mmol)를 4-(4-클로로페녹시)벤즈알데히드 대신에 사용하여, 실시예 108 에 기재된 절차에 따라 제조.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 (s, 1H), 7.39-6.92 (m, 18H), 3.49 (s, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.59-2.43 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 4H), 1.23 (d, 6H,  $J = 6.8$  Hz); ESMS  $m/e$ : 504.2 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 실시예 115

**N-[3-(1-{[4-브로모-1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-5-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드** : 4-브로모-1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-5-카르보알데히드 (0.153 g, 0.510 mmol)를 4-(4-클로로페녹시)벤즈알데히드 대신 사용하여, 실시예 108 에 기재된 절차에 따라 제조.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (s, 1H), 7.36 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 7.34-7.30 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.22 (t, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 7.16 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 6.95 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 5.24 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.09 (d, 2H,  $J = 11.9$  Hz), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.19 (dt, 2H,  $J = 4.4, 11.4$  Hz), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.24 (d, 6H,  $J = 6.7$  Hz); ESMS  $m/e$ : 529.1 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 1-(3-[(1R)-3-클로로-페닐프로필]옥시)페닐)에탄온 :

아조디카르복실레이트 (5.37 g, 0.0310 mol) 을 THF (150 mL) 중의 트리페닐포스핀 (8.09 g, 0.0308 mol), 1S-3-클로로-1-페닐-1-프로판올 (4.20 g, 0.031 mol) 및 1-(3-히드록시페닐)에탄온의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 23°C 에서 4 일간 교반하였다. 용매를 감압하 제거하고, 잔여물을 에테르/헥산 (1:2) 로 분쇄시켰다 (3 × 100 mL). 배합된 유기 분획을 진공하 농축시키고, 조 생성물을 EtOAc/헥산 (1:14)을 이용하여 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 (6.55 g, 74%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48-7.31 (m, 6H), 7.26 (t, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 7.04 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 5.44 (dd, 1H,  $J = 4.4, 8.1$  Hz), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.51-2.45 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 1H); ESMS  $m/e$ : 289.0 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 실시예 116

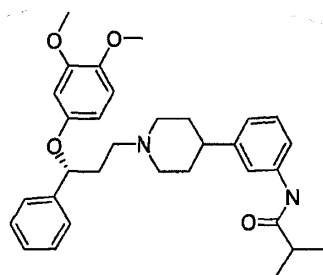
**N-(3-{1-[(3R)-3-(3-아세틸페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드**: DMF (1 mL) 중의 1-(3-[(1R)-3-클로로-1-페닐프로필]옥시)페닐)에탄온 (58.5 mg, 0.200 mmol), 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (56.8 mg, 0.200 mmol), NaI (34.0 mg, 0.200 mmol) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (55.5 mg, 0.400 mmol) 의 혼합물을 100°C 에서 3 h 동안 교반하였다. 용매를 감압하 제거하고, 잔여물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 5%의  $\text{NH}_3$  (메탄올중 2.0 M)를 이용하여 실리카상에서 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 (98 mg, 98%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (s, 1H), 7.49-7.21 (m, 11H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.96 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 5.32 (dd, 1H,  $J = 5.0, 7.9$  Hz), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.57-2.43 (m, 6H), 2.11-1.72 (m, 9H), 1.25 (d, 6H,  $J = 6.8$  Hz); ESMS  $m/e$ : 499.4 ( $M + H$ ) $^+$ .

절차 :

절차 A (또한 실시예 48 참조)

**N-(3-{1-[(3R)-3-(3,4-디메톡시페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 :**



**방법 A**

**4-[(1R)-3-클로로-1-페닐프로필]옥시}-1,2-디메톡시벤젠 :** THF (110 mL) 중의 3,4-디메톡시페놀 (4.07 g, 26.4 mmol), (S)-(-)-3-클로로-페닐-1-프로판올 (4.50g, 26.4 mmol, 99% ee, Aldrich Chemical Co.), 트리페닐포스핀 (6.92 g, 26.4 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (4.59 g, 26.4 mmol)의 혼합물을 실온에서 24 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하 농축시켰다. 이 때, 잔여물은 펜탄으로 정제하고, 합쳐진 펜탄 추출물을 농축 및 용리액으로서 헥산:EtOAc (8:1)을 이용하여 크로마토그래피하여 목적 생성물을 수득하였다 (Srebnik, M.; Ramachandran, P.V.; Brown, H.C. J. Org. Chem. 1988, 53, 2916-2920 의 통상의 절차로 기재된 바와 같이). 상기 절차를 좀더 작은 규모의 반응으로 수행하였으며, 단지 생성물의 40% 수율만이 실현되었다.

이와 달리, 좀더 큰 규모 (26.4 mmol)로서, 조 생성물을 소량의 디클로로메탄으로 분쇄시키고, 침전된 트리페닐포스핀 옥시드를 여과하였다. 여과물을 농축하고, 조 생성물을 크로마토그래피시켜 목적 생성물을 진한 황색 오일 (7.30 g, 88.9% 수율) 로 수득하였다 :

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.32 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 6.64 (d, 1H,  $J$  = 8.7 Hz), 6.51 (d, 1H,  $J$  = 2.7 Hz), 6.30 (dd, 1H,  $J$  = 2.7, 8.7 Hz), 5.27 (명백한 dd, 1H,  $J$  = 4.5, 8.7 Hz), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.80 (s, 1H); ESMS  $m/e$ : 307.1 (M + H) $^+$ .

**N-(3-{1-[(3R)-3-(3,4-디메톡시페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 :**

DMF (5.00 mL) 중의 탄산칼륨 (321 mg, 2.32 mmol), 요오드화나트륨 (522 mg, 3.48 mmol), 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (570 mg, 2.32 mmol) 및 4-[(1R)-3-클로로-1-페닐프로필]옥시}-1,2-디메톡시벤젠 (712 mg, 2.32 mmol)의 혼합물을 100°C 에서 3 h 동안 교반하였고, 이때 TLC 는 반응이 종결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, 수성층을 메틸렌 클로라이드로 추출하였다 (3 × 30 mL). 합쳐진 유기 추출물을 염수 (30 mL)로 세정하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 감압하 농축시켰다. 조 생성물을 분취 TLC [ $\text{CHCl}_3$  중의 2.5% 의  $\text{NH}_3$  (메탄올중 2.0M)] 로 정제하여 진한 오일로 생성물 (970 mg, 90.1%) 을 수득하였다.

**방법 B**

25-mL RB-플라스크에 트리페닐포스핀 (9.80 mg, 0.0375 mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트 (5.22 mg, 0.0300 mmol), N-(3-{1-[(3S)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (9.53 mg, 0.0250 mmol), 3,4-디메톡시페놀 (7.70 mg, 0.0500 mmol) 및 THF (1.00 mL)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새워 교반하였다 (16 h). 용매를 감압하 제거하고, 잔여물을 분취 TLC 플레이트 [ $\text{CHCl}_3$  중의 2.5% 의  $\text{NH}_3$  (메탄올중 2.0M)]로 정제하여 진한 오일로 목적 생성물 (4.40 mg, 34.1 % 수율)을 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (s, 1 H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.25 (m, 3H), 6.97 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 6.64 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 6.51 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz), 6.29 (d, 1H,  $J = 2.6, 9.1$  Hz), 5.20 (명백한 dd, 1H,  $J = 4.4, 8.5$  Hz), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.3-2.1 (m, 6H), 1.80 (m, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J = 7.9$  Hz); ESMS  $m/e$ : 517.4 ( $M + H$ ) $^+$ .

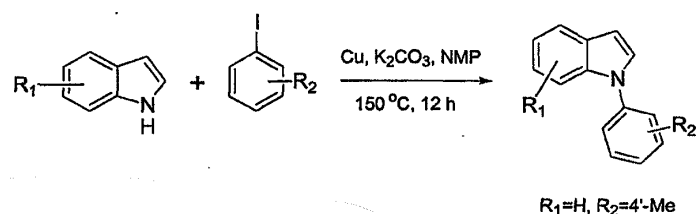
#### 절차 B (또한 실시예 49 참조)

**2-메틸-N-(3-{1-[(3S)-3-페녹시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** THF (1.00 mL) 중의 N-(3-{1[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (9.53 mg, 0.0250 mmol), 페놀 (4.70 mg, 0.050 mmol), 트리페닐포스핀 (9.80 mg, 0.0375 mmol) 및 디에틸 아조디카복실레이트 (5.22 mg, 0.0300 mmol)의 혼합물을 실온에서 3일간 교반하였다. 실리카 분취 TLC 플레이트 [ $\text{CHCl}_3$  중의 2.5%의  $\text{NH}_3$  (메탄올중 2.0M)]을 이용한 크로마토그래피로 진한 오일로 목적 생성물 (2.70 mg, 23.6% 수율)을 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.46 (s, 2H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.25 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 6.97 (명백한 d, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 6.89 (명백한 tt, 1H,  $J = 0.8, 7.6$  Hz), 6.84 (명백한 dt, 1H,  $J = 0.8, 8.0$  Hz), 5.20 (명백한 dd, 1H,  $J = 4.4, 8.5$  Hz), 3.35 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.90 (m, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J = 7.9$  Hz); ESMS  $m/e$ : 457.4 ( $M + H$ ) $^+$ ;

#### 절차 C

[반응식 O]

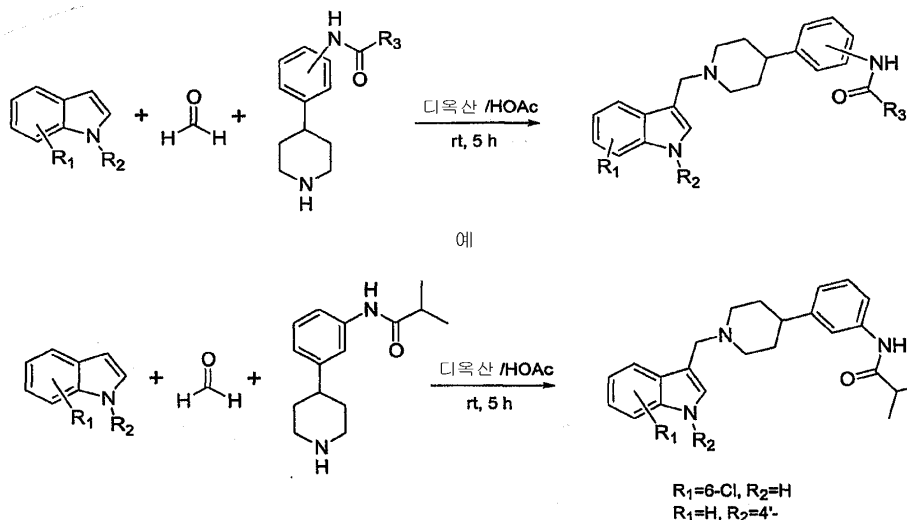


**1-(4-메틸페닐)1H-인돌:** 1-메틸-2-피롤리딘 (1.00 mL) 중의 1-H-인돌 (58.5 mg, 0.500 mmol), 1-요오도-4-메틸벤젠 (0.218 g, 1.00 mmol), 구리분말 (32.0 mg, 0.500 mmol) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.138 g, 1.00 mmol)의 혼합물을 150°C에서 12 h 동안 아르곤하 가열하였다. 생성된 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$  (6 mL)로 희석하였다. 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하였다(3 × 10 mL). 합쳐진 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세정하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 진공하 농축시켰다. 잔여물을 EtOAc:헥산 (1:4)을 이용한 분취 TLC로 정제하여 목적 생성물 (82.0 mg, 79.0%)을 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz), 7.52 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 7.38 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.21 (t, 1H,  $J = 7.0$  Hz), 7.15 (t, 1H,  $J = 7.0$  Hz), 6.66 (d, 1H,  $J = 3.3$  Hz), 2.43 (s, 3H); ESMS  $m/e$ : 208.0 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 절차 D (또한 실시예 86 참조)

[반응식 N]

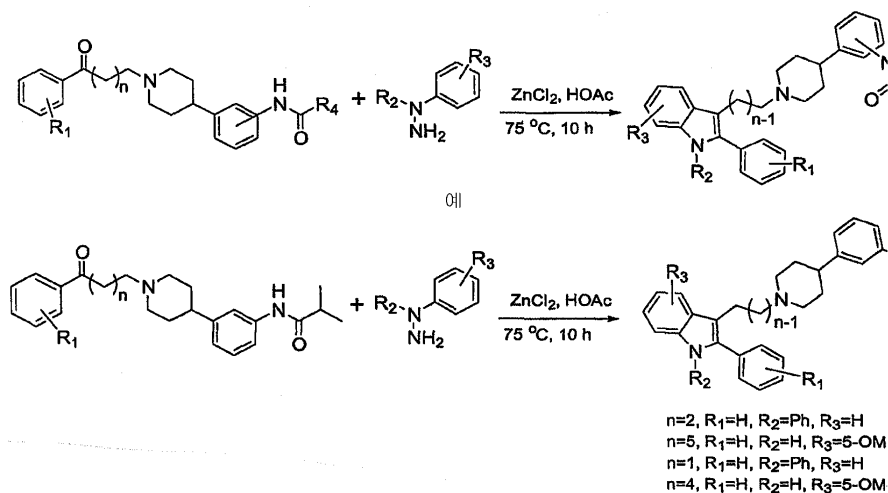


**N-(3-{1-[(6-클로로-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1.00 mL 의 HOAc:디옥산 (1:4) 중의 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (0.369 g, 1.50 mmol) 및 37 wt % 수성 포름알데히드 (30.0 mg, 1.50 mmol)의 용액을 6-클로로-1-H-인돌 (0.152 g, 1.00 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12 h 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 H<sub>2</sub>O (10 mL)로 희석하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다 (3 × 100 mL). 합쳐진 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세정하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하 농축시켰다. 잔여물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 5%의 NH<sub>3</sub> (메탄올중 2.0M)을 이용한 분취 TLC 플레이트로 정제하여 목적 생성물 (79.0 mg, 42.0 %)을 수득하였다:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 7.35 (d, 2H, J = 13.3 Hz), 7.18 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.09 (dd, 1H, J = 1.9, 8.5 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 5.18 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.55 (septet, 1H, J = 6.8 Hz), 2.48-2.34 (m, 3H), 2.08-1.95 (m, 4H), 1.78 (d, 2H, J = 12.8 Hz), 1.22 (d, 6H, J = 6.8 Hz); ESMS m/e: 410.1 (M + H)<sup>+</sup>.

절차 E (또한 실시예 90 참조)

[반응식 M]



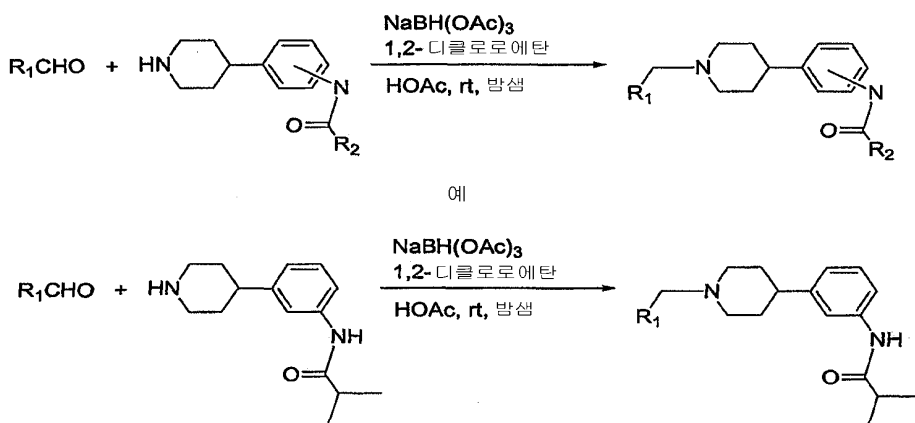
**N-(3-{1-(3-{1,2-디페닐-1H-인돌-3-일}프로필)-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1,1-디페닐히드라진 히드록로라이드 (10.3 mg, 0.0470 mmol), 2-메틸-N-{3-[1-(5-옥소-5-페닐펜틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드 (14.7 mg, 0.0362 mmol), ZnCl<sub>2</sub> (14.8 mg, 0.109 mmol) 및 HOAc (0.500 mL)의 혼합물을 80°C 에서 4 시간동안 교반하였다. 생성된 조 혼합물을 물로 희석하고 (10 mL), 수성층을 포화 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mL)로 중화 및 CH

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  로 추출하였다(3 × 20 mL). 합쳐진 유기층을 진공하 농축시키고, 잔여물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 5%의  $\text{NH}_3$  (메탄올중 2.0 M)을 이용한 분취 TLC 플레이트로 정제하여 목적 생성물 N-(3-{1-[3-(1,2-디페닐-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아מיד (4.10 mg, 37.0%)을 수득하였다 :

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71-7.65 (m, 1H), 7.42 (d, 1H,  $J$  = 7.4 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.36-7.15 (m, 15H), 6.94 (d, 1H,  $J$  = 7.8 Hz), 3.12 (d, 2H,  $J$  = 11.2 Hz), 2.90 (t, 2H,  $J$  = 7.8 Hz), 2.59-2.45 (m, 3H), 2.19-1.91 (m, 7H), 1.82 (d, 2H,  $J$  = 13.5 Hz), 1.24 (d, 6H,  $J$  = 6.9 Hz); ESMS  $m/e$ : 555.3 ( $M + H$ ) $^+$ .

절차 F ( 또한 실시예 108 참조 )

[반응식 R]

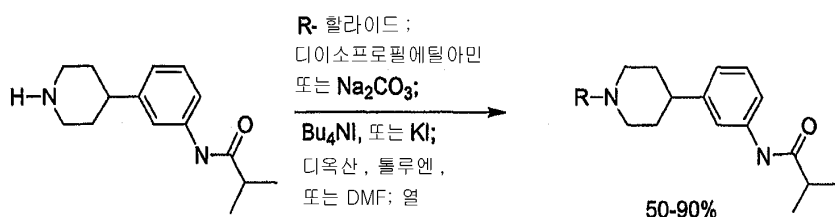


N-(3-{1-[4-(4-클로로페녹시)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아מיד: 1,2-디클로로에탄 (5.00 mL) 중의 4-(4-클로로페녹시)벤즈알데히드 (0.119 g, 0.510 mmol) 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아מיד (0.126 g, 0.510 mmol)의 용액을 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (0.424 g, 2.00 mmol) 및 HOAc (0.0300 mL, 0.500 mmol)으로 실온에서 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새워 교반하였다. 반응 혼합물을 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액(10 mL)으로 중화시키고, 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  으로 추출하였다 (3 × 10 mL). 합쳐진 유기층을 염수로 세정하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 진공하 농축시키고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 5%의  $\text{NH}_3$  (메탄올중 2.0M)을 이용한 분취 TLC 플레이트로 정제하여 목적 생성물 (53.0 mg, 23.0 %)을 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (s, 1H), 7.34- 7.19 (m, 7H), 6.98-6.87 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 2.98 (d, 2H,  $J$  = 11.8 Hz), 2.58-2.44 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 4H), 1.24 (d, 6H,  $J$  = 6.8 Hz); ESMS  $m/e$ : 463.2 ( $M + H$ ) $^+$ .

절차 G ( 또한 실시예 116 참조 )

[반응식 F]



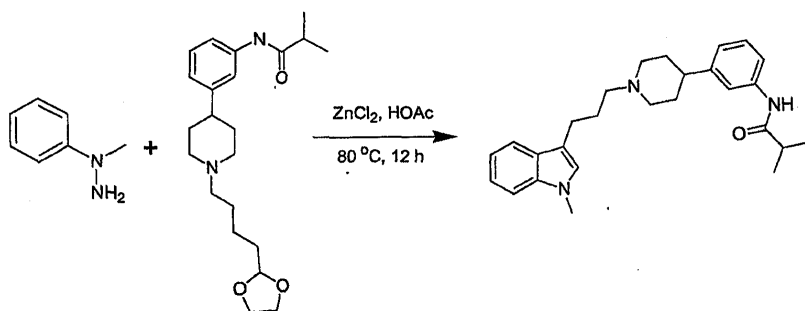
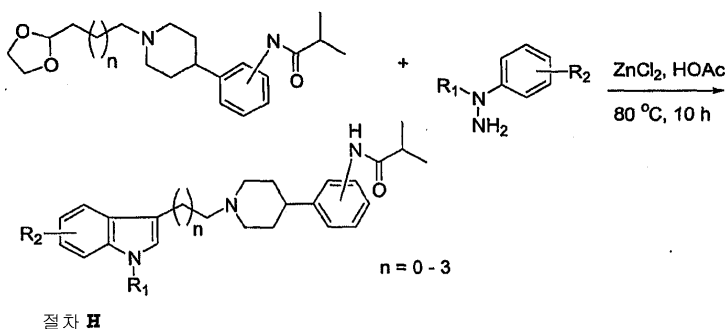
N-(3-{1-[(3R)-3-(3-아세틸페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아מיד: DMF (1.00 mL)



중의 1-(3-{[(1R)-3-클로로-1-페닐프로필]옥시}페닐)에탄온 (58.5 mg, 0.200 mmol), 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (56.8 mg, 0.200 mmol), NaI (34.0 mg, 0.200 mmol) 및  $K_2CO_3$  (55.5 mg, 0.400 mmol)의 혼합물을 100°C 에서 3 h 동안 교반하였다. 용매를 감압하 제거하고, 잔여물을  $CH_2Cl_2$  중의 5% 의  $NH_3$  (메탄올중 2.0 M)을 이용하여 실리카상에서 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 (98.0 mg, 98.0 %)을 수득하였다:

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.01 (s, 1H), 7.49-7.21 (m, 11H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.96 (d, 1H,  $J$  = 7.9 Hz), 5.32 (dd, 1H,  $J$  = 5.0, 7.9 Hz), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.57-2.43 (m, 6H), 2.11-1.72 (m, 9H), 1.25 (d, 6H,  $J$  = 6.8 Hz); ESMS  $m/e$ : 499.4 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[반응식 S]



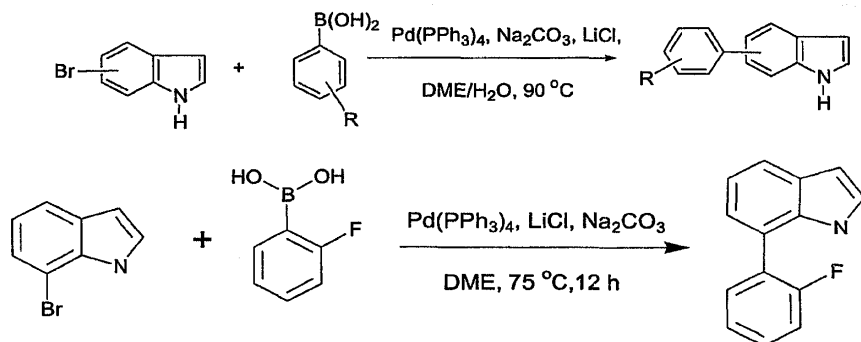
**2-메틸-N-(3-{1-[3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** N-(3-{1-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (100 mg, 0.270 mmol), 1-메틸-1-페닐히드라진 (106 mg, 0.870 mmol),  $ZnCl_2$  (119 mg, 0.870 mmol) 및 HOAc (1.00 mL)의 혼합물을 80°C에서 12 시간동안 가열하였다. 생성된 조 혼합물을 물로 희석하고 (20 mL), 수성층을 포화  $K_2CO_3$  용액 (10 mL) 중화시키고,  $CH_2Cl_2$  로 추출하였다 (3 × 20 mL). 합쳐진 유기층을 진공하 농축시키고, 잔여물을  $CH_2Cl_2$  중의 3 % 의  $NH_3$  (메탄올중 2.0M)을 이용한 분취 TLC 로 정제하여 목적 생성물 2-메틸-N-(3-{1-[3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 (20.7 mg, 18.7%) 을 수득하였다.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.60 (d, 1H,  $J$  = 8.1 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.35 (d, 1H,  $J$  = 7.4 Hz), 7.26-7.24 (m, 4H), 7.09 (t, 1H,  $J$  = 7.3 Hz), 6.97 (d, 1H,  $J$  = 7.3 Hz), 6.86 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.11 (d, 2H,  $J$  = 11.6 Hz), 2.79 (t, 2H,  $J$  = 7.3 Hz), 2.51-2.50 (m, 4H), 2.12-1.81 (m, 8H), 1.25 (d, 6H,  $J$  = 7.1 Hz);

분석.  $C_{27}H_{35}N_3 + 0.225CHCl_3$  에 대한 이론치: C, 73.57; H, 7.99; N, 9.45. 실측치: C, 73.93; H, 7.90; N, 9.23; ESMS  $m/e$ : 418.2 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

절차 I

[반응식 T]

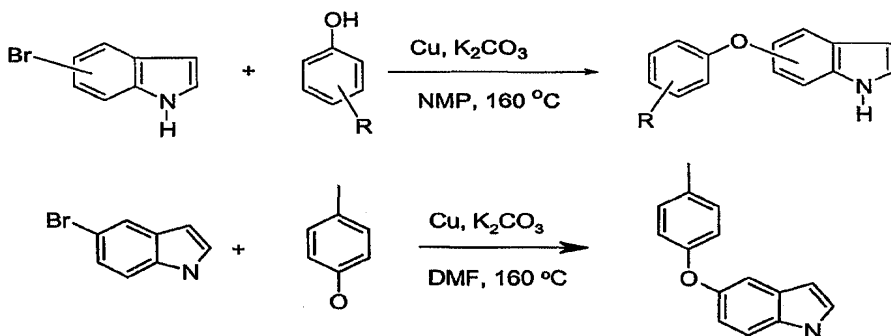


**7-(2-플루오로페닐)-1H-인돌** : 2-플루오로페닐보론산 (83.4 mg, 0.600 mmol), 7-브로모-1H-인돌 (98.0 mg, 0.500 mmol), LiCl (42.0 mg, 1.00 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2.0 M, 0.100 mL),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (115 mg, 0.100 mmol) 및 DME (2.00 mL) 의 혼합물을 75°C 에서 12 h 동안 아르곤하 가열하였다. 생성된 조 혼합물을 물로 희석하고 (40 mL), 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  로 추출하고 (3 × 20 mL), 합쳐진 유기층을 염수 (30 mL)로 세정하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 및 진공하 농축시켰다. 잔여물을 헥산:EtOAc (8:1)을 이용한 분취 TLC 로 정제하여 목적 생성물 7-(2-플루오로페닐)-1H-인돌 (108 mg, 100 %)을 수득하였다 :

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.21 (br s, 1H), 7.71 (dm, 1H,  $J = 7.3$ ), 7.55 (dt, 1H,  $J = 7.3, 1.6$  Hz), 7.39 (m, 1 H), 7.30-7.19 (m, 5H), 6.62 (dd, 1H,  $J = 2.1-3.3$  Hz); ESMS  $m/e$ : 211.9 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

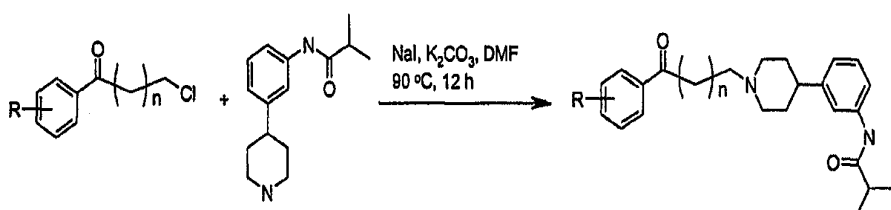
절차 J

[반응식 U]

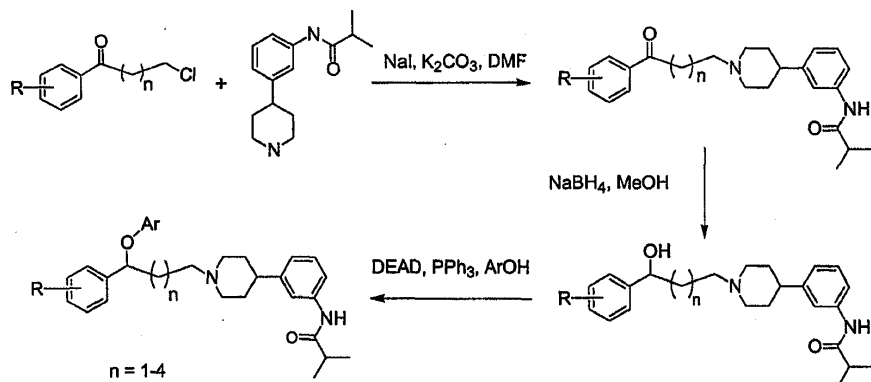


**5-(4-메틸페녹시)-1H-인돌**: 5-브로모-1H-인돌 (98.0 mg, 0.500 mmol), p-크레졸 (108 mg, 1.00 mmol), Cu (3.20 mg, 0.500 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (138 mg, 1.00 mL) 및 DMF (1.00 mL)의 혼합물을 160°C 에서 12 h 동안 가열하였다. 생성된 조 혼합물을 물로 희석하고 (40 mL), 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  로 추출하였다 (3 × 20 mL). 합쳐진 유기층을 염수 (30 mL)로 세정하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 및 진공하 농축시켰다. 잔여물을 헥산:EtOAc (4:1)을 이용한 분취 TLC 로 정제하여 목적 생성물 5-(4-메틸페녹시)-1H-인돌 (57.5 mg, 51.5 %)을 수득하였다: ESMS  $m/e$ : 224.0 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$

절차 K

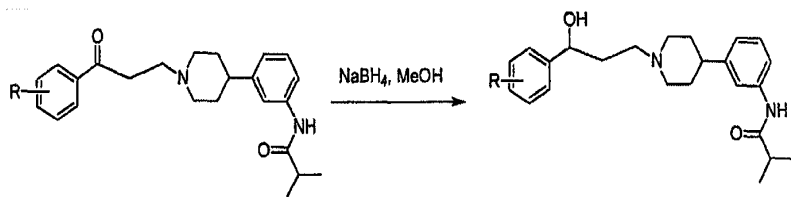


[반응식 AN]

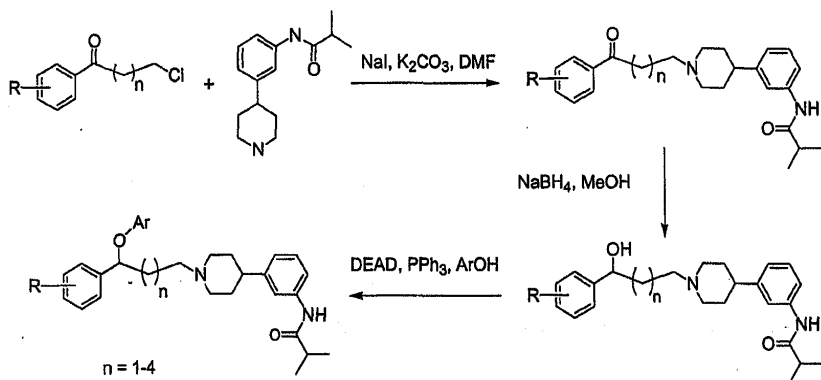


**N-(3-{1-[7-(2-플루오로페닐)-7-옥소헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 50-mL 둥근 바닥 플라스크에 DMF (25.0 mL) 중의 7-클로로-1-옥소-1(2-플루오로페닐)헵탄 (2.42 g, 10.0 mmol), 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (2.46 g, 10.0 mmol),  $K_2CO_3$  (2.76 g, 20.0 mmol) 및 NaI (2.25 g, 15.0 mmol)의 용액을 충전시켰다. 혼합물을 25°C 에서 10 분간 교반시킨 후, 100°C 에서 12 h 동안 가열하고, 이어서 25°C 로 냉각시킨 후, EtOAc (100 mL)로 희석시켰다. 반응 혼합물을 물로 세정하고 (4 × 50 mL), 수성층을 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세정하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 진공하 농축시키고, 조 생성물을 크로마토그래피 (EtOAc:MeOH 97:3) 로 정제하여 목적 생성물 (3.70 g, 82.0 %)을 수득하였다.

절차 L



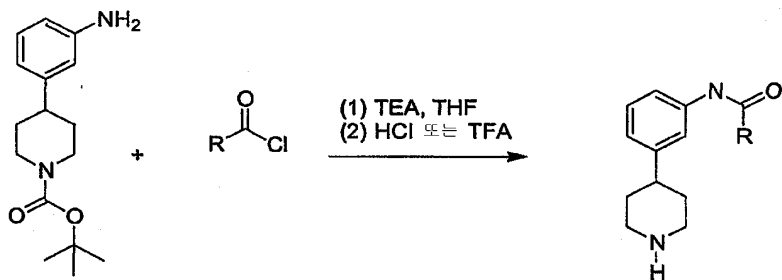
[반응식 AN]



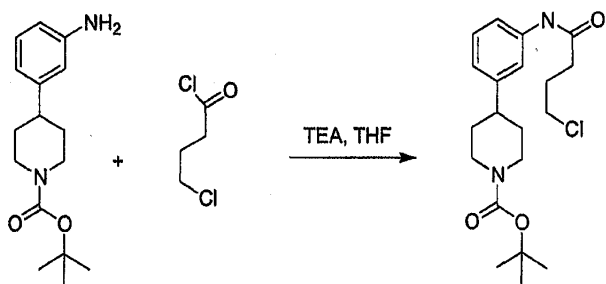
**N-(3-{1-[7-(2-플루오로페닐)-7-히드록시헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[7-(2-플루오로페닐)-7-옥소헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (5.0 mmol) 및 메탄올 (20 mL)가 충전된 50-mL 둥근 바닥 플라스크에 빙조에서 0°C의  $NaBH_4$  (7.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C 로 승온시켜 2 h 동안 교반시켰다. 반응을 TLC (EtOAc:MeOH 95:5)로 모니터하였다. 필요하다면, 5.0 mmol 의  $NaBH_4$  을 한번 더 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 1 h 동안 환류시켰다. 반응을 물 (5.0 mL)로 급랭시키고, EtOAc (10 mL) 로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 포화  $NaHCO_3$  용액 (10 mL)으로 세정하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 진공하 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (EtOAc:MeOH 97:3)로 정제하여 목적 생성물 (90%) 을 수득하였다.

절차 M

[반응식 A]

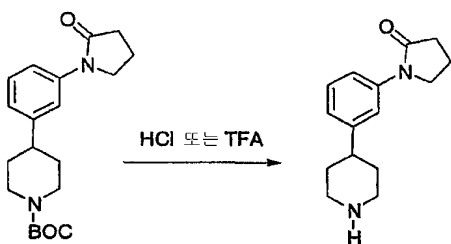


단계 1: 만일 개별적으로 반응시키면,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 아민 또는 아닐린 (1.00 당량), 디이소프로필에틸아민 또는 TEA (2.00 당량) 및 친전자체 (1.50 당량)의 용액을  $23^\circ\text{C}$  에서 24 h 동안 교반하였다. 용매를 진공하 제거하고, 조 생성물을 크로마토그래피시켜 (실리카) 최종 생성물을 수득하였다.



tert-부틸 4-{3-[(4-클로로부탄오일)아미노]페닐}-1-피페리딘카르복실레이트 (3.32 g, 87.4%) 를 반응식 A 및 절차 M 에 따라 합성하였다 :

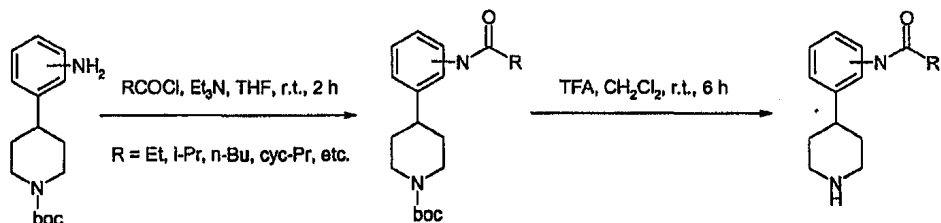
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.97 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 3.89 (t, 1H,  $J = 6.4$  Hz), 3.74 (m, 2H), 2.79- 2.75 (m, 4H), 2.64 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 4H), 1.60-1.59 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).



단계 B :

**tert-부틸 4-[3-(2-옥소-1-피롤리디닐)페닐]-1-피페리딘카르복실레이트:** 디옥산 (100 mL) 중의 tert-부틸 4-[3-(2-옥소-1-피롤리디닐)페닐]-1-피페리딘카르복실레이트 (0.429 g, 16.9 mmol)의 용액에 HCl 가스를  $25^\circ\text{C}$  에서 1 h 동안 버블링시켰다. 생성된 조 혼합물을 10% KOH 용액 (100 mL)으로 염기화시키고, 수성층을 3:1  $\text{CHCl}_3$ :이소-프로필 알코올로 추출하였다 (3 x 150 mL). 합쳐진 유기층을 염수 (100 mL)로 세정하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 및 진공하 농축시켰다. 잔여물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  용액중의 20%  $\text{NH}_3$  (2.0M MeOH중)을 이용한 분취 TLC로 정제하여 목적 생성물 tert-부틸 4-[3-(2-옥소-1-피롤리디닐)페닐]-1-피페리딘카르복실레이트 (245 mg, 78.7 %)을 수득하였다 :

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (t, 1H,  $J = 1.8$  Hz), 7.41 (ddd, 1H,  $J = 8.1, 2.3, 0.9$  Hz), 7.30 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.02 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 3.86 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 3.21 (dt, 2H,  $J = 11.9, 2.9$  Hz), 2.76 (dt, 2H,  $J = 12.1, 2.4$  Hz), 2.65 (tt, 1H,  $J = 11.9, 3.5$  Hz), 2.61 (t, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 2.22 (br s, 1H), 2.16 (qt, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 1.85 (d, 2H,  $J = 12.4$  Hz), 1.67 (dq, 2H,  $J = 12.5, 4.0$  Hz).



**tert-부틸 4-(4-아미노페닐)-1-피페리딘카르복실레이트 :**

Arch Chemical Company, NJ 사제.

**2-메틸-N-[4-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드:** 0°C 의 건조 THF (100 mL) 중의 tert-부틸 4-(4-아미노페닐)-1-피페리딘카르복실레이트 (8.20g, 29.7 mmol) 및 트리ethyl아민 (8.4 mL, 60 mmol)의 용액에 THF (50 mL)중의 2-메틸프로판오일 클로라이드 (3.84 g, 36.0 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 승온시켜, 2 h 동안 교반하였다. 진공하 용매를 제거하고, 조 생성 물을 재결정화 (헥산/THF)로 정제하여, 목적하는 아미드, tert-부틸 4-[4-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리딘카르복실레이트를 백색의 고형물 (8.60 g, 84%)로 수득하였다. tert-부틸 4-[4-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리딘카르복실레이트를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL)에 실온에서 용해시키고, TFA (13.68 g, 120 mmol, 5 당량)을 주사기로 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 또는 4 h 동안 교반한 후, 추가로 5 당량의 TFA 을 첨가하고, 혼합물을 2 또는 3 h 이상으로 교반하였다. 이어서 반응 용액을 KOH (aq, 2 M)을 이용하여 pH > 14 로 염기화시켰다. 이 용액을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  로 추출하였다 (8 × 200 mL). 합쳐진 유기층을  $\text{K}_2\text{CO}_3$  상에서 건조시켰다. 감압하 용매를 제거하여 유리 아민, 2-메틸-N-[4-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 갈색 고형물 (5.99 g, 98%)로 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55-7.35 (m, 2H), 7.35-6.9 (m, 3H), 3.26-2.98 (m, 2H), 2.84-2.64 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.53-2.32 (m, 1H), 1.90-1.68 (m, 2H), 1.68-1.36 (m, 3H), 1.22 (d, 6H,  $J = 6.0$  Hz); ESMS  $m/e$ : 247.1 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

**N-[4-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드:** tert-부틸 4-(4-아미노페닐)-1-피페리딘카르복실레이트 및 프로판오일 클로라이드를 이용하여 2-메틸-N-[4-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드에 대한 절차로 제조: ESMS  $m/e$ : 233.1 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

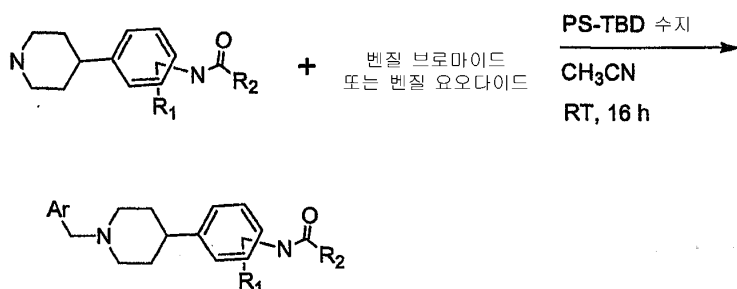
**N-[4-(4-피페리디닐)페닐]부탄아미드:** tert-부틸 4-(4-아미노페닐)-1-피페리딘카르복실레이트 및 부탄오일 클로라이드를 이용하여 2-메틸-N-[4-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드에 대한 절차로 제조: ESMS  $m/e$ : 247.2 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

**N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복사미드 :** tert-부틸 4-(3-아미노페닐)-1-피페리딘카르복실레이트 및 시클로프로판카르보닐 클로라이드를 이용하여 2-메틸-N-[4-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드에 대한 절차로 제조: 분석.  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} + 0.15\text{CH}_2\text{Cl}_2$  에 대한 이론치: C, 70.8; H, 7.87; N, 10.9. 실측치: C, 70.9; H, 7.68; N, 11.1; ESMS  $m/e$ : 245.0 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

**N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드:** tert-부틸 4-(3-아미노페닐)-1-피페리딘카르복실레이트 및 프로판오일 클로라이드를 이용하여 2-메틸-N-[4-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드에 대한 절차로 제조: 분석.  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$  에 대한 이론치: C, 72.2; H, 8.63; N, 12.1. 실측치: C, 72.4; H, 8.68; N, 12.1; ESMS  $m/e$ : 233.1.

## 절차 N

### [반응식 AV]

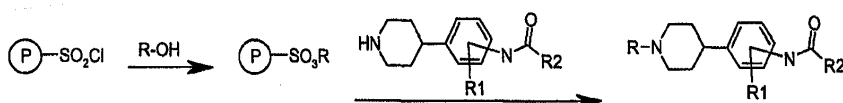


라이브러리를 폴리프로필렌 Robbins 46 웰 플레이트 Reactor Block 에 구축하였다. 초기 인큐베이션시, 각 웰에는 아세토니트릴 (0.500 mL)중의 PS-TBD 수지 (Argonaut Technologies, 0.280 mmol, 2.50 eq, 200 mg) 및 피페리딘 (0.120 mmol, 1.10 당량)을 충전시켜 1 h 동안 교반시켰다. 아세토니트릴 (0.500 mL)중의 벤질 요오다이드 또는 브로마이드 (0.110 mmol, 1.00 당량)의 용액을 각 웰에 첨가한 후, 추가로 아세토니트릴 (1.00 mL)을 첨가하여 2.00 mL의 총부피로 만들고, 이 혼합물을 Robbins 회전오븐에서 회전시켰다 (실온, 16h). 이어서 AP-이소시아네이트 수지 (Argonaut Technologies, 250 mg, 0.430 mmol, 4.00 당량)를 각 웰에 첨가하여, 추가로 실온에서 12 h 더 반응시켰다. 이 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공하 농축시켜 목적 생성물을 수득하고, 이를 LC-MS로 특징화하였다.

## 절차 O

Robbins 48 웰 'Reactor Blocks' 중의 알코올 및 PS-TSCI 을 이용한 피페리딘의 알킬화

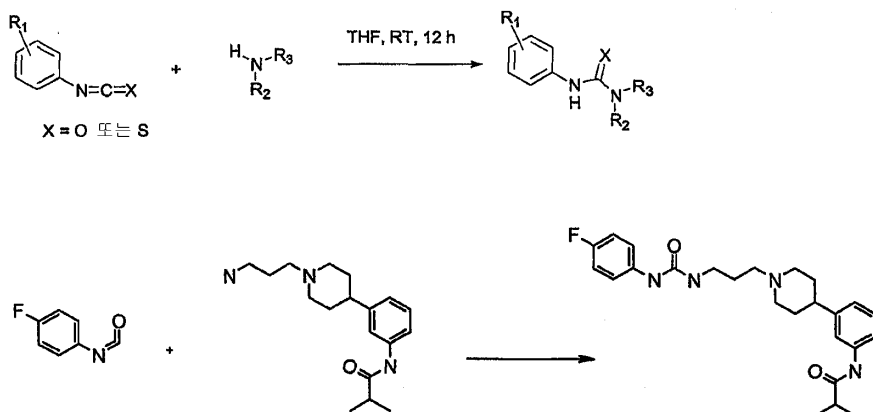
### [반응식 W]



라이브러리를 폴리프로필렌 Robbins 'Reactor Blocks', 46 웰 플레이트에 구축하였다. PS-TSCI 수지 (100 mg, 1.00 eq, Argonaut Technologies)를 'Reactor Blocks' 46 웰 플레이트의 각 웰에 충전하였다. 각 웰에 3.00 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 피리딘 (1:1)중의 알코올 (1.50 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5 h 동안 교반하고, 수지를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 4.0 mL), DMF (5 × 4.0 mL), DMF/H<sub>2</sub>O (3:1, 5 × 4.0 mL), THF (3 × 4.0 mL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 4.0 mL), 아세토니트릴 (2 × 4.0 mL)로 세정하고, 감압하 건조시켰다. 아세토니트릴 (3.00 mL)중의 아민 (0.0750 mmol, 0.500 당량) 및 NN-디이소프로필에틸 아민 (19.0 mg, 0.150 mmol, 1.00 당량)의 용액을 유도체화 수지를 포함하는 웰에 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 16 h 동안 반응시켰다. 최종적으로, AP-이소시아네이트 수지 (120 mg, 0.150 mmol, 1.00 당량) 및 THF (2.00 mL)를 반응 용기에 첨가하고, 실온에서 3 h 더 반응시켰다. 이 용액을 Robbins 수용 플레이트로 여과시키고, 진공하 농축시켜 목적하는 삼차 아민을 수득하고, 이를 LC-MS를 통해 분석하였다.

## 절차 P

### [반응식 AB]

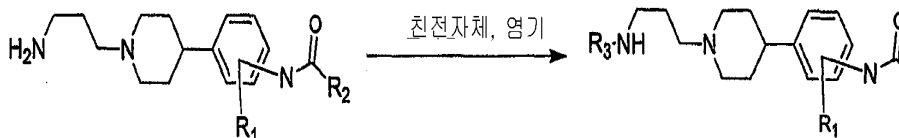


N-{3-[1-(3-{[(4-플루오로아닐리노)카르보닐]아미노}프로필)-4-피페리디닐]페닐}-메틸프로판아미드: THF (1.00 mL) 중의 N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 (26.4 mg, 0.0870 mmol), 1-플루오로-4-이소시아네 이토벤젠 (11.9 mg, 0.0870 mmol)의 용액을 25°C에서 12 h 동안 교반하였다. 생성된 조 혼합물을 물로 희석하고 (10 mL), 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다 (3 × 20 mL). 합쳐진 유기층을 진공하 농축시키고, 잔여물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 2.5%의 NH<sub>3</sub> (메탄올중 2.0M)을 이용한 분취 TLC로 정제하여 목적 생성물 N-{3-[1-(3-{[(4-플루오로아닐리노)카르보닐]아미노}프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 (4.18 mg, 10.9%)을 수득하였다:

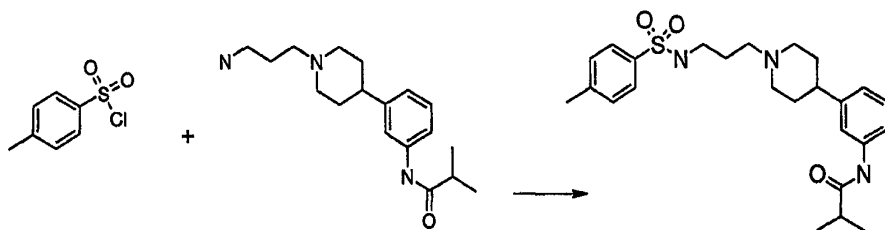
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.45 (q, 2H, J = 4.7 Hz), 7.23-7.21 (m, 4H), 7.05 (t, 4H, J = 7.8 Hz), 6.75 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 9H), 1.25 (d, 6H, J = 6.4 Hz); ESMS m/e: 439.4 (M + H)<sup>+</sup>.

절차 Q<sub>1</sub>

[반응식 AT]



만일 개별적으로 반응시키면, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 아민 (1.0 당량), 친전자체 (1.5 당량), 디이소프로필에틸아민 (2.0 당량)의 용액을 1 일동안 교반시켰다. 용매를 진공하 제거하고, 조 생성물을 크로마토그래피시켜 최종 생성물을 수득하였다.



2-메틸-N-{3-[1-(3-{[(4-메틸페닐)술포닐]아미노}프로필)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: THF (1.00 mL) 중의 4-메틸벤젠술포닐 클로라이드 (16.6 mg, 0.0870 mmol), N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 (26.4 mg, 0.0870 mmol), TEA (10.0 mg, 0.174 mmol)의 용액을 25°C에서 12 시간동안 교반시켰다. 생성된 조 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다 (2 × 20 mL). 합쳐진 유기층을 진공하 농축시키고, 잔여물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 2.5%의 NH<sub>3</sub> (메탄올중 2.0M)을 이용한 분취 TLC로 정제하여 목적 생성물 2-메틸-N-{3-[1-(3-{[(4-메틸페닐)술포닐]아미노}프로필)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드 (17.3 mg, 43.6%)을 수득하였다:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32-7.21 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 3.44 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.15 (d, 2H, J = 9.8 Hz), 2.62-2.45 (m, 4H), 2.15 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.95-1.71 (m, 5H), 1.26 (d, 6H, J = 6.6 Hz); ESMS m/e: 458.2 (M + H)<sup>+</sup>.

절차 Q<sub>2</sub>

피페리딘 라이브러리의 합성 및 정제를 위한 포획 및 방출 방법

시판품인 Amberlyst 15 교환 수지 (Aldrich)를 하기의 절차를 이용하여 활성화시켰다 :

1. 수지를 메탄올중에서 24 h 동안 진탕시켰다.
2. 수지를 여과 및 유리질 깔대기상에서 메탄올로 세정하였다.
3. 수지를 MeOH 중의 2N  $\text{NH}_3$  (pH 체크된)로 중화시키고 - 1 h 동안 진탕시켰다.
4. 중화된 수지를 MeOH 중의 3M HCl(pH 체크된)으로 산성화시키고 - 1 h 동안 진탕시켰다.
5. 수지를 유리질 깔대기상에서 포획하여 MeOH 로 세정하였다.
6. 수지를 진공하 건조시켜 저장하였다.

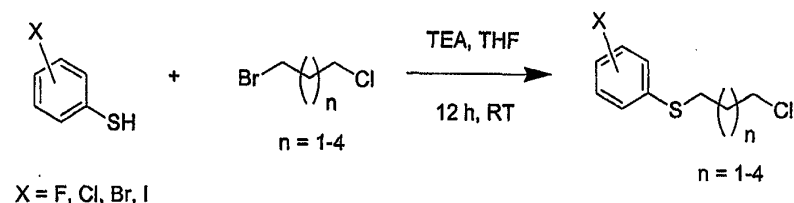
#### 합성 (아민의 아실화) :

라이브리리를 폴리프로필렌 Robbins 'Reactor Blocks', 46 웰 플레이트에 구축하였다. 각 플레이트에서 THF/DCM 3:1 (2.0 mL) 중의 트리에틸아민 (2.0 당량)의 존재하, 5 아민 (0.10 mmol) 및 8 친전자체 (산 클로라이드, 술폰일 클로라이드, 1.5 당량)의 어레이를 밤새워 반응시켜 40 화합물/플레이트를 수득하였다. 산성 Amberlyst 15 수지를 통한 계속되는 정제 방법론으로 인한 출발 아민의 고갈에 대해서 TLC 를 통해 엄격하게 반응을 모니터하였다. 출발 아민의 소실후, 목적 생성물을 포획한 후, 하기에 개략된 공정을 이용하여 방출시켰다.

피페리딘 생성물의 정제: 활성화 Amberlyst 15 이온-교환 수지 (0.90 g, Aldrich) 를 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 Robbins 회전 오븐에서 2 h 동안 회전시켜 반응 혼합물로부터 최종 생성물을 포획하였다. 용매를 여과하고, 수지를  $\text{CH}_3\text{OH}$  및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x 3) 의 각각의 용매로 번갈아 가며 세정하였다 (매 10 분씩). 최종 여과후, 메탄올중의 2 N 암모니아를 수지 (각웰에 2 mL)에 첨가하고, 반응 블록을 2 h 동안 회전시켜 수지로부터 목적하는 화합물을 방출시켰다. 최종 화합물을 Robbins' 'Receiving Blocks' 으로 여과하고, 용매를 제거하고, 화합물을 LC-MS 를 통해 분석하였다.

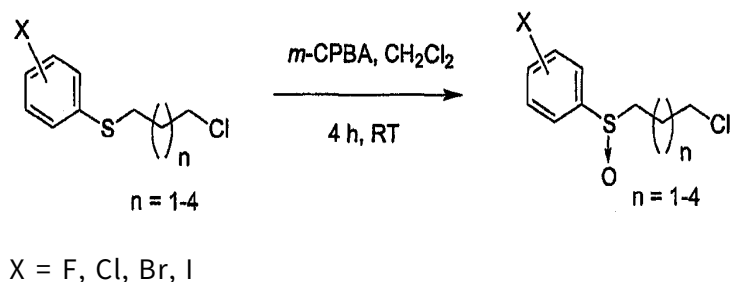
#### 절차 R

[반응식 Z]



[(3-클로로프로필)술폰닐]벤젠: 벤젠티올 (0.550 g, 5.00 mmol), 1-브로모 클로로프로판 (106 mg, 5.50 mmol), TEA (1.01 g, 10.0 mmol) 및 THF (10.0 mL)의 혼합물을 25°C 에서 12 h 동안 교반하였다. 생성된 조 혼합물을 물로 희석하고 (40 mL), 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  로 추출하였다(3 x 30 mL). 합쳐진 유기층을 진공하 농축시키고, 잔여물을 헥산:EtOAc (10:1)를 이용한 분취 TLC 로 정제하여 목적 생성물 [(3-클로로프로필)술폰닐]벤젠 (1.05 g, 100%) 를 수득하였다.

[반응식 AA]



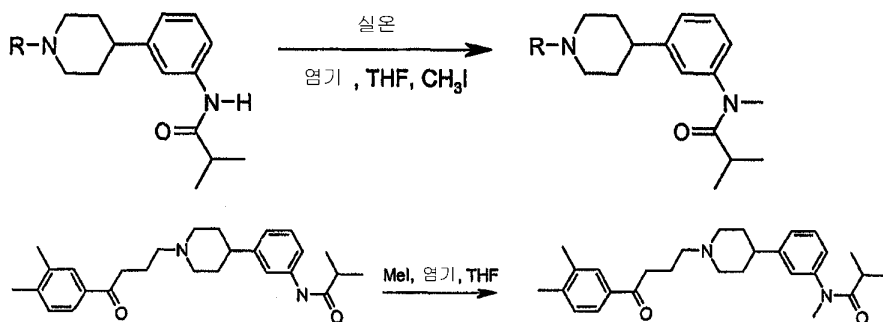
#### 절차 S



**3-클로로프로필 4-플루오로페닐 술폰사이드:**  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.00 mL) 중의 3-클로로프로필 4-플루오로페닐 술폰사이드 (7.5 mg, 0.380 mmol)의 용액을 0°C 로 냉각시켰다. 이 용액에 m-CPBA (78.7 mg, 0.460 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30 분간 교반한 후, 23°C 에서 4 h 동안 교반하였다. 생성된 조 혼합물을 10% 수성  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (10 mL)로 희석시키고, 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  로 추출하였다 (2 × 15 mL). 합쳐진 유기층을 염수 (10 mL)로 세정하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 및 진공하 농축시켰다. 잔여물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 2.5%의  $\text{NH}_3$  (메탄올중 2.0M)을 이용하여 분취 TLC 로 정제하여 목적 생성물 3-클로로프로필 4-플루오로페닐 술폰사이드 (47.8 mg, 57.0 %)을 수득하였다.

## 절차 T

[반응식 AD]

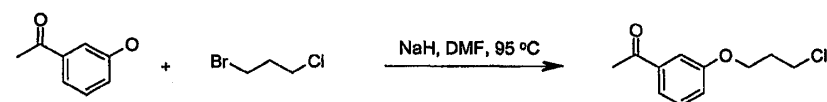
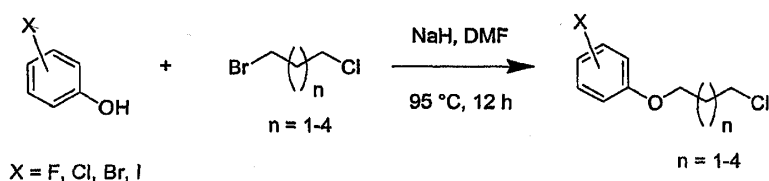


**N-(3-{1-[4-(3,4-디메틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-N,2-디메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[4-(3,4-디메틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (15.0 mg, 0.0357 mmol), MeI (5.07 mg, 0.0357 mmol), NaOtBu (6.86 mg, 0.0714 mmol) 및 THF (1.00 mL)의 혼합물을 25°C 에서 5h 동안 교반하였다. 생성된 조 혼합물을 물로 희석하고 (10 mL), 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  로 추출하였다 (3 × 20 mL). 합쳐진 유기층을 진공하 농축시키고, 잔여물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 4.0%의  $\text{NH}_3$  (메탄올중 2.0M)를 이용한 분취 TLC 로 정제하여 목적 생성물 N-(3-{1-[4-(3,4-디메틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-N,2-디메틸프로판아미드 (13.8 mg, 89.1 %)을 수득하였다 :

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.76 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H,  $J = 1.8, 7.7$  Hz), 7.33 (t, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 7.22 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 7.18 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 7.01 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.10 (d, 1H,  $J = 10.6$  Hz), 3.00 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 2.49-2.44 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.11-2.10 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 4H), 1.26 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 1.02 (d, 6H,  $J = 7.6$  Hz); ESMS  $m/e$ : 435.2 (M + H) $^+$ .

## 절차 U

[반응식 AK]



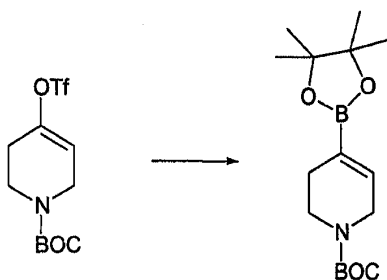
**1-[3-(3-클로로프로폭시)페닐]에탄온:** DMF (1.00 mL) 중의 NaH (50.5 mg, 2.00 mmol)의 현탁액에 1-(3-히드록시페닐)에탄온 (136 mg, 1.00 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물 실온에서 1h 동안 교반하였다. 이 혼합물에

DMF (0.500 mL) 중의 1-브로모-3-클로로프로판 (188 mg, 1.20 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 h 동안 교반하였다. 생성된 조 혼합물을 물로 희석하고 (20 mL), 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  로 추출하였다 (3 × 20 mL). 합쳐진 유기층을 염수 (20 mL)로 세정하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 및 진공하 농축시켰다. 잔여물을 헥산:EtOAc (4:1)를 이용한 분취 TLC로 정제하여 목적 생성물 1-[3-(3-클로로프로폭시)페닐]에탄온 (235 mg, 55.2 %)을 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.7 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 7.52 (s, 1H), 7.25 (t, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 7.01 (m, 1H), 4.11 (t, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 3.69 (t, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 2.61 (s, 3H), 1.95-1.92 (m, 2H).

#### 절차 V

[반응식 AE]

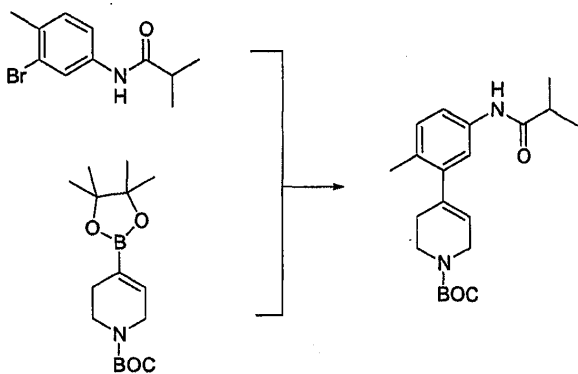


1-[(2,2-디메틸프로판오일)옥시]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘 :

비스(피나콜라토)디보론 (422 mg, 1.66 mmol), KOAc (444 mg, 4.53 mmol) 및  $\text{PdCl}_2\text{dppf}$  (37.0 mg, 3.00 mol %), dppf (25.0 mg, 3.00 mol %)가 충전된 50-mL RB-플라스크에 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중의 1-[(2,2-디메틸프로판오일)옥시]-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐 트리플루오로메탄술포네이트 (500 mg, 1.51 mmol)의 용액을 아르곤하 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 밤새워 가열하였다. 실온으로 냉각후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 셀라이트를 EtOAc로 세정하였다 (3 × 20 mL). 여과물을 진공하 농축시켰다. 생성된 잔여물을 EtOAc에 용해시키고,  $\text{H}_2\text{O}$  및 염수로 세정시키고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 및 진공하 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (1:9 EtOAc:헥산)으로 정제하여 1-[(2,2-디메틸프로판오일)옥시]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘 (355 mg, 76.0 %)을 수득하였다.

#### 절차 W

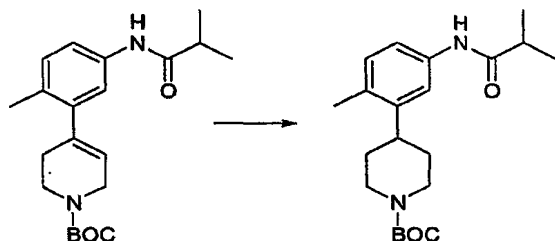
[반응식 AF]



tert-부틸 4-[5-(이소부틸아미노)-2-메틸페닐]-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카복실레이트: 1-[(2,2-디메틸프로판오일)옥시]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘 (500 mg, 1.62 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (670 mg, 4.86 mmol) 및  $\text{PdCl}_2\text{dppf}$  (155 mg)을 포함하는 50-mL RB 플라스크에 DMF (10.0 mL) 중의 N-(3-브로모-4-메틸페닐)-2-메틸프로판아미드 (415mg, 1.62 mmol)의 용액을 실온에서 아르곤하 첨

가하였다. 이 혼합물을 아르곤하 밤새워 80°C 로 가열하였다. 실온으로 냉각후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 셀라이트를 EtOAc 로 세정하였다 (3 × 20 mL). 여과물을 H<sub>2</sub>O (20 mL), 염수 (20 mL) 로 세정하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 및 진공하 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (20% EtOAc/ 헥산)시켜 tert-부틸 4-[5-(이소부틸아미노)-2-메틸페닐]-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트 (360 mg, 62.0 %)을 수득하였다.

[반응식 AG]

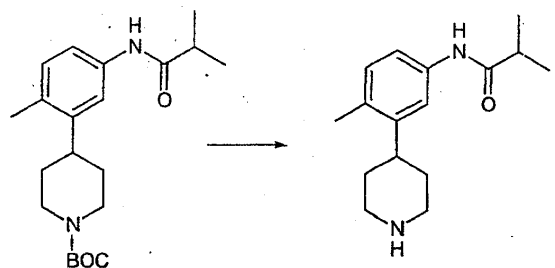


절차 X

**tert-부틸 4-[5-(이소부틸아미노)-2-메틸페닐]-1-피페리딘카르복실레이트:** EtOH (20.0 mL) 중의 tert-부틸 4-[5-(이소부틸아미노)-2-메틸페닐]-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트 (335 mg, 0.93 mmol) 및 10% Pd/C (35.0 mg)의 용액을 수소 벌룬 방법을 이용하여 실온에서 밤새워 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 에탄올로 세정시켰다 (3 × 10 mL). 합쳐진 추출물을 진공하 농축시켜 tert-부틸 4-[5-(이소부틸아미노)-2-메틸페닐]-1-피페리딘카르복실레이트 (335 mg, 100 %)을 수득하였다.

절차 Y

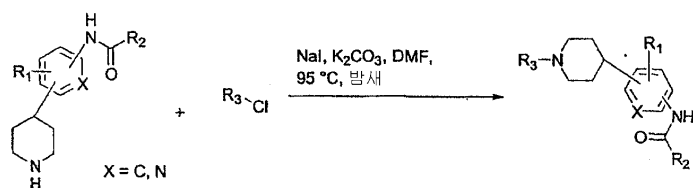
[반응식 AH]

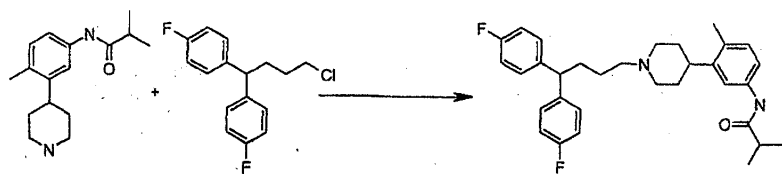


**2-메틸-N-[4-메틸-3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 :** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) 중의 tert-부틸 4-[5(이소부틸아미노)-2-메틸페닐]-1-피페리딘카르복실레이트(335 mg, 0.930 mmol) 용액에 실온에서 TFA(10.0 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 진공하에 농축하였다. 잔여물을 20 mL 의 CHCl<sub>3</sub>/i-PrOH(3:1)에 용해하고, 5% KOH 용액(10 mL)을 이용하여 염기화하였다. 수성상을 CHCl<sub>3</sub>/i-PrOH(3:1, 3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출액을 염수로 세정하고, MgSO<sub>4</sub> 로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 2-메틸-N-[4-메틸-3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드(190 mg, 78.0 %)를 수득하였다.

절차 Z

[반응식 AI]

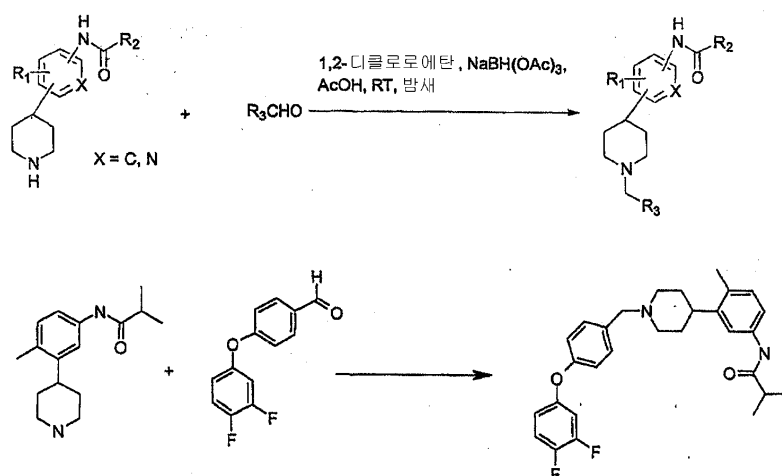




**N-(3-{1-[4,4-비스(4-플루오로페닐)부틸]-4-피페리디닐}-4-메틸페닐)-2-메틸프로판아미드** : DMF(10.0 mL) 중의 2-메틸-N-[4-메틸-3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드(49.0 mg, 0.190 mmol), 1-[4-클로로-1-(4-플루오로페닐)부틸]-4-플루오로벤젠(58.0 mg, 0.210 mmol), NaI(42.0 mg, 0.280 mmol) 및  $K_2CO_3$  (52.0 mg, 0.380 mmol) 용액을 95°C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 수성상을 EtOAc(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고,  $MgSO_4$  로 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 조 생성물을 속성 크로마토그래피 [ $CH_2Cl_2$  중의 5%  $NH_3$  (MeOH 중의 2.0 M)]로 정제하여 N-(3-{1-[4,4-비스(4-플루오로페닐)부틸]-4-피페리디닐}-4-메틸페닐)-2-메틸프로판아미드(37.0 mg, 38.0%)를 수득하였다.

#### 절차 AA

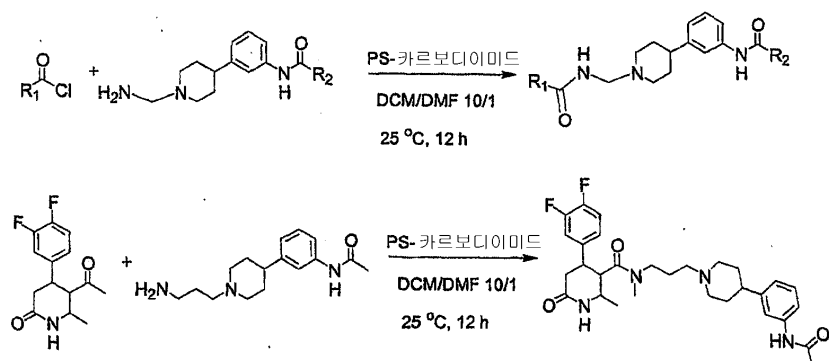
[반응식 AJ]



**N-(3-{1-[4-(3,4-디플루오로페녹시)벤질]-4-피페리디닐}-4-메틸페닐)-2-메틸프로판아미드** : 1,2-디클로로에탄(5.00 mL) 중의 4-(3,4-디플루오로페녹시)벤즈알데히드(41.0 mg, 0.170 mmol) 및 2-메틸-N-[4-메틸-3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드(45.0 mg, 0.170 mmol) 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 (110mg, 0.520 mmol) 및 AcOH (10.0  $\mu$ l, 0.170 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화  $NaHCO_3$  용액(10ml)로 급냉하고,  $CH_2Cl_2$  (3 × 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고,  $MgSO_4$  로 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 조 생성물을 제조용  $CH_2Cl_2$  중의 5%  $NH_3$  (MeOH 중의 2.0 M)]을 이용한 TLC에 의해 정제하여 원하는 생성물 N-(3-{1-[4-(3,4-디플루오로페녹시)벤질]-4-피페리디닐}-4-메틸페닐)-2-메틸프로판아미드(44.0 mg, 54.0%)를 수득하였다.

#### 절차 AC

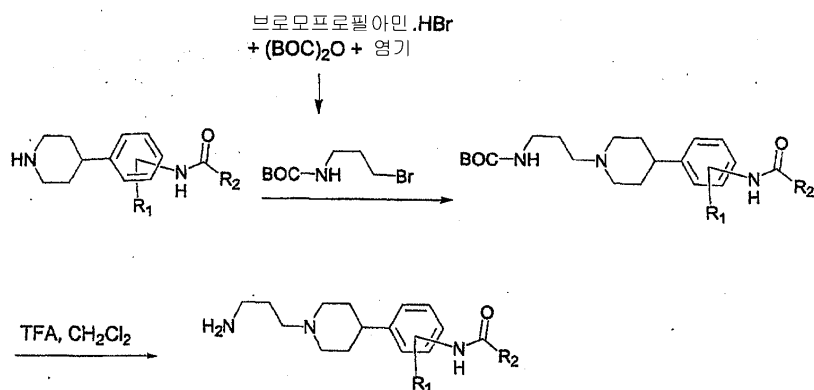
**반응식 AT: PS-카르보디이미드 수지를 이용한 아미드의 합성**



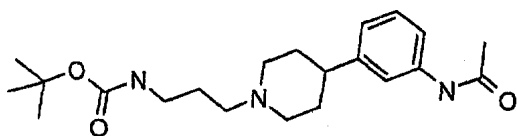
DCM:DMF(10:1, 3.00 mL) 중의 카르복실산(0.0800 mmol) 및 PS-카르보디이미드 수지(2.00 eq, 80.0 mg, 1.34 mmol/g) 혼합물을 30 분 동안 진탕하였다. 반응 혼합물에 아민(0.0540 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 진탕하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 수지를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  로 세정하였다. 합한 유기 추출액을 적은 부피로 농축하고, 제조용 TLC 플레이트에 적용하고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 6 %  $\text{NH}_3$  (MeOH 중의 2.0 M)로 용출하여 원하는 생성물을 수득하였다.

#### 절차 AD

#### [반응식 X]



**TERT-부틸 N-(3-브로모프로필)카르바메이트** :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 염기의 존재하에 3-브로모프로필아민 히드로브로마이드 및  $\text{BOC}_2\text{O}$ 로부터 제조됨:  $^1\text{H NMR}$ (300 MHz)  $\delta$  5.07(br, 1H), 3.31(t, 2 H,  $J = 6.6$  Hz), 3.12 (겔보기 br q, 2 H,  $J = 6.0$  Hz), 1.92 (p, 2 H,  $J = 6.6$  Hz), 1.30(s, 9H).

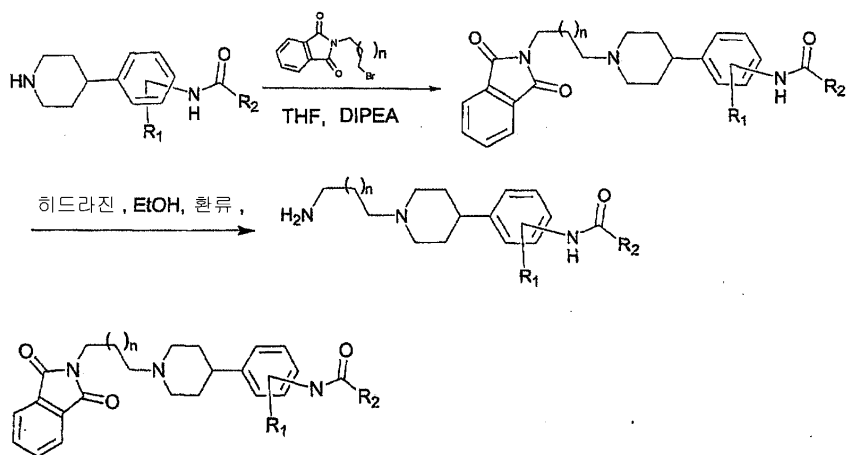


단계 1. 디옥산(20.0mL) 중의 피페리딘(19.3 mmol) 용액에 N-(tert-부톡시카르보닐)-3-브로모프로필아민(21.2 mmol) 및 탄산칼륨(38.7 mmol)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 환류 온도에서 24 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 진공하에 농축하고,  $\text{CHCl}_3$  (40 mL) 및 물(5 mL) 사이에서 분배하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트: 메탄올 9:1)로 정제하여 무색 오일로서 원하는 생성물 tert-부틸 3-{4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리디닐}프로필카르바메이트를 수득하였다: ESMS m/e: 376.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

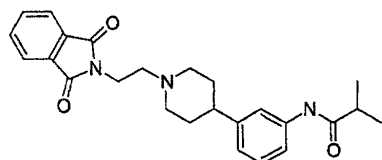
단계 2.  $\text{HCl}$  가스를 디옥산(5.00 mL) 중의 boc-보호된 아민(12.1 mmol) 용액에 10-20 분 동안 0-5°C에서 버블링하였다. 생성된 용액을 0-5°C에서 1 시간 동안 교반하고, 농축하고, 10% KOH 용액(10 mL)로 중화하고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 원하는 생성물 N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}아세트아미드를 수득하였다: ESMS m/e: 276.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 절차 AE

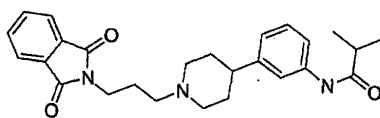
#### [반응식 Y]



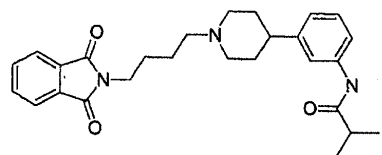
단계 1: 디옥산(200 mL) 중의 피페리딘(1.00 eq, 0.0226 mmol), N-(브로모알킬)프탈이미드(1.50 eq, 0.0338 mmol),  $\text{Bu}_4\text{NI}$ (200 mg) 및 디이소프로필에틸아민(5.00 eq, 0.113 mmol) 혼합물을 99°C에서 24 시간 동안 가열하였다. 반응물을 TLC 분석(95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 메탄올)하였다. 필요시, 부가적인 0.0113 mmol 의 적당한 브로모알킬프탈이미드를 각 반응 혼합물에 첨가하고, 부가적인 48 시간 동안 가열을 계속하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 암모늄염을 여과하여 제거하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 원하는 생성물을 수득하였다.



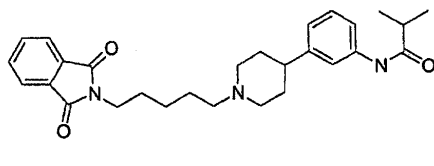
ESMS m/e: 420.2  
[M+H]<sup>+</sup>



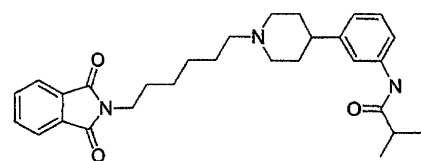
ESMS m/e: 434.4  
[M+H]<sup>+</sup>



ESMS m/e: 448.4  
[M+H]<sup>+</sup>

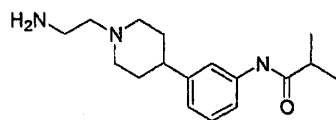


ESMS m/e: 462.4  
[M+H]<sup>+</sup>

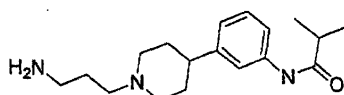


ESMS m/e: 476.4  
[M+H]<sup>+</sup>

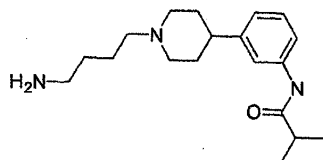
단계 2: 생성된 프탈이미드의 탈보호는 에탄올(0.5-1.0 M) 중의 과량의 히드라진 수화물(10 당량)을 이용하여 프탈이미드 보호된 아민 용액을 90°C에서 4 시간 동안 가열함으로써 수행하였다. 반응 혼합물을 종료까지 TLC로 모니터링하였다. 반응 종료시, 혼합물을 실온으로 냉각하고, 불용성 부산물을 셀라이트를 통해 여과하여 제거하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 크로마토그래피(디클로로메탄-메탄올-이소프로필아민)하여 원하는 생성물을 수득하였다.



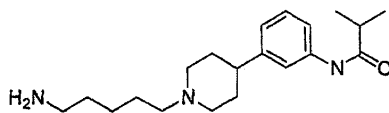
ESMS m/e: 290.2 [M+H]<sup>+</sup>



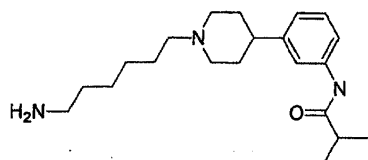
ESMS m/e: 304.1 [M+H]<sup>+</sup>



ESMS m/e: 318.2 [M+H]<sup>+</sup>

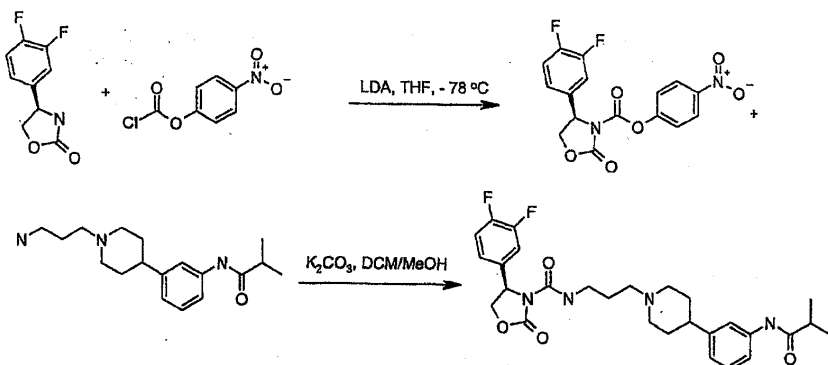


ESMS m/e: 332.2 [M+H]<sup>+</sup>

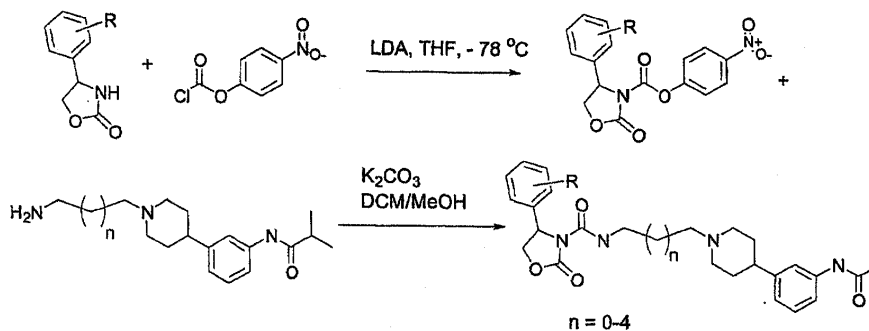


ESMS m/e: 346.3 [M+H]<sup>+</sup>

## 절차 AF



[반응식 H]



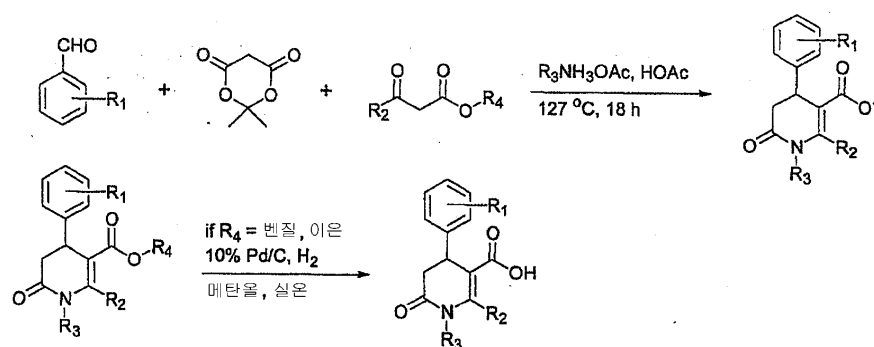
(4R)-4-(3,4-디플루오로페닐)-N-(3-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복사미드 를 반응식 H 및 절차 AF 에 따라 합성하였다: THF(5.00 mL) 중의 (4R)-4-(3,4-디플루오로페닐)-1,3-옥사졸리딘-2-온(이 화합물 및 유사체를 J. Med. Chem 2000, 43, 2775 에 따라 제조함)(0.300 mol, 60.0 mg) 용액에 LDA(THF 중의 2.0 M, 0.390 mmol, 0.200 mL)를 78°C에서 아르곤하에 첨가하였다. -78°C에서 30 분 후에, 혼합물에 THF(0.500 mL) 중의 4-니트로페닐 클로로포름레이트(0.330 mmol, 51.2 mg) 용액을 -78°C에

서 첨가하였다. -78°C에서 30 분 동안 교반 후에, 반응 혼합물을 포화  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  용액(5.0 mL)로 희석하고, 수성상을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 (10 mL)로 세정하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 잔여물을 제조용 TLC 플레이트(10:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 4-니트로페닐 (4R)-4-(3,4-디플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복실레이트(51.5 mg, 54.0 %)를 수득하였다.

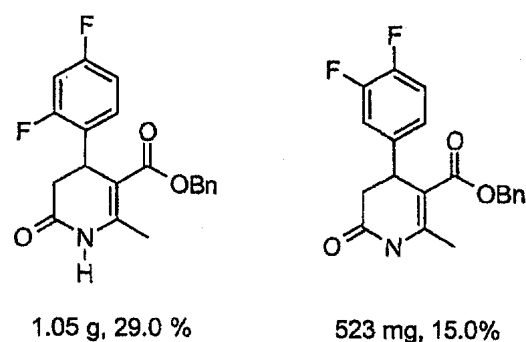
4-니트로페닐 (4R)-4-(3,4-디플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복실레이트(169 mg, 0.465 mmol), N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드(141 mg, 0.465 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.193 g, 1.39 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), 및 메탄올(0.1 mL)을 플라스크에서 합하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 용매를 진공하에 제거하고, 잔여물을 크로마토그래피 [ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 2.5%  $\text{NH}_3$  (메탄올 중의 2.0 M)]하여, 원하는 생성물 (26.1 mg, 10.6 %)를 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08(t, 1H, J = 5.5 Hz), 7.45(s, 2H), 7.38(d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.24-7.12(m, 3H), 7.06(m, 1H), 6.97(d, 1H, J = 8.6 Hz), 5.40(dd, 1H, J = 3.9-8.8 Hz), 4.71(t, 1H, J = 8.8 Hz), 4.23(dd, 1H, J = 4.4, 9.1 Hz), 3.32(qt, 2H, J = 6.1 Hz), 2.99(d, 2H, J = 11.0 Hz), 2.49(qt, 2H, J = 7.0 Hz), 2.41(t, 2H, J = 7.0 Hz), 1.99-1.97(m, 2H), 1.82-1.68(m, 6H), 1.23(d, 6H, J = 7.3 Hz);  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4 + \text{HCl} + 0.185\text{CHCl}_3$  에 대한 분석 계산치: C, 57.6; H, 6.04; N, 9.54. 관측치: C, 58.5; H, 6.08; N, 9.47; ESMS m/e: 529.1 (M + H)<sup>+</sup>

절차 AG

[반응식 AR]



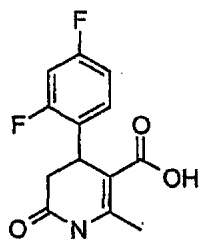
단계 1: HOAc(10 mL) 중의 케토에스테르(10 mmol), Meldrum 산(10 mmol), 알데히드(10 mmol) 및 암모늄 아세테이트(11 mmol) 용액을 환류 온도에서 18 시간 동안 가열하였다(MORALES, A.; OCHOA, E.; SUAREZ, M.; VERDE CIA, Y.; GONZALEZ, L.; MARTIN, N.; QUINTEIRO, M.; SEOANE, C.; SOTO, J. L.; J. Heterocycl. Chem. [JHT CAD] 1996, 33(1), 103-107). 냉각된 반응 혼합물을 얼음(100 g) 위에 쏟았다. 침전된 오일을 수합하고, 감압하에 건조하였다. 벤질 에스테르 보호된 유사체는 에테르/헥산 혼합물을 이용하여 분쇄시 고형화되었다.



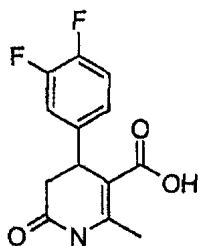
단계 2: 메탄올 중의 벤질 에스테르 및 10% Pd/C 혼합물을 실온에서 풍선법 (balloon method)을 이용하여 수소화하였다. 반응 혼합물을 종로시까지 모니터링하고(TLC), 셀라이트 545를 통해 여과하고, 셀라이트 여과 케이크를 메탄올(3 × 10 mL)로 세정하였다.

합한 메탄올 추출액을 진공하에 농축하여 임의이 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용된 원하는 카르복실산을 수득하였다.



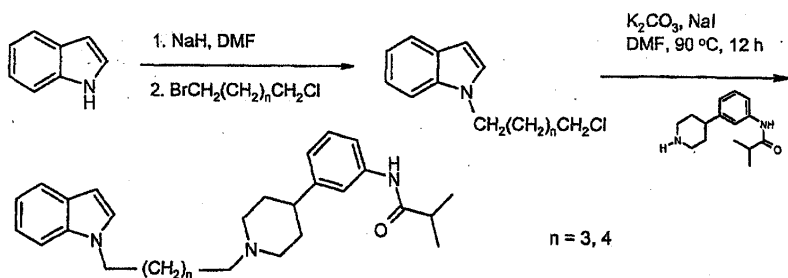


**4-(2,4-디플루오로페닐)-2-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-3-피리딘카르복실산** 을 절차 AG 및 반응식 AR 에 따라 합성하였다:  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta 7.82(\text{s}, 1\text{H}), 7.00\text{--}6.72(\text{m}, 3\text{H}), 4.51(\text{d}, 1\text{H}, J = 8.4 \text{ Hz}), 2.90(\text{dd}, 1\text{H}, J = 8.4, 16.3 \text{ Hz}), 2.68(\text{d}, 1\text{H}, J = 16.3 \text{ Hz}), 2.46(\text{s}, 3\text{H})$ .



**4-(3,4-디플루오로페닐)-2-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-3-피리딘카르복실산** 을 절차 AG 및 반응식 AR 에 따라 합성하였다:  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta 7.40\text{--}6.80 (\text{m}, 4\text{H}), 4.23(\text{d}, 1\text{H}, J = 7.5 \text{ 평균 Hz}), 2.93(\text{dd}, 1\text{H}, J = 16.8, 7.5 \text{ 평균 Hz}), 2.68(\text{d}, 1\text{H}, J = 16.5 \text{ 평균 Hz}), 2.45(\text{s}, 3\text{H})$

절차 AH

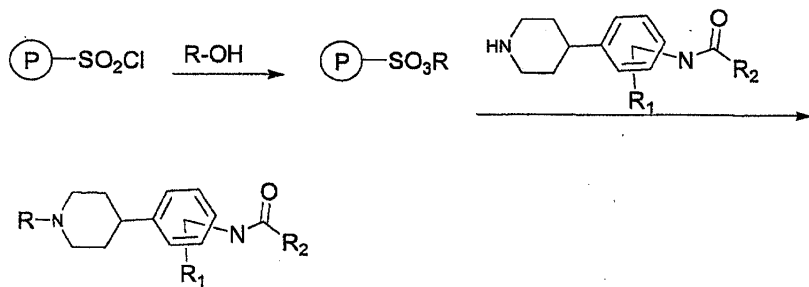


**1-(6-클로로헥실)-1H-인돌** : DMF(5.00 mL) 중의 NaH(0.249 g, 10.0 mmol) 혼합물에 DMF(2.00 mL) 중의 1-H-인돌(0.585 g, 5.00 mmol) 용액을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30 분 동안 교반하고, 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물에 1-브로모-6-클로로헥산(0.998 g, 5.00 mmol)을 주사위를 통해 적가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(30 mL)로 희석하고, 물(3 × 10 mL), 염수(10 mL)로 세정하고,  $\text{MgSO}_4$  로 건조시키고, 진공하에 농축하고, 헥산:EtOAc(97.5:2.5)을 이용한 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (0.900 g, 76.0 %)을 수득하였다:  $^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3) \delta 7.76\text{--}7.54(\text{m}, 1\text{H}), 7.47\text{--}6.96(\text{m}, 4\text{H}), 6.60\text{--}6.34(\text{m}, 1\text{H}), 4.13(\text{t}, 2\text{H}, J = 6.8 \text{ Hz}), 3.50(\text{t}, 2\text{H}, J = 5.6 \text{ Hz}), 1.98\text{--}1.79(\text{m}, 2\text{H}), 1.79\text{--}1.64(\text{m}, 2\text{H}), 1.54\text{--}1.17(\text{m}, 4\text{H})$ .

**N-(3-{[6-(1H-인돌-1-일)헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : 1-(6-클로로헥실)-1H-인돌(23.6 mg, 0.100 mmol), 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드(24.6 mg, 0.100 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (27.6 mg, 0.200 mmol), NaI(22.5 mg, 0.150 mmol) 및 DMF(1.00 mL) 혼합물을 100°C에서 12 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 조 물질을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의  $\text{NH}_3$  (메탄올 중의 2.0 M)를 이용한 제조용 TLC로 정제하여 황색 고체로서 원하는 생성물(40 mg, 90 %)을 수득하였다:  $^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3) \delta 8.08\text{--}6.52(\text{m}, 1\text{H}), 4.17(\text{t}, 2\text{H}, J = 7.2 \text{ Hz}), 3.26(\text{d}, 2\text{H}, J = 11.6 \text{ Hz}), 2.74\text{--}2.52(\text{m}, 4\text{H}), 2.44\text{--}2.28(\text{m}, 2\text{H}), 2.20\text{--}2.02(\text{m}, 2\text{H}), 1.98\text{--}1.82(\text{m}, 4\text{H}), 1.78\text{--}1.62(\text{m}, 2\text{H}), 1.43\text{--}1.28(\text{m}, 4\text{H}), 1.28(\text{d}, 6\text{H}, J = 6.8 \text{ Hz})$ ; ESMS m/e: 446.5 (M + H)<sup>+</sup>

절차 AI :

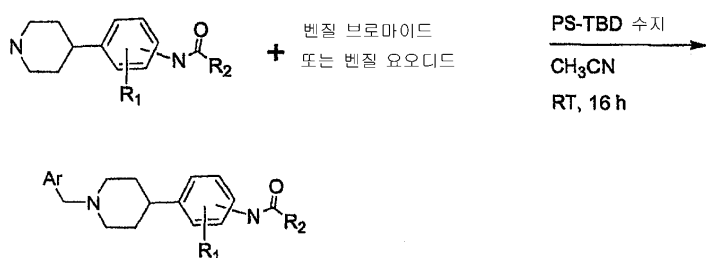
**반응식 AU** : PS-S02C1 수지를 이용한 tert-피페리딘의 제조



폴리프로필렌 로빈스 '반응기 블록', 48 웰 플레이트에서 라이브러리를 구축하였다. PS-TSC1 수지(100 mg, 1.00 eq, Argonaut Technologies 사에서 구입)를 '반응기 블록' 48 웰 플레이트의 각 웰에 위치하였다. 각 웰에 디클로로메탄:피리딘(1:1, 3.00 mL) 중의 2-10 eq 의 알코올을 첨가하였다. 혼합물을 실 온에서 5 시간 동안 교반하고, 수지를 디클로로메탄(3 × 4.00mL), DMF(5 × 4.00mL), DMF/H<sub>2</sub>O(3:1, 5 × 4.00mL), THF(3 × 4.00 mL), 디클로로메탄(3 × 4.00mL), 아세토니트릴(2 × 4.00mL)로 세정하고, 감압하에 건조시켰다. 아세토니트릴(3.00 mL) 중의 아민(0.075 mmol, 0.500 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(19.0 mg, 0.150 mmol, 1.00 당량) 용액을 유도화된 수지를 포함하는 웰에 첨가하고, 혼합물을 로빈스 회전 오븐에서 70°C에서 16 시간 동안 반응하였다. 냉각 후에, AP-이소시아네이트 수지(120 mg, 0.150 mmol, 1.00 당량) 및 THF(2.00 mL)을 각 반응 용기에 첨가하고, 실온에서 추가의 3 시간 동안 반응하였다. 용액을 로빈스<sup>®</sup> 수용 플레이트에 여과하고, 진공하에 농축하여 LC-MS 를 통해 분석된 원하는 삼차 아민을 수득하였다.

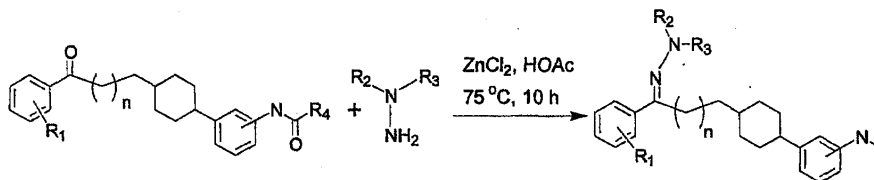
절차 AJ :

반응식 AV : 피페리딘을 이용한 tert-피페리딘의 제조



폴리프로필렌 Robbins<sup>®</sup> 48 웰 플레이트 반응기 블록에서 라이브러리를 구축하였다. 초기 인큐베이션 기간에, 각 웰을 아세토니트릴(0.500 mL) 중의 PS-TBD 수지(Argonaut Technologies 사, 200 mg, 0.280 mmol, 2.50 당량) 및 피페리딘(0.120 mmol, 1.10 당량)로 충전하고, 1 시간 동안 교반하였다. 아세토니트릴(0.500 mL) 중의 벤질 요오드 또는 브로마이드(0.110 mmol, 1.00 당량)를 각 웰에 첨가한 후, 부가적인 아세토니트릴(1.00 mL)을 첨가하여 총 부피 2 mL 이 되게 하고, 혼합물을 로빈스 회전 오븐에서 실온에서 16 시간 동안 회전하였다. 이어서, AP-이소시아네이트 수지(Argonaut Technologies 사, 250 mg(0.430 mmol, 4.00 당량)를 각 웰에 첨가하고, 추가로 실온에서 12 시간 동안 반응하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공하에 농축하여 LC-MS 를 통해 규명된 원하는 생성물을 수득하였다.

[반응식 AX]



실시예 117

**N-(3-{1-[3-(4-브로모페닐)-3-옥소프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : 1-(4-브로모페닐)-3-클로로-1-프로판 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용한 절차 K(KI) 및 반응식 E (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>): ESMS m/e: 457.1 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 118

**N-(3-{l-[3-(4-클로로페닐)-3-옥소프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : 3-클로로-l-(4-클로로페닐)-l-프로판논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용한 절차 K(KI) 및 반응식 E ( $K_2CO_3$ ) : ESMS m/e: 413.1 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 119

**N-(3-{1-[3-(4-메톡시페닐)-3-옥소프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : 3-클로로-l-(4-메톡시페닐)-1-프로판논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용한 절차 K(KI) 및 반응식 E ( $K_2CO_3$ ) : ESMS m/e: 409.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 120

**N-(3-{1-[3-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-옥소프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : 3-클로로-l-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-l-프로판논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용한 절차 K(KI) 및 반응식 E ( $K_2CO_3$ ) : ESMS m/e: 419.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 121

**2-메틸-N-{3-[l-(3-옥소-3-페닐프로필)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드** : 3-클로로-l-페닐-l-프로판논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용한 절차 K(KI) 및 반응식 E ( $K_2CO_3$ ) : ESMS m/e: 379.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 122

**2-메틸-N-(3-{l-[3-(4-메틸페닐)-3-옥소프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드** : 3-클로로-l-(4-메틸페닐)-1-프로판논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용한 절차 K(KI) 및 반응식 E ( $K_2CO_3$ ) : ESMS m/e: 393.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 123

**N-(3-{l-[3-(4-플루오로페닐)-3-옥소프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : 3-클로로-l-(4-플루오로페닐)-1-프로판논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용한 절차 K(KI) 및 반응식 E ( $K_2CO_3$ ) : ESMS m/e: 397.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 124

**N-(3-{l-[3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(4-클로로페닐)-3-옥소프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 이용하여 절차 L 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 415.1 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 125

**N-(3-{l-[3-(4-클로로페닐)-3-(3,4-디플루오로페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 3,4-디플루오로페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 526.8 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 126

**N-(3-{l-[3-(4-클로로페닐)-3-(2-메틸페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 o-크레졸을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 505.4 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 127

**N-(3-{l-[3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(4-플루오로페닐)-3-옥소프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 이용하여 절차 L 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 399.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 128

**N-(3-{l-[3-(4-히드록시-3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{l-[3-(4-메톡시페닐)-3-옥소프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 이용하여 절차 L 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 411.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 129

**N-(3-{l-[3-(4-브로모페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{l-[3-(4-브로모페닐)-3-옥소프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 이용하여 절차 L 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 459.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 130

**N-(3-{l-[3-(4-클로로페닐)-3-(4-메톡시페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{l-[3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메톡시페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 520.8 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 131

**N-(3-{l-[3-(4-클로로페녹시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{l-[3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-클로로페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 509.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 132

**N-(3-{l-[3-(4-플루오로페닐)-3-(2,3,4,5,6-펜타플루오로페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{l-[3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 2,3,4,5,6-펜타플루오로페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 564.7 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 133

**N-(3-{l-[3-(4-브로모페닐)-3-(2-메틸페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{l-[3-(4-브로모페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 2-메틸페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 548.8 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 134

**N-(3-{l-[3-(3,4-디플루오로페녹시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{l-[3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 3,4-디플루오로페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 511.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 135

**N-(3-{l-[3-(4-브로모페녹시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{l-[3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-브로모페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 553.0 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 136

**N-(3-{l-[3-(3,4-디클로로페녹시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{l-[3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 3,4-디클로로페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 542.7 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 137

**N-[3-(l-[3-(4-플루오로페닐)-3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{l-[3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-(트리

플루오로메틸)페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 543.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 138

**N-(3-{1-[3-(3-브로모페녹시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 3-브로모페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 552.7 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 139

**N-(3-{1-[3-(4-플루오로페녹시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-플루오로페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 493.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 140

**N-(3-{1-[3-(3-플루오로페녹시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 3-플루오로페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 492.9 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 141

**N-(3-{1-[3-(2,6-디클로로페녹시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 2,6-디클로로페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 543.0 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 142

**N-(3-{1-[3-(2,5-디플루오로페녹시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 2,5-디플루오로페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 511.5 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 143

**N-(3-{1-[3-(3-클로로페녹시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 3-클로로페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 509.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 144

**N-(3-{1-[3-(4-브로모페닐)-3-(3-메틸페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(4-브로모페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 3-메틸페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 549.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 145

**N-(3-{1-[3-([1,1'-비페닐]-4-일옥시)-3-(4-브로모페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(4-브로모페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-페닐페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 611.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 146

**N-(3-{1-[3-(2,4-디플루오로페녹시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 2,4-디플루오로페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 511.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 147

**N-(3-{1-[3-(4-브로모페닐)-3-(3-메톡시페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(4-브로모페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 3-메톡시페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의 해 제조됨: ESMS m/e: 564.6 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 148

**메틸 4-(1-(4-브로모페닐)-3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로폭시)벤조에이트**: N-(3-{1-[3-(4-브로모페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 메틸 4-히드록시벤조에이트를 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 593.0 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 149

**N-(3-{1-[3-(4-브로모페닐)-3-(4-페녹시페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(4-브로모페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-페녹시페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 626.6 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 150

**N-(3-{1-[3-(4-브로모페닐)-3-(2-클로로-4-메틸페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(4-브로모페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 2-클로로-4-메틸페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 583.0 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 151

**N-(3-{1-[3-(4-브로모페닐)-3-페녹시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(4-브로모페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 535.0 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 152

**N-[3-{1-[3-(4-브로모페닐)-3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(4-브로모페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-(트리플루오로메틸)페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 603.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 153

**N-(3-{1-[3-(2-아세틸페녹시)-3-(4-브로모페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(4-브로모페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 2-아세틸페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 576.6 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 154

**N-(3-{1-[3-(3-아세틸페녹시)-3-(4-브로모페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(4-브로모페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 3-아세틸페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 576.9 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 155

**N-(3-{1-[3-(3-아세틸페녹시)-3-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 3-아세틸페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 539.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 156

**N-(3-{1-[3-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-페녹시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드** : N-(3-{1-[3-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 497.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 157

**N-(3-{l-[3-(2-아세틸페녹시)-3-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 2-아세틸페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 539.1(M + H)<sup>+</sup>

실시예 158

**N-(3-{l-[3-(4-브로모페녹시)-3-(4-브로모페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(4-브로모페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-브로모페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN에 의해 제조됨: ESMS m/e: 612.7(M + H)<sup>+</sup>

실시예 159

**N-(3-{l-[3-(4-브로모페닐)-3-(4-클로로페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(4-브로모페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-클로로페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 568.7(M + H)<sup>+</sup>

실시예 160

**N-(3-{l-[3-(4-브로모페닐)-3-(4-플루오로페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(4-브로모페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-플루오로페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 552.8(M + H)<sup>+</sup>

실시예 161

**N-(3-{l-[3-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(4-메톡시페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메톡시페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 527.3(M + H)<sup>+</sup>

실시예 162

**N-(3-{l-[3-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(4-플루오로페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-플루오로페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 515.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 163

**N-(3-{l-[3-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드**

N-(3-{1-[3-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-옥소프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 이용하여 절차 L 및 반응식 AN 에 의해 제조됨 : ESMS m/e: 421.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 164

**N-[3-(1-{3-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{l-[3-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-트리플루오로메틸페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 565.0(M + H)<sup>+</sup>

실시예 165

**N-(3-{l-[3-(4-브로모페녹시)-3-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{l-[3-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-브로모페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 577.4(M + H)<sup>+</sup>

실시예 166

**N-(3-{l-[3-(3-아세틸페녹시)-3-(4-클로로페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 3-아세틸페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: SMS m/e: 533.1(M + H) <sup>+</sup>

실시에 167

**N-(3-{1-[3-(4-메톡시페놀)-3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-히드록시-3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메톡시페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 517.4(M + H) <sup>+</sup>

실시에 168

**N-(3-{l-[3-(4-클로로페놀)-3-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-클로로페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 531.1(M + H) <sup>+</sup>

실시에 169

**N-(3-{l-[3-(2-아세틸페놀)-3-(4-클로로페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 2-아세틸페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 533.4(M + H) <sup>+</sup>

실시에 170

**N-(3-{l-[3-(4-브로모페닐)-3-(4-메톡시페놀)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(4-브로모페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메톡시페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS M/e: 565.0(M + H) <sup>+</sup>

실시에 171

**N-(3-{l-[3-(4-브로모페놀)-3-(4-클로로페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-브로모페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 568.8(M + H) <sup>+</sup>

실시에 172

**N-(3-{l-[3-(4-클로로페놀)-3-(4-클로로페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-클로로페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 525.0(M + H) <sup>+</sup>

실시에 173

**N-(3-{l-[3-(4-메톡시페닐)-3-페녹시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{l-[3-히드록시-3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 487.4(M + H) <sup>+</sup>

실시에 174

**N-(3-{l-[3-(4-플루오로페닐)-3-페녹시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 475.6(M + H) <sup>+</sup>

실시에 175

**N-(3-{1-[3-(2-아세틸페놀)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 2-아세틸페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 517.1(M + H) <sup>+</sup>



실시예 176

**N-(3-{1-[3-(3-아세틸페녹시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 3-아세틸페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 516.9(M + H) <sup>+</sup>

실시예 177

**N-(3-{1-[3-(4-플루오로페닐)-3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메톡시페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 505.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 178

**N-(3-{1-[3-(4-클로로페녹시)-3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-히드록시(4-메톡시페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-클로로페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨 : ESMS m/e: 521.5(M + H) <sup>+</sup>

실시예 179

**N-(3-{1-[3-(3-아세틸페녹시)-3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-히드록시-3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 3-아세틸페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨 : ESMS m/e: 529.0(M + H) <sup>+</sup>

실시예 180

**N-(3-{1-[3-(4-클로로페닐)-3-페녹시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 490.9(M + H) <sup>+</sup>

실시예 181

**N-(3-{1-[3-(4-브로모페녹시)-3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-히드록시(4-메톡시페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-브로모페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 564.9(M + H) <sup>+</sup>

실시예 182

**N-[3-{1-[3-(4-메톡시페닐)-3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-히드록시-3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-트리플루오로메틸페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN에 의해 제조됨 : ESMS m/e: 555.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 183

**N-(3-{1-[3-(4-클로로페닐)-3-(4-플루오로페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-플루오로페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨 : ESMS m/e: 509.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 184

**N-(3-{1-[3-(4-플루오로페녹시)-3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-히드록시-3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-플루오로페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 505.5(M + H) <sup>+</sup>

실시예 185

**N-(3-{1-[3-(2-아세틸페녹시)-3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-히드록시-3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 2-아세틸페놀을 이용하여 절

차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 529.2(M + H) <sup>+</sup>

실시에 186

**N-[3-{l-[3-(4-클로로페닐)-3-[4-(트리플루오로메틸)-3-페녹시]프로필]피페리디닐}페닐]2-메틸프로판아미드:** N-(3-{l-[3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-트리플루오로메틸페놀을 이용하여 절차 A 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: SMS m/e: 559.1(M + H) <sup>+</sup>

실시에 187

**N-(3-{l-[(3S)-3-(3-아세틸페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}-4-메틸페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-(3-{[(1S)-3-클로로-1-페닐프로필]옥시}페닐)에타논 및 2-메틸-N-[4-메틸-3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 G 및 반응식 AI 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 513.0(M + H) <sup>+</sup>

**2-(이소펜틸옥시)-l-나프트알데히드:** 2-히드록시나프트알데히드(1.72 g, 10.0 mmol) 및 THF(50 ml) 를 플라스크에서 합하였다. NaH(312 mg, 13 mmol) 을 첨가하고, 이어서 1-브로모 메틸부탄(1.20 mL, 10.0 mmol)을 첨가하였다. 용액은 실온에서 밤새 교반하고, 용매는 진공에서 제거하며, 잔여물은 크로마토그래피(5-10 % 에틸 아세테이트 / 헥산) 으로 정제하였다: <sup>1</sup>HNMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.9(s, 1H), 9.28(dd, 1H, J = 0.7 Hz, 8.6 Hz), 8.02(d, 1H, J=9.1 Hz), 7.75(d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.63-7.59(m, 1H), 7.43- 7.39(m, 1H), 7.27(d, 1H, J = 9.2 Hz), 4.25(t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.98-1.84(m, 1H), 1.80-1.75(m, 2H), 0.99(d, 6H, J = 6.6 Hz); ESMS m/e: 242.8(M + H) <sup>+</sup>

실시에 188

**N-[3-{l-[2-(이소펜틸옥시)-l-나프틸]메틸}-4-피페리디닐}페닐]2-메틸프로판아미드:** 2-(이소펜틸옥시)-1-나프트알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 473.3(M + H) <sup>+</sup>

**2-프로폭시-l-나프트알데히드:** 2-히드록시-l-나프트알데히드 및 1-브로모 프로판을 이용하여 2-(이소펜틸옥시)-1-나프트알데히드에 대한 절차에 따라 제조됨.

실시에 189

**2-메틸-N-(3-{1-[2-(프로폭시)-1-나프틸]메틸}-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-프로폭시-l-나프트알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 445.2(M + H) <sup>+</sup>

**4-[(1-포르밀-2-나프틸)옥시]메틸}벤조니트릴:**

2-히드록시-1-나프트알데히드 및 4-(브로모메틸)벤조니트릴을 이용하여 2-(이소펜틸옥시)-1-나프트알데히드에 대한 절차에 따라 제조됨

실시에 190

**N-[3-{l-[2-[(4-시아노벤질)옥시]-1-나프틸]메틸}-4-피페리디닐}페닐]-2-메틸프로판아미드:** 4-[(1-포르밀-2-나프틸)옥시]메틸}벤조니트릴 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 518.2(M + H) <sup>+</sup>

**[(1-포르밀-2-나프틸)옥시]아세토니트릴:** 2-히드록시-l-나프트알데히드 및 브로모아세토니트릴을 이용하여 2-(이소펜틸옥시)-1-나프트알데히드에 대한 절차에 따라 제조됨.

실시에 191

**N-[3-{l-[2-(시아노메톡시)-l-나프틸]메틸}-4-피페리디닐}페닐]-2-메틸프로판아미드:** [(1-포르밀-2-나프틸)옥시]아세토니트릴 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 442.2(M + H) <sup>+</sup>

**2-[(3-클로로벤질)옥시]-1-나프트알데히드:** 2-히드록시-l-나프트알데히드 및 1-(브로모메틸)-3-클로로벤젠을 이용하여 2-(이소펜틸옥시)-l-나프트알데히드에 대한 절차에 따라 제조됨.

실시예 192

**N-{3-[l-({2-[(3-클로로벤질)옥시]-1-나프틸}메틸)-4-피페리디닐}페닐}-2-메틸프로판아미드:** 2-[(3-클로로벤질)옥시]-1-나프탈데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 527.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 193

**N-(3-{l-[4-(4-클로로페녹시)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 4-(4-클로로페녹시)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: <sup>1</sup>HNMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50(s, 1H), 7.34-7.19 (m, 7H), 6.98-6.87(m, 5H), 3.50(s, 2H), 2.98(d, 2H, J = 11.8 Hz), 2.58-2.44 (m, 2H), 2.10-1.98(m, 2H), 1.83-1.76(m, 4H), 1.24(d, 6H, J=6.8 Hz); ESMS m/e: 463.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 194

**N-(3-{1-[4-(3,4-디플루오로페녹시)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 :** 4-(3,4-디플루오로페녹시)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 465.2(M + H) <sup>+</sup>

4-(이소펜틸옥시)-l-나프탈데히드: 2-(이소펜틸옥시)-1-나프탈데히드 using 4-히드록시-l-나프탈데히드 및 1-브로모 메틸부탄.

실시예 195

**N-[3-(l-[4-(이소펜틸옥시)-l-나프틸]메틸)-4-피페리디닐}페닐]-2-메틸프로판아미드:** 4-(이소펜틸옥시)-1-나프탈데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 473.3(M + H) <sup>+</sup>

실시예 196

**N-(3-{1-[4-(4-메톡시페녹시)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 4-(4-메톡시페녹시)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e : 459.2(M + H) <sup>+</sup>

**4-프로폭시-1-나프탈데히드:** 4-히드록시-l-나프탈데히드 및 1-브로모프로판을 이용하여 2-(이소펜틸옥시)-1-나프탈데히드에 대한 절차에 따라 제조됨.

실시예 197

**2-메틸-N-(3-{l-[4-(4-프로폭시-1-나프틸)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 4-프로폭시-l-나프탈데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 445.2(M+H) <sup>+</sup>

실시예 198

**N-(3-{l-[4-(3,4-디클로로페녹시)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 4-(3,4-디클로로페녹시)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ES MS m/e:497.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 199

**N-(3-{l-[4-(디페닐아미노)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 4-(디페닐아미노)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 504.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 200

**N-{3-[l-({2,5-디메틸-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-lH-피롤-3-일}메틸)-4-피페리디닐}페닐]-2-메틸프로판아미드:** 2,5-디메틸-l-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-lH-피롤-3-카르보알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 498.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 201

**2-메틸-N-(3-{l-[l-(2-페닐-1,3-티아졸-4-일)에틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 1-(2-페닐-1,3-티아졸-4-일)에타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 434.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 202

**N-(3-{1-[(5-클로로-3-메틸-1-페닐-lH-피라졸-4-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 5-클로로-3-메틸-l-페닐-lH-피라졸-4-카르보알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 451.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 203

**2-메틸-N-(3-{l-[(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-페닐-lH-이미다졸-4-카르보알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 403.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 204

**N-[3-{l-[(4-브로모-1-(4-클로로벤질)-lH-피라졸-5-일]메틸}-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 4-브로모-1-(4-클로로벤질)-lH-피라졸-5-카르보알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 529.1(M + H)<sup>+</sup>

실시예 205

**2-메틸-N-{3-[1-(3-페녹시벤질)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드:** 3-페녹시벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 429.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 206

**N-(3-{l-[3-(3,4-디클로로페녹시)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 3-(3,4-디클로로페녹시)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 497.15(M + H)<sup>+</sup>

실시예 207

**N-(3-{l-[3-(3,5-디클로로페녹시)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 3-(3,5-디클로로페녹시)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 497.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 208

**2-메틸-N-(3-{l-[3-(4-메틸페녹시)벤질]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 3-(4-메틸페녹시)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 443.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 209

**2-메틸-N-[3-(1-{3-[3-(트리플루오로메틸)페녹시]벤질}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드:** 3-[3-(트리플루오로메틸)페녹시]벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 497.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 210

**N-(3-{l-[3-(4-클로로페녹시)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 3-(4-클로로페녹시)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 463.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 211

**N-(3-{l-[3-(디메틸아미노)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 3-(디메틸아미노)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 380.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 212

**N-(3-{l-[3-(4-메톡시페녹시)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 3-(4-메톡시페녹시)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 459.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 213

**N-(3-{1-[3-(4-t-부틸페녹시)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 3-(4-t-부틸페녹시)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 485.3(M + H) <sup>+</sup>

실시예 214

**2-메틸-N-(3-{l-[3-니트로(l-피페리디닐)벤질]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 3-니트로-4-(l-피페리디닐)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 465.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 215

**N-(3-{1-[(3,4-디메틸티에노[2,3-B]티엔-2-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 3,4-디메틸티에노[2,3-b]티오펜-2-카르브알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 427.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 216

**2-메틸-N-{3-[l-({3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-4-일}메틸)-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-4-카르브알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 471.1(M+H) <sup>+</sup>

실시예 217

**2-메틸-N-(3-{1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤질]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 :** 4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 404.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 218

**2-메틸-N-(3-{l-[(5-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 5-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-카르브알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 417.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 219

**2-메틸-N-(3-{l-[4-(4-모르폴리닐)-3-니트로벤질]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 4-(4-모르폴리닐)니트로벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 467.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 220

**N-{3-[l-({5-[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-푸릴}메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드:**  
5-[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-푸르알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 505.0(M + H) <sup>+</sup>

실시예 221

**에틸 4-({4-[3-(이소부틸릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}메틸)-2,5-디메틸-1-페닐-1H-피롤-3-카르복실레이트:**  
에틸 4-포르밀-2,5-디메틸-1-페닐-1H-피롤-3-카르복실레이트 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 502.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 222

**에틸 5-(4-클로로페닐)-2-({4-[3(이소부틸릴아미노)페닐]-1-피페리디닐} 메틸)-3-푸로에이트:** 에틸 5-(4-클로로페닐)-2-포르밀-3-푸로에이트 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 509.0(M + H) <sup>+</sup>

실시예 223

**N-{3-[l-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드:** 2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-카르브알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 395.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 224

**2-메틸-N-(3-{l-[(6-페녹시-3-피리디닐)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 6-페녹시니코틴알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 430.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 225

**2-메틸-N-[3-(l-{[5-(2-피리디닐)-2-티에닐]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드:** 5-(2-피리디닐)-2-티오펜카르브알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 420.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 226

**2-메틸-N-{3-[l-({5-[1--메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-2-티에닐}메틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드:** 5-[l-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르브알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 491.0(M + H) <sup>+</sup>

실시예 227

**2-메틸-N-[3-(l-{[l-(페닐술포닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드:** 1-(페닐술포닐)-1H-인돌-3-카르브알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 516.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 228

**N-(3-{1-[(1,5-디메틸-3-옥소-2-페닐-2,3-디히드로-1H-피라졸-4-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1,5-디메틸-3-옥소-2-페닐-2,3-디히드로-1H-피라졸-4-카르브알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 447.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 229

**N-(3-{1-[4-(4-t-부틸-l,3-티아졸-2-일)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 4-(4-t-부틸-1,3-티아졸-2-일)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에

의해 제조됨.

실시예 230

**N-{3-[1-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드:** 2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-카르보알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 379.1(M + H)<sup>+</sup>

실시예 231

**2-메틸-N-(3-[1-[(4-메틸-2-페닐-5-피리미디닐)메틸]-4-피페리디닐]페닐)프로판아미드:** 4-메틸-2-페닐-5-피리미딘카르보알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨 : ESMS m/e: 429.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 232

**N-{3-[1-(2,1,3-벤조티아디아졸-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드:** 2,1,3-벤조티아디아졸-5-카르보알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 395.1(M + H)<sup>+</sup>

실시예 233

**2-메틸-N-(3-[1-[(5-페닐-2-티에닐)메틸]-4-피페리디닐]페닐)프로판아미드:** 5-페닐-2-티오펜카르보알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 419.1(M + H)<sup>+</sup>

실시예 234

**N-{3-[1-(3,4-디히드로-2H-1,5-벤조디옥세핀-7-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드:** 3,4-디히드로-2H-1,5-벤조디옥세핀-7-카르보알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨 : ESMS m/e: 409.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 235

**2-메틸-N-[3-[1-[(3-(2-티에닐)-1H-피라졸-4-일)메틸]-4-피페리디닐]페닐]프로판아미드:** 3-(2-티에닐)-1H-피라졸-4-카르보알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리 디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 409.1(M + H)<sup>+</sup>

실시예 236

**N-{3-[1-[(1,1'-비티에닐)-4-일메틸]-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드:** 2,2'-비티오펜-5-카르복스알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 425.0(M + H)<sup>+</sup>

실시예 237

**N-(3-[1-[(2,2-디메틸-3,4-디히드로-2H-크로멘-6-일)메틸]-4-피페리디닐]페닐)-2-메틸프로판아미드:** 2,2-디메틸-6-크로만카르보알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 421.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 238

**2-메틸-N-{3-[1-[(5-[1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일]-2-티에닐)메틸]-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드:** 5-[1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일]-2-티오펜카르보알데히드 및 2-메틸-N-[3(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 491.1(M + H)<sup>+</sup>

실시예 239

**2-메틸-N-(3-{1-[(2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-페닐-1,3-티아졸-4-카르보알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 420.0(M + H)<sup>+</sup>

실시에 240

**2-메틸-N-(3-{1-[(3-페녹시-2-티에닐)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 3-페녹시-2-티오펜카르보알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 435.0(M + H)<sup>+</sup>

실시에 241

**N-{3-[1-[(2-[(4-클로로페닐)술폰닐]-3-티에닐)메틸]-4-피페리디닐}페닐}-2-메틸프로판아미드:** 2-[(4-클로로페닐)술폰닐]-3-티오펜카르보알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 485.0(M + H)<sup>+</sup>

실시에 242

**N-[3-(1-{1-(4-클로로페닐)-1H-피롤-2-일}메틸)-4-피페리디닐}페닐]-2-메틸프로판아미드:** 1-(4-클로로페닐)-1H-피롤-2-카르보알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 436.0(M + H)<sup>+</sup>

실시에 243

**2-메틸-N-{3-[1-[(5-[2-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-푸릴}메틸)-4-피페리디닐}페닐}프로판아미드:** 5-[2-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-푸르알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 487.1(M + H)<sup>+</sup>

실시에 244

**2-메틸-N-(3-{1-[2-(4-모르폴리닐)벤질]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-(4-모르폴리닐)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 422.2(M + H)<sup>+</sup>

실시에 245

**N-[3-(1-{[3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸}-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-4-카르보알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 433.1(M + H)<sup>+</sup>

실시에 246

**2-메틸-N-(3-{1-[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 4-(1H-피라졸-1-일)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 402.8(M + H)<sup>+</sup>

실시에 247

**2-메틸-N-{3-[1-(4-퀴놀리닐메틸)-4-피페리디닐}페닐}프로판아미드:** 4-퀴놀린카르보알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 388.1(M + H)<sup>+</sup>

실시에 248

**2-메틸-N-(3-{1-[4-(4-모르폴리닐)벤질]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 4-(4-모르폴리닐)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 422.5(M + H)<sup>+</sup>

실시에 249



**2-메틸-N-(3-{1-[4-(2-티에닐)벤질]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 4-(2-티에닐)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 419.1(M + H)<sup>+</sup>

실시에 250

**2-메틸-N-(3-{1-[(2-메틸-5-페닐-3-푸릴)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-5-페닐-3-푸르알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 417.2(M + H)<sup>+</sup>

실시에 251

**N-(3-{1-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 451.1(M + H)<sup>+</sup>

실시에 252

**2-메틸-N-{3-[1-({5-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-푸릴}메틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드:** 5-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-푸르알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 487.1(M + H)<sup>+</sup>

실시에 253

**N-{3-[1-(1-벤조티오펜-2-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드:** 1-벤조티오펜-2-카르브알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 393.2(M + H)<sup>+</sup>

실시에 254

**2-메틸-N-{3-[1-({5-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-푸릴}메틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드:** 5-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-푸르알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 487.2(M + H)<sup>+</sup>

실시에 255

**2-메틸-N-{3-[1-(2-퀴놀리닐메틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드:** 2-퀴놀린카르브알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 388.1(M + H)<sup>+</sup>

실시에 256

**N-(3-{1-[4-(1H-이미다졸-1-일)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 4-(1H-이미다졸-1-일)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 403.2(M + H)<sup>+</sup>

실시에 257

**N-{3-[1-(9H-플루오렌-2-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 :** 9H-플루오렌-2-카르브알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 425.1(M + H)<sup>+</sup>

실시에 258

**메틸 3-[5-({4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}메틸)-2-푸릴]-2-티오펜카르복실레이트:** 메틸 3-(5-포르밀-2-푸릴)-2-티오펜카르복실레이트 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 467.1(M + H)<sup>+</sup>

실시에 259

**2-메틸-N-{3-[1-(4-페녹시벤질)피페리디닐]페닐}프로판아미드** : 4-페녹시벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 429.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 260

**N-{3-[1-([1,1'-비페닐]-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드**: [1,1'-비페닐]-4-카르브알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e : 413.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 261

**N-(3-{1-[4-(디부틸아미노)벤질]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드**: 4-(디부틸아미노)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 464.6(M + H)<sup>+</sup>

실시예 262

**2-메틸-N-[3-{1-[4-(4-메틸페닐)술폰]-3-니트로벤질}-4-피페리디닐]페닐]프로판아미드**: 4-[(4-메틸페닐)술폰]-3-니트로벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 504.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 263

**2-메틸-N-(3-{1-[4-(1,2,3-티아디아졸-4-일)벤질]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드**: 4-(1,2,3-티아디아졸-4-일)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 F 및 반응식 R 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 421.1(M + H)<sup>+</sup>

#### 1-(3-{[(1S)-3-클로로-1-페닐프로피닐]옥시}페닐)에타논:

(IR)-3-클로로-1-페닐-1-프로판올(1.000 g, 5.86 mmol), 1-(3-히드록시페닐)에타논(0.797 g, 5.86 mmol), 트리페닐포스핀(1.54 g, 5.86 mmol) 및 디에틸아조디카르복실레이트(1.53 g, 8.79 mmol)을 플라스크에서 합하고, 이것을 아르곤으로 즉시 세정하였다. THF(20 mL)를 첨가하고 혼합물을 아르곤하에서 밤새 교반시켰다. THF는 진공에서 제거하며, 조 생성물은 50 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O(1:1) 및 유기층에 용해시키고 유기층은 분리하고 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 진공에서 용매를 제거한 후, 잔여물은 10 % 에틸 아세테이트/헥산을 사용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물(900 mg, 76.0 %)을 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49-7.46(m, 2H), 7.40-7.26 (m, 6H), 7.07- 7.04(m, 1H), 5.46-5.43(dd, 1H, J=4.4 Hz, 8.8 Hz), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.51-2.46(m, 1H), 2.29- 2.22(m, 1H).

**4-(3,4-디플루오로페녹시)벤즈알데히드** : 4-플루오로벤즈알데히드(5.32 mL, 49.6 mmol), 3,4-디플루오로페놀(7.10 g, 54.6 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.31 g, 60.1 mmol)을 플라스크에서 합하고, 이것을 아르곤으로 즉시 세정하였다. DMF(50.0 mL)를 첨가하고 혼합물은 아르곤하에서 6 시간 동안 가열 환류하였다. 실온으로 냉각되자마자, EtOAc(100 mL) 및 H<sub>2</sub>O(100 mL)을 첨가하고; 에틸 아세테이트층을 분리하고 H<sub>2</sub>O(2 × 100 mL)로 세정하였다. 혼합된 유기층을 염수로 세정하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키며 용매는 진공에서 제거하였다. 목적 생성물이 수득되었다(11.4 g, 98.0 %): <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.95(s, 1H), 7.88(dd, 2H J=0.8 Hz, 8.8 Hz), 7.24-7.17(m, 1H), 7.07(d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.97-6.92(m, 1H), 6.86- 6.82(m, 1H); ESMS m/e: 235.0(M + H)<sup>+</sup>

#### t-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-3,6-디히드로-

**1(2H)-피리딘카르복실레이트** : 플라스크에 비스(피나콜라토)디보론(422 mg, 1.66 mmol), KOAc(444 mg, 4.53 mmol), PdCl<sub>2</sub>dppf(37.0 mg, 3.00 mol%), dppf(25.0 mg, 3.00 mol%)를 첨가하고 플라스크는 아르곤으로 세정하였다. 1,4-디옥산(10.0 ml) 중의 t-부틸 4-[(트리플루오로메틸)술폰닐]옥시}-1,2,3,6-테트라히드로-1-피리딘카르복실레이트(500 mg, 1.51 mmol) 용액을 첨가하고 혼합물을 80 °C 에서 밤새 교반시켰다. 혼합물은 셀라이트를 통해 여과시켰고 여액은 진공에서 증발시켰다. 생성된 잔여물은 EtOAc 에서 용해시켰고 H<sub>2</sub>O 로 세정한 후, 염수로 세정하였다. 유기층은 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하며 진공하에서 농축하였다. 조 생성물은 플래쉬 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산)으로 정제하여 t-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-3,6-디히드로-1(2H)피리딘카르복실레이트(355 mg, 76.0%)를 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.44(br s, 1H), 3.93(br s, 2H), 3.42(br s, 2H), 2.21(br s, 2H), 1.45(s, 9H), 1.25(s, 12H); ESMS m/e: 310.4(M + H)<sup>+</sup>

**N-(6-브로모-2-피리디닐)-2-메틸프로판아미드** : 2-메틸프로판오일 클로라이드 및 6-브로모-2-피리딘아민을 이용하여 절차 Q1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 242.8(M + H) <sup>+</sup>

**t-부틸 4-[6-(이소부틸아미노)-2-피리디닐]-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트**: N-(6-브로모-2-피리디닐)-2-메틸프로판아미드 및 t-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트: ESMS m/e: 245.8(M-100) <sup>+</sup>

**2-메틸-N-[6-(4-피페리디닐)-2-피리디닐]프로판아미드**: t-부틸 4-[6-(이소부틸아미노)-2-피리디닐]-3,6-디히드로-1(2H)피리딘카르복실레이트를 이용하여 각기 절차 X 및 Y, 반응식 AG 및 AH 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 248.1(M + H) <sup>+</sup>

실시에 264

**M-(6-{l-[4-(3,4-디메틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}-2-피리디닐)-2-메틸프로판아미드**: 4-클로로-l-(3,4-디메틸페닐)-l-부탄논 및 2-메틸-N-[6-(4-피페리디닐)-2-피리디닐]프로판아미드를 이용하여 절차 G 및 반응식 AI 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 422.1(M + H) <sup>+</sup>

실시에 265

**N-(6-{l-[4,4-비스(4-플루오로페닐)부틸]-4-피페리디닐}-2-피리디닐)-2-메틸프로판아미드**: 1-[4-클로로-l-(4-플루오로페닐)부틸]-4-플루오로벤젠 및 2-메틸-N-[6(4-피페리디닐)-2-피리디닐]프로판아미드를 이용하여 절차 G 및 반응식 AI 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 492.2(M + H) <sup>+</sup>

실시에 266

**N-(6-{l-[4-(3,4-디플루오로페녹시)벤질]-4-피페리디닐}-2-피리디닐)-2-메틸프로판아미드**: 4-(3,4-디플루오로페녹시)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[6-(4-피페리디닐)-2-피리디닐]프로판아미드를 이용하여 절차 AA 및 반응식 AJ 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 466.0 (M + H) <sup>+</sup>

**N-(3-브로모-4-메틸페닐)-2-메틸프로판아미드**: 2-메틸프로판오일 클로라이드 및 3-브로모-4-메틸아닐린을 이용하여 절차 Q1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 255.9(M + H) <sup>+</sup>

**t-부틸 4-[5-(이소부틸아미노)-2-메틸페닐]-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트**: N-(3-브로모-4-메틸페닐)-2-메틸프로판아미드 및 t-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트를 이용하여 절차 W 및 반응식 AF 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 259.1(M-100) <sup>+</sup>

**2-메틸-N-[4-메틸-3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드**: t-부틸 4-[5-(이소 부틸아미노)-2-메틸페닐]-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트를 이용하여 각기, 절차 X 및 Y, 반응식 AG 및 AH 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 261.0(M + H) <sup>+</sup>

실시에 267

**N-(3-{1-[4-(3,4-디플루오로페녹시)벤질]-4-피페리디닐}-4-메틸페닐)-2-메틸프로판아미드**: 4-(3,4-디플루오로페녹시)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[4-메틸-3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 AA 및 반응식 AJ 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 479.1(M + H) <sup>+</sup>

**N-(5-브로모-2-메틸페닐)-2-메틸프로판아미드**: 2-메틸프로판오일 클로라이드 및 5-브로모-2-메틸아닐린을 이용하여 절차 Q1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 255.9(M + H) <sup>+</sup>

**t-부틸 4-[3-(이소부틸아미노)-4-메틸페닐]-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트**: N-(5-브로모-2-메틸페닐)-2-메틸프로판아미드 및 t-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트를 이용하여 절차 W 및 반응식 AF 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 259.1(M-100) <sup>+</sup>

**2-메틸-N-[2-메틸-5-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드**: t-부틸 4-[3-(이소부틸아미노)-4-메틸페닐]-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트를 이용하여 각기 절차 X 및 Y, 반응식 AG 및 AH 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 261.0(M + H) <sup>+</sup>

실시에 268

**N-(5-{1-[(9-에틸-9H-카르바졸-3-일)메틸]-4-피페리디닐}-2-메틸페닐)-2-메틸프로판아미드:** 9-에틸-9H-카르바졸-3-카르보알데히드 및 2-메틸-N-[2-메틸-5-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 AA 및 반응식 AJ 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 468.1(M + H) <sup>+</sup>

실시에 269

**N-(5-{1-[4-(3,4-디플루오로페녹시)벤질]-4-피페리디닐}-2-메틸페닐)-2-메틸프로판아미드:** 4-(3,4-디플루오로페녹시)벤즈알데히드 및 2-메틸-N-[2-메틸-5-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 AA 및 반응식 AJ 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 479.2(M + H) <sup>+</sup>

실시에 270

**N-(3-{1-[(9-에틸-9H-카르바졸-3-일)메틸]-4-피페리디닐}-4-메틸페닐)-2-메틸프로판아미드:** 9-에틸-9H-카르바졸-3-카르보알데히드 및 2-메틸-N-[4-메틸-3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 이용하여 절차 AA 및 반응식 AJ 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 468.1(M + H) <sup>+</sup>

실시에 271

**2-메틸-N-[2-메틸-5-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 :** 1-[4-클로로-1-(4-플루오로페닐)부틸]-4-플루오로벤젠 및 2-메틸-N-[2-메틸-5-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 G 및 반응식 AI 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 505.1(M + H) <sup>+</sup>

실시에 272

**N-(3-{1-[(3S)-3-(3-아세틸페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}-4-메틸페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-(3-{[(1S)-3-클로로-1-페닐프로필]옥시}페닐)에타논 및 2-메틸-N-[4-메틸-3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 G 및 반응식 AI 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 513.0(M + H) <sup>+</sup>

실시에 273

**N-(5-{1-[(3S)-3-(3-아세틸페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}-2-메틸페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-(3-{[(1S)-3-클로로-1-페닐프로필]옥시}페닐)에타논 및 2-메틸-N-[2-메틸-5-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 G 및 반응식 AI 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 512.9(M + H) <sup>+</sup>

**N-(2-요오도페닐)-2-메틸프로판아미드:** 2-메틸프로판오일 클로라이드 및 2-요오도아닐린을 사용하여 절차 Q1 에 의해 제조됨. : ESMS m/e: 289.9(M + H) <sup>+</sup>

**t-부틸 4-[2-(이소부티릴아미노)페닐]-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트:** N-(2-요오도페닐)-2-메틸프로판아미드 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트를 이용하여 절차 W 및 반응식 AF 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 245.1(M - 100) <sup>+</sup>

**2-메틸-N-[2-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드:**

tert-부틸 4-[2-(이소부티릴아미노)페닐]-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트를 상대적으로 사용하여, 절차 X 및 Y, 반응식 AG 및 AH 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 247.1(M + H) <sup>+</sup>

실시에 274

**N-(2-{1-[(9-에틸-9H-카르바졸-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 9-에틸-9H-카르바졸-3-카르보알데히드 및 2-메틸-N-[2-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 AA 및 반응식 AJ 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 454.1(M + H) <sup>+</sup>

실시에 275

**N-(3-{1-[4,4-비스(4-플루오로페닐)부틸]-4-피페리디닐}-4-메틸페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-[4-클로로-1-(4-플루오로페닐)부틸]-4-플루오로벤젠 및 2-메틸-N-[4-메틸-3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 AI 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 505.0(M + H) <sup>+</sup>

## 실시예 276

**N-(2-{1-[4,4-비스(4-플루오로페닐)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-[4-클로로-1-(4-플루오로페닐)부틸]-4-플루오로벤젠 및 2-메틸-N-[2-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 AI 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 490.9(M + H) <sup>+</sup>

**N-[2-브로모-4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-메틸프로판아미드:** 2-메틸프로판오일 클로라이드 및 2-브로모-4-(트리플루오로메톡시)아닐린을 사용하여, 절차 Q1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 325.9(M + H) <sup>+</sup>

**TERT-부틸 4-[2-(이소부틸아미노)-5-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트:** N-[2-브로모-4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-메틸프로판아미드 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트를 사용하여, 절차 W 및 반응식 AF 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 329.0(M - 100) <sup>+</sup>

**2-메틸-N-[2-(4-피페리디닐)-4-(트리플루오로메톡시)페닐]프로판아미드:** tert-부틸 4-[2-(이소부틸아미노)-5-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트를 상대적으로 사용하여, 절차 X 및 Y, 반응식 AG 및 AH 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 330.9(M + H) <sup>+</sup>

## 실시예 277

**N-[2-{1-[4,4-비스(4-플루오로페닐)부틸]-4-피페리디닐}-4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-메틸프로판아미드:** 1-[4-클로로-1-(4-플루오로페닐)부틸]-4-플루오로벤젠 및 2-메틸-N-[2-(4-피페리디닐)-4-(트리플루오로메톡시)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 AI 에 의해서 제조됨: ESMS m/e: 574.8(M + H) <sup>+</sup>

**N-{3-[1-(4-히드록시부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드:** 4-클로로-1-부타놀 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 319.3(M + H) <sup>+</sup>

**N-{3-[1-(5-히드록시펜틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드:** 5-클로로-1-펜타놀 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 333.3(M + H) <sup>+</sup>

**N-{3-[1-(6-히드록시헥실)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드:** 6-클로로-1-헥사놀 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 347.3(M + H) <sup>+</sup>

**N-{3-[1-(3-히드록시프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드:** 3-클로로-1-프로판올 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 방정식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 305.3(M + H) <sup>+</sup>

**N-(3-{1-[(2S)-2-히드록시-2-페닐에틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** (1S)-2-클로로-1-페닐에탄올 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 367.2(M + H) <sup>+</sup>

**N-(3-{1-[(2R)-2-히드록시-2-페닐에틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** (1R)-2-클로로-1-페닐에탄올 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 367.2(M + H) <sup>+</sup>

**N-(3-{1-[(2S)-3-히드록시-2-메틸프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** (2R)-3-클로로-2-메틸-1-프로판올 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 319.2(M + H) <sup>+</sup>

**N-(3-{1-[(2R)-3-히드록시-2-메틸프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** (2S)-3-클로로-2-메틸-1-프로판올 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 319.2(M + H) <sup>+</sup>

## 실시예 278

**N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복사미드:** (1R)-3-클로로-1-페닐-1-프로판올 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복사미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 379.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 279

**N-{3-[1-(4-히드록시-4-페닐부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드:** 절차 L 및 반응식 AN 에 의해 제조되고, 단계 1 은 2-메틸-N-{3-[1-(4-옥소-4-페닐부틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드를 사용함: C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+0.08CHCl<sub>3</sub> 에 대한 분석된 계산치: C, 74-5; H, 8.50; N, 6.93. 관측치: C, 74-5; H, 8.63; N, 6.81; ESMS m/e: 395.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 280

**N-{3-[1-(5-히드록시-5-페닐펜틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드:** 절차 L 및 반응식 AN 에 의해 제조되고, 단계 1 은 2-메틸-N-{3-[1-(5-옥소-5-페닐펜틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드를 사용함: C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+0.25CHCl<sub>3</sub> 에 대한 분석된 계산치: C, 71-9; H, 8.33; N, 6.00. 관측치: C, 71-3; H, 8.96; N, 6.86; ESMS m/e: 409.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 281

**N-{3-[1-(6-히드록시-6-페닐헥실)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드:** 절차 L 및 반응식 AN 에 의해 제조되고, 단계 1 은 2-메틸-N-{3-[1-(6-옥소-6-페닐헥실)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드를 사용함: C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+0.1CHCl<sub>3</sub> 에 대한 분석된 계산치: C, 75.5; H, 8.93; N, 6.50. 관측치: C, 75.3; H, 8.52; N, 6.00; ESMS m/e: 423.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 282

**N-{3-[1-(7-히드록시-7-페닐헵틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드:** 절차 L 및 반응식 AN 에 의해 제조되고, 단계 1 은 2-메틸-N-{3[1-(7-옥소-7-페닐헵틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드를 사용함: C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+0.1CHCl<sub>3</sub> 에 대한 분석된 계산치: C, 75.8; H, 9.10; N, 6.29. 관측치: C, 75.1; H, 9.24; N, 6.51; ESMS m/e: 437.1(M + H)<sup>+</sup>

실시예 283

**N-(3-{1-[4-(4-플루오로페닐)-4-히드록시부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 절차 L 및 반응식 AN 에 의해 제조되고, 단계 1 은 N-(3-{1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용함: ESMS m/e: 413.1(M + H)<sup>+</sup>

실시예 284

**4-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐부틸3-(2,6-디클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르복실레이트:** N-{3-[1-(4-히드록시-4-페닐부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3-(2,6-디클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 C2 (TEA) 에 의하여 제조됨: <sup>1</sup>HNM R(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56(m, 1H), 7.47(m, 2H), 7.44-7.39(m, 3H), 7.25(m, 2H), 7.09(s, 1H), 7.03(m, 2H), 6.95(m, 1H), 6.83(m, 1H), 5.75(t, 1H, J = 7.1 Hz), 3.03(t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.93(m, 2H), 2.78(s, 3H), 2.48(m, 3H), 2.25(m, 2H), 1-48(m, 3H), 1-77(m, 2H), 1-54(m, 2H), 1-25(d, 6H, J = 7.3 Hz); ESMS m/e: 647.7(M + H)<sup>+</sup>

실시예 285

**4-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐부틸(4-플루오로페닐)아세테이트:** N-{3-[1-(4-히드록시-4-페닐부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 (4-플루오로페닐)아세틸 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 C2 (TEA) 에 의하여 제조됨: <sup>1</sup>HNM R(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45(s, 1H), 7.34-7.19(m, 8H), 7.11(m, 1H), 6.98(m, 3H), 5.75(t, 1H, J = 6.8 Hz), 3.61(s, 2H), 2.92(d, 2H, J = 8.1 Hz), 2.48(m, 2H), 2.31(m, 2H), 1.99-1.84(m, 4H), 1.84-1.67(m, 5H), 1.55-1.35(m, 2H), 1.25(d, 6H, J = 6.9 Hz); ESMS m/e: 531.1(M + H)<sup>+</sup>

실시예 286

**3-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필(4-플루오로페닐)아세테이트:** N-{3-[1-(3-히드록시프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 (4-플루오로페닐)아세틸 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 C2 (TEA) 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 441.3(M + H)<sup>+</sup>

실시예 287

**3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필 3-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르복실레이트:** N-{3-[1-(3-히드록시프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 이용하여, 절차 Q1 및 반응식 C2 (TEA) 에 의하여 제조됨: E SMS m/e: 542.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 288

**3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필 3-(2,6-디클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르복실레이트:** N-{3-[1-(3-히드록시프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3-(2,6-디클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 C2 (TEA) 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 558.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 289

**3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필 3-(2-클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르복실레이트:** N-{3-[1-(3-히드록시프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3-(2-클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 C2 (TEA) 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 524.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 290

**(1S)-3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필 3-(2,6-디클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르복실레이트:** N-(3-{1-[(3S)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 3-(2,6-디클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 C2 (TEA) 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 633.6(M + H) <sup>+</sup>

실시예 291

**4-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}부틸 3-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르복실레이트:** N-(3-{1-(4-히드록시부틸)-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 3-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 C2 (TEA) 에 의하여 제조됨: C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>+CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 에 대한 분석된 계산치: C, 63.3; H, 6.23; N, 7.33. 관측치: C, 63.0; H, 6.39; N, 7.03; ES MS m/e: 556.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 292

**4-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}부틸 3-(2-클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르복실레이트:** N-{3-[1-(4-히드록시부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3-(2-클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 C2 (TEA) 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 538.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 293

**3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필 5-메틸-3-페닐-4-이속사졸카르복실레이트:** N-{3-[1-(3-히드록시프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 5-메틸-3-페닐-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 C2 (TEA) 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 490.3(M + H) <sup>+</sup>

실시예 294

**4-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}부틸 3-(2,6-디클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르복실레이트:** N-{3-[1-(4-히드록시부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3-(2,6-디클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 C2 (TEA) 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 572.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 295

**4-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐부틸 3-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르복실레이트:** N-{3-[1-(4-히드록시-4-페닐부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3-(2-클로

로-6-플루오로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 C2 (TEA) 에 의하여 제조됨: C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>+0.54CHCl<sub>3</sub> 에 대한 분석된 계산치: C, 63.0; H, 5.72; N, 6.03. 관측치: C, 63.0; H, 5.54; N, 6.05; ESMS m/e: 632.2(M + H)<sup>+</sup>

실시에 296

**4-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}부틸 5-메틸-3-페닐-4-이속사졸카르복실레이트:** N-{3-[1-(4-히드록시부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 5-메틸-3-페닐-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 C2 (TEA) 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 504.3(M + H)<sup>+</sup>

실시에 297

**6-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}헥실 3-(2,6-디클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르복실레이트:** N-{3-[1-(6-히드록시헥실)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3-(2,6-디클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 C2 (TEA) 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 600.0(M + H)<sup>+</sup>

실시에 298

**6-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}헥실 5-메틸-3-페닐-4-이속사졸카르복실레이트:** N-{3-[1-(6-히드록시헥실)-4-피페리디닐]페닐}메틸프로판아미드 및 5-메틸 페닐 이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 C2 (TEA) 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 532.1(M + H)<sup>+</sup>

실시에 299

**4-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}부틸 (4-플루오로페닐)아세테이트:** N-{3-[1-(4-히드록시부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 (4-플루오로페닐)아세틸 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 C2 (TEA) 에 의하여 제조됨: ESMS M/e: 455.3(M + H)<sup>+</sup>

실시에 300

**4-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐부틸 3-(2-클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르복실레이트:** N-{3-[1-(4-히드록시-4-페닐부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3-(2-클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 C2 (TEA) 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 614.2(M + H)<sup>+</sup>

실시에 301

**4-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐부틸 5-메틸-3-페닐-4-이속사졸카르복실레이트:** N-{3-[1-(4-히드록시-4-페닐부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 5-메틸-3-페닐-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 C2 (TEA) 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 580.0(M + H)<sup>+</sup>

실시에 302

**(1S)-3-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필 (4-플루오로페닐)아세테이트:** N-(3-{1-[(3S)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 (4-플루오로페닐)아세틸 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 C2 (TEA) 에 의하여 제조됨: C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+0.07CHCl<sub>3</sub> 에 대한 분석된 계산치: C, 73.4; H, 7.12; N, 5.35. 관측치: C, 73.4; H, 6.96; N, 5.14; ESMS m/e: 517.1(M + H)<sup>+</sup>

실시에 303

**N-((1S)-3-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)벤조아미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 벤조일 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+0.55CHCl<sub>3</sub> 에 대한 분석된 계산치: C, 69.0; H, 6.89; N, 7.65. 관측치: C, 69.7; H, 6.73; N, 6.03; ESMS m/e: 484.4(M + H)<sup>+</sup>

실시에 304



**N-[3-(1-{(3S)-3-[(디페닐아세틸)아미노]-3-페닐프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 디페닐아세틸 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 574.3(M + H) <sup>+</sup>

실시에 305

**3-클로로-N-((1S)-3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)벤즈아미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 3-클로로벤조일 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 518.3(M + H) <sup>+</sup>

실시에 306

**3,5-디클로로-N-((1S)-3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)벤즈아미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 3,5-디클로로벤조일 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 552.3(M + H) <sup>+</sup>

실시에 307

**2-(에틸솔파닐)-N-((1S)-3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)니코틴아미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 2-(에틸솔파닐)니코티노일 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 545.3(M + H) <sup>+</sup>

실시에 308

**N-((1S)-3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)[1,1'-비페닐]-4-카르복스아미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 [1,1'-비페닐]-4-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 560.3(M + H) <sup>+</sup>

실시에 309

**N-((1S)-3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)-2-피리딘카르복스아미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 2-피리딘카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 484.6(M + H) <sup>+</sup>

실시에 310

**N-((1S)-3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)-2-메톡시벤즈아미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 2-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS M/e: 514.1(M + H) <sup>+</sup>

실시에 311

**N-((1S)-3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)-1-나프타미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2메틸프로판아미드 및 1-나프토일 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 533.7(M + H) <sup>+</sup>

실시에 312

**2,4-디플루오로-N-((1S)-3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)벤즈아미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 2,4-디플루오로벤조일 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 520.2(M + H) <sup>+</sup>

실시에 313

**3-(2-클로로-6-플루오로페닐)-N-((1S)-3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)-5-메틸-4-이속사졸카르복스아미드:** N-(3-(1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 3-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 617.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 314

**3-클로로-N-((1S)-3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)-2-티오펜카르복사미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 3-클로로-2-티오펜카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 524.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 315

**N-((1S)-3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)-2-페녹시니코틴아미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 2-페녹시니코티노일 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 577.3(M + H)<sup>+</sup>

실시예 316

**1-(4-클로로페닐)-N-((1S)-3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)-3-프로필-1H-피라졸-4-카르복사미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(4-클로로페닐)-3-프로필-1H-피라졸-4-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 626.3(M + H)<sup>+</sup>

실시예 317

**4-클로로-N-((1S)-3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)-1,3-디메틸-1H-피라졸로[3,4-B]피리딘-5-카르복사미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-클로로-1,3-디 메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 587.3(M + H)<sup>+</sup>

실시예 318

**5-(3,5-디클로로페녹시)-N-((1S)-3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)-1H-피롤-2-카르복사미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 5-(3,5-디클로로페녹시)-1H-피롤-2-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 634.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 319

**N-((1S)-3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)니쿠코틴아미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 니코티노일 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 485.3(M + H)<sup>+</sup>

실시예 320

**3,4-디플루오로-N-((1S)-3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)벤즈아미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 3,4-디플루오로벤조일 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 520.3(M + H)<sup>+</sup>

실시예 321

**N-((1S)-3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)-1-페닐-3-프로필-1H-피라졸-4-카르복사미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-페닐-3-프로필-1H-피라졸-4-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 592.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 322

**4-(디메틸아미노)-N-((1S)-3-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)벤즈아미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-(디메틸아미노)벤조일 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 527.3(M + H)<sup>+</sup>

실시예 323

**N-((1S)-3-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)-2-티오펜카르복사아미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 2-티오펜카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 490.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 324

**N-((1S)-3-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)-5-니트로-2-푸르아미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 5-니트로-2-푸로일 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 519.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 325

**N-(3-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-5-메틸-3-페닐-4-이속사졸카르복사아미드:** N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 5-메틸-3-페닐-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 489.1(M + H)<sup>+</sup>

실시예 326

**N-((1S)-3-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)-2-푸르아미드:** N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 2-푸로일 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 474-2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 327

**N-((1S)-3-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)-1-(4-니트로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사아미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(4-니트로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 663.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 328

**3-(2-클로로-6-플루오로페닐)-N-(3-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-5-메틸-4-이속사졸카르복사아미드:** N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 541.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 329

**N-[3-(1-{3-[(디페닐아세틸)아미노]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:** N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 디페닐아세틸 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51(s, 1H), 7.33-7.21(m, 13H), 6.94(m, 2H), 4.88(s, 1H), 3.39(t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.93(d, 2H, J = 11-3 Hz), 2.52-2.36(m, 4H), 1-97(t, 2H, J = 11-3 Hz), 1.83-1.58(m, 6H), 1.24(d, 6H, J = 7.6 Hz); C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+HC1+0.19CHCl<sub>3</sub> 에 대한 분석된 계산치: C, 69.44; H, 7.27; N, 7.55. 관측치: C, 69.44; H, 7.43; N, 7.43; ESMS m/e: 498.4(M + H)<sup>+</sup>

실시예 330

**N-(3-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-1-벤조티오펜-3-카르복사아미드:** N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 1-벤조티오펜-3-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 464.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 331

**3-(2-클로로페닐)-N-(3-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-5-메틸-4-이속사졸카르복사아미드:** N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3-(2-클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 523.1(M + H)<sup>+</sup>

실시에 332

**3-(2,6-디클로로페닐)-N-(3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-5-메틸-4-이속사졸카르복스아미드:** N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3-(2,6-디클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여, 절차 Q1 및 반응식 AC 에 의해 제조됨:  $^1\text{H NMR}(400\text{ MHz, CDCl}_3)$   $\delta$  7.50(d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.48(s, 1H), 7.4(m, 1H), 7.39(s, 1H), 7.37(m, 2H), 7.24(t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.92(d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.06(s, 1H), 3.31(q, 2H, J = 6.4 Hz), 2.94(d, 2H, J = 10.8 Hz), 2.79(s, 3H), 2.53(q, 1H, J = 6.1), 2.47(tt, 1H, J = 4.2, 11-4 Hz), 2.29(t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.99(t, 2H, J = 11.4 Hz), 1.81(m, 2H), 1.69(dt, 2H, J = 2.4, 11.6), 1-59(q, 2H, J = 6.6 Hz), 1.24(d, 6H, J = 6.5 Hz); ESMS m/e: 557.0(M + H)<sup>+</sup>

**1-[3-(3-클로로프로폭시)페닐]에타논:** 1-(3-히드록시페닐)에타논 및 1-브로모-3-클로로프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-(3-클로로프로폭시)-2-플루오로벤젠:** 2-플루오로페놀 및 1-브로모-3-클로로프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-클로로-3-(3-클로로프로폭시)벤젠:** 3-클로로페놀 및 1-브로모-3-클로로프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-클로로-4-(3-클로로프로폭시)벤젠:** 4-클로로페놀 및 1-브로모-3-클로로프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-(3-클로로프로폭시)-3-플루오로벤젠:** 3-플루오로페놀 및 1-브로모-3-클로로프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-(3-클로로프로폭시)-4-플루오로벤젠:** 4-플루오로페놀 및 1-브로모-3-클로로프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-클로로-2-(3-클로로프로폭시)벤젠:** 2-클로로페놀 및 1-브로모-3-클로로프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**4-(3-클로로프로폭시)-1,2-디메틸벤젠:** 3,4-디메틸페놀 및 1-브로모-3-클로로프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-브로모-2-(3-클로로프로폭시)벤젠:** 2-브로모페놀 및 1-브로모-3-클로로프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)벤젠:** 3-브로모페놀 및 1-브로모-3-클로로프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-브로모-4-(3-클로로프로폭시)벤젠:** 4-브로모페놀 및 1-브로모-3-클로로프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-(3-클로로프로폭시)-4-메틸벤젠:** p-크레졸 및 1-브로모-3-클로로프로판을 사용하여, 절차 U 및 -반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**4-브로모페닐 (2R)-3-클로로-2-메틸프로필 에테르:** 4-브로모페놀 및 (2S)-1-브로모-3-클로로-2-메틸프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-[(2R)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}-2,4,5-트리플루오로벤젠:** 2,4,5-트리플루오로페놀 및 (2S)-1-브로모-3-클로로-2-메틸프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-클로로-3-[(2R)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}벤젠:** 3-클로로페놀 및 (2S)-1-브로모-3-클로로-2-메틸프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-[(2R)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}-4-플루오로벤젠:** 4-플루오로페놀 및 (2S)-1-브로모-3-클로로-2-메틸프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-[(2R)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}-3-플루오로벤젠:** 3-플루오로페놀 및 (2S)-1-브로모-3-클로로-2-메틸프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-클로로-2-[(2R)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}벤젠:** 2-클로로페놀 및 (2S)-1-브로모-3-클로로-2-메틸프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-[(2R)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}-2-플루오로벤젠:** 2-플루오로페놀 및 (2S)-1-브로모-3-클로로-2-메틸프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-클로로-4-[(2R)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}벤젠:** 4-클로로페놀 및 (2S)-1-브로모-3-클로로-2-메틸프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**3-브로모페닐 (2R)-3-클로로-2-메틸프로필 에테르:** 3-브로모페놀 및 (2S)-1-브로모-3-클로로-2-메틸프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**2-브로모페닐(2R)-3-클로로-2-메틸프로필 에테르:** 2-브로모페놀 및 (2S)-1-브로모-3-클로로-2-메틸프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-[(2S)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}-3-플루오로벤젠:** 3-플루오로페놀 및 (2R)-1-브로모-3-클로로-2-메틸프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-[(2S)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}-4-플루오로벤젠:** 4-플루오로페놀 및 (2R)-1-브로모-3-클로로-2-메틸프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-[(2S)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}-2-플루오로벤젠:** 2-플루오로페놀 및 (2R)-1-브로모-3-클로로-2-메틸프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-클로로-2-[(2S)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}벤젠:** 2-클로로페놀 및 (2R)-1-브로모-3-클로로-2-메틸프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-클로로-4-[(2S)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}벤젠:** 4-클로로페놀 및 (2R)-1-브로모-3-클로로-2-메틸프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**4-브로모페닐(2S)-3-클로로-2-메틸프로필 에테르:** 4-브로모페놀 및 (2R)-1-브로모-3-클로로-2-메틸프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**3-브로모페닐(2S)-3-클로로-2-메틸프로필 에테르:** 3-브로모페놀 및 (2R)-1-브로모-3-클로로-2-메틸프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**2-브로모페닐(2S)-3-클로로-2-메틸프로필 에테르:** 2-브로모페놀 및 (2R)-1-브로모-3-클로로-2-메틸프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-클로로-3-[(2S)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}벤젠:** 3-클로로페놀 및 (2R)-1-브로모-3-클로로-2-메틸프로판을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-[3-(4-클로로부톡시)페닐]에타논:** 1-(3-히드록시페닐)에타논 및 1-브로모-4-클로로부탄을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-[3-(4-클로로부톡시)페닐]에타논:** 1-(3-히드록시페닐)에타논 및 1-브로모-4-클로로부탄을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-(4-클로로부톡시)-3-메톡시벤젠:** 3-메톡시페놀 및 1-브로모-4-클로로부탄을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-(4-클로로부톡시)-4-메톡시벤젠:** 4-메톡시페놀 및 1-브로모-4-클로로부탄을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-(4-클로로부톡시)-2-메톡시벤젠:** 2-메톡시페놀 및 1-브로모-4-클로로부탄을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**4-(4-클로로부톡시)-1,2-디메틸벤젠:** 3,4-디메틸페놀 및 1-브로모-4-클로로부탄을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-{3-[(5-클로로펜틸)옥시]페닐}에타논:** 1-(3-히드록시페닐)에타논 및 1-브로모-5-클로로펜탄을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-{3-[(5-클로로펜틸)옥시]페닐}에타논 :** 1-(3-히드록시페닐)에타논 및 1-브로모-5-클로로펜탄을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-{3-[(6-클로로헥실)옥시]페닐}에타논:** 1-(3-히드록시페닐)에타논 및 1-브로모-6-클로로헥산을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

**1-{3-[(6-클로로헥실)옥시]페닐}에타논:** 1-(3-히드록시페닐)에타논 및 1-브로모-6-클로로헥산을 사용하여, 절차 U 및 반응식 AK 에 의하여 제조됨.

실시에 333

**N-(3-{1-[(2S)-2-(3-아세틸페녹시)-2-페닐에틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-(3-히드록시페닐)에타논 및 N-(3-{1-[(2R)-2-히드록시-2-페닐에틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여, 절차 B 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 485.0(M + H)<sup>+</sup>

실시에 334

**N-(3-{1-[(2S)-2-(2-아세틸페녹시)-2-페닐에틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-(2-히드록시페닐)에타논 및 N-(3-{1-[(2R)-2-히드록시-2-페닐에틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여, 절차 B 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 485.2(M + H)<sup>+</sup>

실시에 335

**N-(3-{1-[(2S)-2-(3-클로로페녹시)-2-페닐에틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 3-클로로페놀 및 N-(3-{1-[(2R)-2-히드록시-2-페닐에틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여, 절차 B 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 477.1(M + H)<sup>+</sup>

실시에 336

**N-(3-{1-[(2S)-2-(3,4-디메톡시페녹시)-2-페닐에틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 3,4-디메톡시페놀 및 N-(3-{1-[(2R)-2-히드록시-2-페닐에틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여, 절차 B 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 503.2(M + H)<sup>+</sup>

실시에 337

**N-(3-{1-[(2R)-2-(4-플루오로페녹시)-2-페닐에틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 4-플루오로페놀 및 N-(3-{1-[(2S)-2-히드록시-2-페닐에틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여, 절차 B 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 461.2(M + H)<sup>+</sup>

실시에 338

**N-(3-{1-[(2R)-2-(3-메톡시페녹시)-2-페닐에틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 3-메톡시페놀 및 N-(3-{1-[(2S)-2-히드록시-2-페닐에틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여, 절차 B 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 472.9(M + H)<sup>+</sup>

실시에 339

**N-(3-{1-[(2R)-2-(3-클로로페녹시)-2-페닐에틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 3-클로로페놀 및 N-(3-{1-[(2S)-2-히드록시-2-페닐에틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여, 절차 B 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 477.1(M + H)<sup>+</sup>

1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 478.5(M + H) <sup>+</sup>

**N-{3-[1-(3,3-디메톡시프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드:** 3- 브로모-1,1-디메톡시프로판 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 349.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 340

**N-(3-{1-[(3S)-3-(3-아세틸페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복스아미드:** 1-(3-히드록시페닐)에탄논 및 N-(3-{1-[(3R)-3-히드록시-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복스아미드를 사용하여, 절차 B 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 497.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 341

**N-(3-{1-[3-(3-아세틸페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-[3-(3-클로로프로폭시)페닐]에탄논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 423.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 342

**N-(3-{1-[3-(3-아세틸페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 1-[3-(3-클로로프로폭시)페닐]에탄논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 421.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 343

**N-(3-{1-[3-(2-플루오로페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-(3-클로로프로폭시)-2-플루오로벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 399.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 344

**N-(3-{1-[3-(3-클로로페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-클로로-3-(3-클로로프로폭시)벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 415.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 345

**N-(3-{1-[3-(4-클로로페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-클로로-4-(3-클로로프로폭시)벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71(dd, 1H, J = 3.2, 5.7 Hz), 7.53(dd, 1H, J = 3.2, 5.7 Hz), 7.50(m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.24-7.20(m, 2H), 6.94(d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.85-6.82(m, 2H), 4.00(t, 2H, J = 6.1 Hz), 3.07(d, 2H, J = 10.9 Hz), 2.55(m, 3H), 2.50(sept, 1H, J = 6.2 Hz), 2.08(dt, 2H, J = 3.1, 10.9 Hz), 2.00(m, 2H), 1.83(m, 3H), 1.69(qt, 1H, J = 6.2 Hz), 1.24(d, 6H, J = 6.8 Hz); C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + HCl 에 대한 분 석된 계산치: C, 63.8; H, 7.09; N, 6.21. 관측치: C, 63.3; H, 7.04; N, 6.27; ESMS m/e: 415.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 346

**N-(3-{1-[3-(3-플루오로페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-(3-클로로프로폭시)-3-플루오로벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 399.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 347

**N-(3-{1-[3-(4-플루오로페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-(3-클로로프로폭시)-4-플루오로벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 399.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 348

**N-(3-{1-[3-(2-클로로페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-클로로-2-(3-클로로프로폭시)벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ES MS m/e: 415.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 349

**N-(3-{1-[3-(3,4-디메틸페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 4-(3-클로로프로폭시)-1,2-디메틸벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 409.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 350

**N-(3-{1-[3-(2-브로모페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-브로모-2-(3-클로로프로폭시)벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53(dd, 1H, J = 1.6, 7.9 Hz), 7.48(s, 1H), 7.32(m, 1H), 7.28-7.22(m, 3H), 7.17(s, 1H), 6.98(d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.93(dd, 1H, J = 1.4, 8.4 Hz), 6.82(dt, 1H, J = 7.6, 1.4 Hz), 4.11(t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.07(d, 2H, J = 11.3 Hz), 2.61(t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.50(m, 3H), 2.07(m, 1H), 1.8-1.75(m, 5H), 1.25(d, 6H, J = 6.7 Hz); C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.HCl+0.2 CHCl<sub>3</sub> 에 대한 분석된 계산치: C, 55.9; H, 6.24; N, 5.39. 관측치: C, 55.8; H, 6.23; N, 5.47; ESMS m/e: 459.1(M + H)<sup>+</sup>

실시예 351

**N-(3-{1-[3-(3-브로모페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ES MS m/e: 459.1(M + H)<sup>+</sup>

실시예 352

**N-(3-{1-[3-(4-브로모페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-브로모-4-(3-클로로프로폭시)벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51(s, 1H), 7.37(d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.26(m, 3H), 6.97(d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.79(d, 2H, J = 7.7 Hz), 4.01(t, 2H, J = 5.6 Hz), 3.08(d, 2H, J = 9.4 Hz), 2.53(m, 4H), 2.05(m, 4H), 1.84(m, 4H), 1.24(d, 6H, J = 5.9 Hz); C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.HCl + 0.34CHCl<sub>3</sub> 에 대한 분석된 계산치: C, 54.5; H, 6.08; N, 5.22. 관측치: C, 54.5; H, 6.22; N, 5.22; ESMS m/e: 459.1(M + H)<sup>+</sup>

실시예 353

**N-(3-{1-[(3R)-3-(3,4-디메톡시페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-N,2-디메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[(3R)-3-(3,4-디메톡시페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 메틸 요오디드를 사용하여, 절차 T 및 반응식 AD 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 531.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 354

**N-(3-{1-[(3R)-3-(3-아세틸페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-N,2-디메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[(3R)-3-(3-아세틸페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 메틸 요오디드를 사용하여, 절차 T 및 반응식 AD 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 513.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 355

**N-(3-{1-[(3S)-3-(3-아세틸페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-N,2-디메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[(3S)-3-(3-아세틸페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 메틸 요오디드를 사용하여, 절차 T 및 반응식 AD 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 513.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 356



**N-(3-{1-[(2S)-3-(4-브로모페녹시)-2-메틸프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 4-브로모페닐 (2R)-3-클로로-2-메틸프로필 에테르 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 473.0(M + H) <sup>+</sup>

실시에 357

**2-메틸-N-(3-{1-[(2S)-2-메틸-3-(2,4,5-트리플루오로페녹시)프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 1-{[(2R)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}-2,4,5-트리플루오로벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 449.2(M + H) <sup>+</sup>

실시에 358

**N-(3-{1-[(2S)-3-(3-클로로페녹시)-2-메틸프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-클로로-3-{[(2R)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 429.2(M + H) <sup>+</sup>

실시에 359

**N-(3-{1-[(2S)-3-(4-플루오로페녹시)-2-메틸프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-{[(2R)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}-4-플루오로벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 413.2(M + H) <sup>+</sup>

실시에 360

**N-(3-{1-[(2S)-3-(3-플루오로페녹시)-2-메틸프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-{[(2R)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}-3-플루오로벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 413.2(M + H) <sup>+</sup>

실시에 361

**N-(3-{1-[(2S)-3-(2-클로로페녹시)-2-메틸프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-클로로-2-{[(2R)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 429.1(M + H) <sup>+</sup>

실시에 362

**N-(3-{1-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-메틸프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-{[(2R)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}-2-플루오로벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 413.2(M + H) <sup>+</sup>

실시에 363

**N-(3-{1-[(2S)-3-(4-클로로페녹시)-2-메틸프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-클로로-4-{[(2R)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 429.2(M + H) <sup>+</sup>

실시에 364

**N-(3-{1-[(2S)-3-(3-브로모페녹시)-2-메틸프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 3-브로모페닐(2R)-3-클로로-2-메틸프로필 에테르 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 474.0(M + H) <sup>+</sup>

실시에 365

**N-(3-{1-[(2S)-3-(2-브로모페녹시)-2-메틸프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 2-브로모페닐(2R)-3-클로로-2-메틸프로필 에테르 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 473.0(M + H) <sup>+</sup>

실시에 366

**N-(3-{1-[(2R)-3-(3-플루오로페녹시)-2-메틸프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-{[(2S)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}-3-플루오로벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 413.2(M + H)<sup>+</sup>

실시에 367

**N-(3-{1-[(2R)-3-(4-플루오로페녹시)-2-메틸프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-{[(2S)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}-4-플루오로벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 413.8(M + H)<sup>+</sup>

실시에 368

**N-(3-{1-[(2R)-3-(2-클로로페녹시)-2-메틸프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-클로로-2-{[(2S)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 429.1(M + H)<sup>+</sup>

실시에 369

**N-(3-{1-[(2R)-3-(4-클로로페녹시)-2-메틸프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-클로로-4-{[(2S)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 429.1(M + H)<sup>+</sup>

실시에 370

**N-(3-{1-[(2R)-3-(4-브로모페녹시)-2-메틸프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 4-브로모페닐(2S)-3-클로로-2-메틸프로필 에테르 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS M/e: 473.0(M + H)<sup>+</sup>

실시에 371

**N-(3-{1-[(2R)-3-(3-브로모페녹시)-2-메틸프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 3-브로모페닐(2S)-3-클로로-2-메틸프로필 에테르 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 473.0(M + H)<sup>+</sup>

실시에 372

**N-(3-{1-[(2R)-3-(2-브로모페녹시)-2-메틸프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 2-브로모페닐(2S)-3-클로로-2-메틸프로필 에테르 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조 됨: ESMS m/e: 473.0(M + H)<sup>+</sup>

실시에 373

**N-(3-{1-[(2R)-3-(3-클로로페녹시)-2-메틸프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-클로로-3-{[(2S)-3-클로로-2-메틸프로필]옥시}벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 429.1(M + H)<sup>+</sup>

실시에 374

**N-(3-{1-[3-(5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 2-(3-브로모프로필)-5,5-디메틸-1,3-디옥산 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 403.2(M + H)<sup>+</sup>

실시에 375

**N-(3-{1-[4-(3-아세틸페녹시)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-[3-(4-클로로부톡시)페닐]에 타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1 에 의해 제조됨: ESMS

m/e: 437.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 376

**N-(3-{1-[4-(3-메톡시페녹시)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-(4-클로로부톡시)-3-메톡시벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1에 의해 제조됨: ESMS m/e: 425.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 377

**N-(3-{1-[4-(4-메톡시페녹시)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-(4-클로로부톡시)-4-메톡시벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1에 의해 제조됨: ESMS m/e: 425.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 378

**N-(3-{1-[4-(2-메톡시페녹시)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-(4-클로로부톡시)-2-메톡시벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1에 의해 제조됨: ESMS m/e: 425.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 379

**N-(3-{1-[4-(3,4-디메틸페녹시)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 4-(4-클로로부톡시)-1,2-디메틸벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1에 의해 제조됨: ESMS m/e: 423.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 380

**N-(3-{1-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 2-(4-클로로부틸)-1,3-디옥솔란 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1에 의해 제조됨: ESMS m/e: 375.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 381

**N-(3-{1-[5-(3-아세틸페녹시)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1-{3-[(5-클로로펜틸)옥시]페닐}에탄논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1에 의해 제조됨: ESMS m/e: 451.3(M + H) <sup>+</sup>

실시예 382

**N-(3-{1-[5-(3-아세틸페녹시)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복사아미드:** 1-{3-[(5-클로로펜틸)옥시]페닐}에탄논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복사아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1에 의해 제조됨: ESMS m/e: 449.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 383

**N-(3-{1-[6-(3-아세틸페녹시)헥실]-4-피페리디닐}펜틸)-2-메틸프로판아미드:** 1-{3-[(6-클로로헥실)옥시]페닐}에탄논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1에 의해 제조됨: ESMS m/e: 465.3(M + H) <sup>+</sup>

실시예 384

**N-(3-{1-[6-(3-아세틸페녹시)헥실]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복사아미드:** 1-{3-[(6-클로로헥실)옥시]페닐}에탄논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복사아미드를 사용하여, 절차 G 및 반응식 B1에 의해 제조됨: ESMS m/e: 463.3(M + H) <sup>+</sup>

실시예 385

**N-(3-{1-[4-(4-클로로페녹시)-4-(4-클로로페닐)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 4-클로로페놀 및 N-(3-{1-[4-(4-클로로페닐)-4-히드록시부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여, 절차 B 및 반응식 AN 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 562.9(M + 23) <sup>+</sup>

실시에 386

**2-메틸-N-(3-{1-[2-(1-메틸-2-페닐-1H-인돌-3-일)에틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-N-{3-[1-(4-옥소-4-페닐부틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드 및 1-메틸-1-페닐히드라진을 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 480.3(M + H) <sup>+</sup>

실시에 387

**2-메틸-N-(3-{1-[2-(2-페닐-1H-벤조[G]인돌-3-일)에틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-N-{3-[1-(4-옥소-4-페닐부틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드 및 1-(1-나프틸)히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 516.4(M + H) <sup>+</sup>

실시에 388

**2-메틸-N-(3-{1-[3-(2-페닐-1H-벤조[G]인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-N-{3-[1-(5-옥소-5-페닐펜틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드 및 1-(1-나프틸)히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 530.2(M + H) <sup>+</sup>

실시에 389

**2-메틸-N-[3-(1-{3-[2-페닐-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(1-{3-[2-페닐-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 및 1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 564.2(M + H) <sup>+</sup>

실시에 390

**2-메틸-N-[3-(1-{4-[2-페닐-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(1-{4-[2-페닐-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 및 1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 578.2(M + H) <sup>+</sup>

실시에 391

**2-메틸-N-(3-{1-[3-(1-메틸-2-페닐-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-N-{3-[1-(5-옥소-5-페닐펜틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드 및 1-메틸-1-페닐히드라진을 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 495.3(M + H) <sup>+</sup>

실시에 392

**N-(3-{1-[4-(1,2-디페닐-1H-인돌-3-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 2-메틸-N-{3-[1-(6-옥소-6-페닐헥실)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드 및 1,1-디페닐히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 570.3(M + H) <sup>+</sup>

실시에 393

**2-메틸-N-[3-(1-{5-[2-페닐-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(1-{5-[2-페닐-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 및 1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 592.3(M + H) <sup>+</sup>

실시에 394

**N-(3-{1-[5-(1,2-디페닐-1H-인돌-3-일)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 2-메틸-N-{3-[1-(7-옥소-7-페닐헥틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드 및 1,1-디페닐히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 584.3(M + H) <sup>+</sup>

실시에 395

**2-메틸-N-(3-{1-[5-(1-메틸-2-페닐-1H-인돌-3-일)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-N-{3-[1-(7-옥소-7-페닐헵틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드 및 1-메틸-1-페닐히드라진을 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 522.3(M + H) <sup>+</sup>

실시에 396

**2-메틸-N-(3-{1-[4-(2-페닐-1H-벤조[G]인돌-3-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-N-{3-[1-(6-옥소-6-페닐헵틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드 및 1-(1-나프틸)히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 544.3(M + H) <sup>+</sup>

실시에 397

**2-메틸-N-(3-{1-[4-(1-메틸-2-페닐-1H-인돌-3-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-N-{3-[1-(6-옥소-6-페닐헵틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드 및 1-메틸-1-페닐히드라진을 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 508.3(M.+ H) <sup>+</sup>

실시에 398

**2-메틸-N-(3-{1-[5-(2-페닐-1H-벤조[G]인돌-3-일)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-N-{3-[1-(7-옥소-7-페닐헵틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드 및 1-(1-나프틸)히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 558.2(M + H) <sup>+</sup>.9

실시에 399

**2-메틸-N-(3-{1-[2-(5-메틸-2-페닐-1H-인돌-3-일)에틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-N-{3-[1-(4-옥소-4-페닐부틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드 및 1-(4-메틸페닐)히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 480.2(M + H) <sup>+</sup>.

실시에 400

**N-(3-{1-[2-(7-메톡시-2-페닐-1H-인돌-3-일)에틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 2-메틸-N-(3-[1-(4-옥소-4-페닐부틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드 및 1-(2-메톡시페닐)히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e : 496.2(M + H) <sup>+</sup>.

실시에 401

**2-메틸-N-(3-{1-[2-(7-메틸-2-페닐-1H-인돌-3-일)에틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-N-{3-[1-(4-옥소-4-페닐부틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드 및 1-(2-메틸페닐)히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 480.2(M + H) <sup>+</sup>.9

실시에 402

**N-(3-{1-[3-(7-메톡시-2-페닐-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 2-메틸-N-{3-[1-(5-옥소-5-페닐펜틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드 및 5-페닐펜틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드 및 1-(2-메톡시페닐)히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 510.2(M + H) <sup>+</sup>.

실시에 403

**2-메틸-N-(3-{1-[4-(7-메틸-2-페닐-1H-인돌-3-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-N-{3-[1-(6-옥소-6-페닐헵틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드 및 1-(2-메틸페닐)히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 508.3(M + H) <sup>+</sup>

실시에 404

**N-(3-{1-[2-(5-메톡시-2-페닐-1H-인돌-3-일)에틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 2-메틸-N-{3-[1-(4-옥소-4-페닐부틸)-4-피페리디닐}페닐}프로판아미드 및 1-(4-메톡시페닐)히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 496.2(M + H) <sup>+</sup>

실시에 405

**2-메틸-N-(3-{1-[3-(5-메틸-2-페닐-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-N-{3-[1-(5-옥소-5-페닐펜틸)-4-피페리디닐}페닐}프로판아미드 및 1-(4-메틸페닐)히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 494.3(M + H) <sup>+</sup>,

실시에 406

**N-(3-{1-[4-(7-메톡시-2-페닐-1H-인돌-3-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 2-메틸-N-{3-[1-(6-옥소-6-페닐헥실)-4-피페리디닐}페닐}프로판아미드 및 1-(2-메톡시페닐)히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 524.3(M + H) <sup>+</sup>

실시에 407

**2-메틸-N-(3-{1-[3-(1-페닐-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** N-(3-{1-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1,1-디페닐히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 H 및 반응식 S 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 480.2(M + H) <sup>+</sup>

실시에 408

**2-메틸-N-(3-{1-[2-(1-페닐-1H-인돌-3-일)에틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(1,3-디옥솔란-2-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1,1-디페닐히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 H 및 반응식 S 에 의해 제조됨: ESMS m/e: 466.2(M + H) <sup>+</sup>

실시에 409

**2-메틸-N-(3-{1-[2-(7-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(1,3-디옥솔란-2-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(2-메틸페닐)히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 H 및 반응식 S 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 404.2(M + H) <sup>+</sup>

실시에 410

**2-메틸-N-(3-{1-[2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(1,3-디옥솔란-2-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-메틸-1-페닐히드라진을 사용하여, 절차 H 및 반응식 S 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 404.2(M + H) <sup>+</sup>

실시에 411

**2-메틸-N-(3-{1-[2-(5-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(1,3-디옥솔란-2-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(4-메틸페닐)히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 H 및 반응식 S 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 404.2(M + H) <sup>+</sup>

실시에 412

**2-메틸-N-[3-(1-{2-[5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]에틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(1,3-디옥솔란-2-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 H 및 반응식 S 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 474.2(M + H) <sup>+</sup>

실시에 413

**N-(3-{1-[3-(1H-벤조[G]인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(1-나프틸)히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 H 및 반응식 S 에 의하여 제조됨: ESMS 454.2 m/e:(M + H) <sup>+</sup>

## 실시예 414

**2-메틸-N-(3-{1-[3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 절차 H 및 반응식 S 에 의하여 제조됨. N-(3-{1-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 (100 mg, 0.270 mmol), 1-메틸-1-페닐히드라진 (106 mg, 0.870 mmol), ZnCl<sub>2</sub> (119 mg, 0.870 mmol) 및 HOAc (1.00 mL) 의 혼합물을 80 °C 로 12 시간 동안 가열하였다. 생성된 조 혼합물을 물 (20 mL)로 묶게 하고, 수성층을 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 포화 용액(10 mL) 로 중성화시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 진공하에서 농축하였고, 잔여물은 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 내에서 3 % 의 NH<sub>3</sub> (메탄올 내 2.0 M)를 사용하는 예비 TLC 에 의해 정제하여, 목적된 생성물인 2-메틸-N-(3-{1-[3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드(20.7 mg, 18.7 %) 를 제공하였다: <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60(d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.45(s, 1H), 7.35(d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.25(m, 4H), 7.09(t, 1H, J = 7.3 Hz), 6.97(d, 1H, J = 7.3 Hz), 6.86(s, 1H), 3.75(s, 3H), 3.11(d, 2H, J = 11.6 Hz), 2.79(t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.51(m, 4H), 2.12-1.81(m, 8H), 1.25(d, 6H, J = 7.1 Hz); C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O+0.225 CHCl<sub>3</sub> 에 대하여 분석된 계산치: C, 73.57; H, 7.99; N, 9.45. 관측치: C, 73.93; H, 7.90; N, 9.23; ESMS m/e: 418.2(M + H)<sup>+</sup>

## 실시예 415

**2-메틸-N-(3-{1-[3-(5-메틸-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** N-(3-{1-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(4-메틸페닐)히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 H 및 반응식 S 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 418.2(M + H)<sup>+</sup>

## 실시예 416

**2-메틸-N-[3-(1-{3-[5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** N-(3-{1-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 H 및 반응식 S 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 488.2(M + H)<sup>+</sup>

## 실시예 417

**2-메틸-N-(3-{1-[3-(7-메틸-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** N-(3-{1-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(2-메틸페닐)히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 H 및 반응식 S 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 418.2(M + H)<sup>+</sup>

## 실시예 418

**N-(3-{1-[3-(7-메톡시-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(2-메톡시페닐)히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 H 및 반응식 S 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 434.0(M + H)<sup>+</sup>.9

## 실시예 419

**N-(3-{1-[2-(7-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(1,3-디옥솔란-2-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(2-메톡시페닐)히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 H 및 반응식 S 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 420.2(M + H)<sup>+</sup>

## 실시예 420

**N-(3-{1-[2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** N-(3-{1-[3-(1,3-디옥솔란-2-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(4-메톡시페닐)히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 H 및 반응식 S 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 420.2(M + H)<sup>+</sup>

## 실시예 421

**2-메틸-N-(3-{1-[4-(5-메틸-2-페닐-1H-인돌-3-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-N-(3-{1-[6-옥소-6-페닐헥실]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 및 1-(4-메틸페닐)히드라진 히드로클로라이드를 사용하여, 절차 E 및 반응식 M 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 508.3(M + H)<sup>+</sup>

## 실시예 422

**2-메틸-N-[4-(1-{[1-(4-메틸페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드:** 2-메틸-N-[4-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 1-(4-메틸페닐)-1H-인돌을 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 466.2(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 423

**N-[4-(1-{[1-(4-메틸페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]부탄아미드:** N-[4-(4-피페리디닐)페닐]부탄아미드 및 1-(4-메틸페닐)-1H-인돌을 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 466.2(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 424

**N-[3-(1-{[2-(2-아미노페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 2-(1H-인돌-2-일)아닐린을 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 467.2(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 425

**에틸 3-({4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐} 메틸)-1H-인돌-2-카르복실레이트:** 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 에틸 1H-인돌-2-카르복실레이트를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 448.2(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 426

**2-메틸-N-(3-{1-[(1-메틸-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 1-메틸-1H-인돌을 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 390.2(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 427

**N-(3-{1-[(5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 5-메톡시-2-메틸-1H-인돌을 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 420.2(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 428

**2-메틸-N-(3-{1-[(1-메틸-2-페닐-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 1-메틸-2-페닐-1H-인돌을 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 466.2(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 429

**2-메틸-N-(3-{1-[(5-니트로-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 5-니트로-1H-인돌을 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 421.1(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 430

**2-메틸-N-(3-{1-[(2-메틸-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 2-메틸-1H-인돌을 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 390.2(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 431

**N-(3-{1-[(4-브로모-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 4-브로모-1H-인돌을 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 455.0(M + H)<sup>+</sup>.



실시예 432

**N-[3-(1-{[2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌을 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 470.0(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 433

**N-(3-{1-[(1,2-디페닐-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 1,2-디페닐-1H-인돌을 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 528.2(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 434

**N-[3-(1-{[2-(4-클로로페닐)-1-에틸-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 2-(4-클로로페닐)-1-에틸-1H-인돌을 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 514.1(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 435

**N-(3-{1-[(5-클로로-2-메틸-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 5-클로로-2-메틸-1H-인돌을 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 424.1(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 436

**N-(3-{1-[(5-시아노-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 1H-인돌-5-카르보니트릴: ESMS m/e: 401.1(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 437

**2-메틸-N-(3-{1-[(5-메틸-2-페닐-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 5-메틸-2-페닐-1H-인돌을 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 466.2(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 438

**2-메틸-N-[3-(1-{[1-(4-니트로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 1-(4-니트로페닐)-1H-인돌을 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 497.2(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 439

**N-[3-(1-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 1-(2-플루오로페닐)-1H-인돌을 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 470.1(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 440

**N-(3-{1-[(5,6-디메톡시-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 5,6-디메톡시-1H-인돌을 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 436.2(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 441

**2-메틸-N-[3-(1-{[1-(3-메틸페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드:** 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 1-(3-메틸페닐)-1H-인돌을 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 466.2(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 442

**2-메틸-N-{3-[1-({1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-3-일} 메틸)-4-피페리디닐]페닐} 프로판아미드** : 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌을 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 520.2(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 443

**N-[3-(1-{[1-(4-메톡시페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드** : 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 5-메톡시-2-페닐-1H-인돌을 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 482.2(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 445

**2-메틸-N-(3-{1-[5-메틸-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드** : 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 5-메틸-1H-인돌을 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 390.2(M + H)<sup>+</sup>.9

실시예 446

**N-[3-(1-{[1-(2-니트로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드** : 1-(2-니트로페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 497.2(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 447

**N-[3-(1-{[1-(2-메톡시페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드** : 1-(2-메톡시페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 482.2(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 448

**2-메틸-N-{3-[1-({1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-3-일} 메틸)-4-피페리디닐]페닐} 프로판아미드** : 1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 520.2(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 449

**N-(3-{1-[5-메톡시-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐)-2-메틸프로판아미드** : 1H-인돌-5-일 메틸 에테르 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 406.2(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 450

**N-[3-(1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드** : 1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 470.2(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 451

**N-[3-(1-{[1-(3-메톡시페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드** : 1-(3-메톡시페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 482.2(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 452

**2-메틸-N-[3-(1-{[1-(2-메틸페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드** : 1-(2-메틸페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조

됨: ESMS m/e: 466.2(M + H) <sup>+</sup> .

실시에 453

**에틸 3-({4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐} 메틸)-5-메톡시-1H-인돌-2-카르복실레이트:** 에틸 5-메톡시-1H-인돌-2-카르복실레이트 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 478.2(M + H) <sup>+</sup> .

실시에 454

**N-(3-{1-[(5-플루오로-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐} 페닐)-2-메틸프로판아미드:** 5-플루오로-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 394.2(M + H) <sup>+</sup> .

**1-페닐-1H-인돌:** 1H-인돌 및 요오도벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 O 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 193.9(M + H) <sup>+</sup> .

**1-(4-클로로페닐)-1H-인돌:** 1H-인돌 및 1-클로로-4-요오도벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 O 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 227.9(M + H) <sup>+</sup> .

**1-(3-클로로페닐)-1H-인돌:** 1H-인돌 및 1-클로로-3-요오도벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 O 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 227.9(M + H) <sup>+</sup> .

**1-(2-클로로페닐)-1H-인돌:** 1H-인돌 및 1-클로로-2-요오도벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 O 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 227.9(M + H) <sup>+</sup> .

**1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌:** 1H-인돌 및 1-요오도-2-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 O 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 262.0(M + H) <sup>+</sup> .

**4-(1H-인돌-1-일)벤조니트릴:** 1H-인돌 및 4-요오도벤조니트릴을 사용하여, 절차 C 및 반응식 O 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 219.0(M + H) <sup>+</sup> .

**1-(4-니트로페닐)-1H-인돌:** 1H-인돌 및 1-요오도-4-니트로벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 O 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 238.2(M + H) <sup>+</sup> .

**1-(2-니트로페닐)-1H-인돌:** 1H-인돌 및 1-요오도-2-니트로벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 O 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 238.2(M + H) <sup>+</sup> .

실시에 455

**N-[3-(1-{[1-(4-클로로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드:** 1-(4-클로로페닐)-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 472.1(M + H) <sup>+</sup> .

실시에 456

**N-[3-(1-{[1-(3-클로로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드:** 1-(3-클로로페닐)-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 472.1(M + H) <sup>+</sup> .

실시에 457

**N-[3-(1-{[1-(2-클로로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복사미드:** 1-(2-클로로페닐)-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복사미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 484.1(M + H) <sup>+</sup> .

실시에 458

**N-[3-(1-{[1-(3-클로로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:** 1-(3-클로로페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여  
제조됨: ESMS m/e: 486.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 459

**N-[3-(1-{[1-(4-클로로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:** 1-(4-클로로페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여  
제조됨: ESMS m/e: 486.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 460

**N-[3-(1-{[1-(2-클로로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:** 1-(2-클로로페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여  
제조됨: ESMS m/e: 486.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 461

**N-[3-(1-{[1-(2-클로로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드:** 1-(2-클로로페닐)-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 472.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 462

**N-[3-(1-{[1-(4-클로로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드:** 1-(4-클로로페닐)-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 484.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 463

**N-[3-(1-{[1-(3-클로로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드:** 1-(3-클로로페닐)-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 484.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 464

**N-(3-{1-[(1-페닐-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 1-페닐-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 438.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 465

**N-(3-{1-[(1-페닐-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복스아미드:** 1-페닐-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 450.2(M + H) <sup>+</sup>

**6-클로로-1-(4-니트로페닐)-1H-인돌:** 6-클로로-1H-인돌 및 1-요오도-4-니트로벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 0 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 272.6(M + H) <sup>+</sup>

**6-클로로-1-(2,3-디클로로페닐)-1H-인돌:** 6-클로로-1H-인돌 및 1,2-디클로로-3-요오도벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 0 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 296.5(M + H) <sup>+</sup>

**6-클로로-1-(3-메틸페닐)-1H-인돌:** 6-클로로-1H-인돌 및 1-요오도-3-메틸벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 0 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 241.99(M + H) <sup>+</sup>

**6-클로로-1-(2-메틸페닐)-1H-인돌:** 6-클로로-1H-인돌 및 1-요오도-2-메틸벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 0 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 241.99(M + H) <sup>+</sup>

**2-(6-클로로-1H-인돌-1-일)페닐 메틸 에테르:** 6-클로로-1H-인돌 및 1-요오도-2-메톡시벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 0 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 257.9(M + H) <sup>+</sup>.

**6-클로로-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌:** 6-클로로-1H-인돌 및 1-요오도-3-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 0 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 295.6(M + H) <sup>+</sup>.

**6-클로로-1-(2-플루오로페닐)-1H-인돌:** 6-클로로-1H-인돌 및 1-플루오로-2-요오도벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 0 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 245.9(M + H) <sup>+</sup>.

**6-클로로-1-(3-클로로페닐)-1H-인돌:** 6-클로로-1H-인돌 및 1-클로로-3-요오도벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 0 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 261.9(M + H) <sup>+</sup>.

**6-클로로-1-(4-클로로페닐)-1H-인돌:** 6-클로로-1H-인돌 및 1-클로로-4-요오도벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 0 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 262.9(M + H) <sup>+</sup>.

**6-클로로-1-(2-클로로페닐)-1H-인돌:** 6-클로로-1H-인돌 및 1-클로로-2-요오도벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 0 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 262.9(M + H) <sup>+</sup>.

**3-(6-클로로-1H-인돌-3-일)페닐 메틸 에테르:** 6-클로로-1H-인돌 및 1-요오도-3-메톡시벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 0 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 257.9(M + H) <sup>+</sup>.

**6-클로로-1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌:** 6-클로로-1H-인돌 및 1-요오도-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 0 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 295.6(M + H) <sup>+</sup>.

**6-클로로-1-(4-메틸페닐)-1H-인돌:** 6-클로로-1H-인돌 및 1-요오도-4-메틸벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 0 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 241.9(M + H) <sup>+</sup>.

**6-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌:** 6-클로로-1H-인돌 및 1-플루오로-4-요오도벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 0 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 245.9(M + H) <sup>+</sup>.

실시예 466

**N-[3-(1-{[6-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드:** 6-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 502.1(M + H) <sup>+</sup>.

실시예 467

**N-[3-(1-{[6-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드:** 6-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 490.1(M + H) <sup>+</sup>.

실시예 468

**N-(3-{1-[(6-플루오로-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 6-플루오로-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 380.1(M + H) <sup>+</sup>.

실시예 469

**N-(3-{1-[(6-플루오로-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복스아미드:** 6-플루오로-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 392.1(M + H) <sup>+</sup>.9

실시예 470

**N-(3-{1-[(6-플루오로-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 6-플루오로-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: E

SMS m/e: 394.1(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 471

**N-[3-(1-{[6-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드**: 6-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 504.1(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 472

**N-[3-(1-{[6-클로로-1-(2-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드**: 6-클로로-1-(2-플루오로페닐)-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 490.1(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 473

**N-[3-(1-{[6-클로로-1-(2-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드**: 6-클로로-1-(2-플루오로페닐)-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 502.1(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 474

**N-[3-(1-{[6-클로로-1-(2-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드**: 6-클로로-1-(2-플루오로페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 504.1(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 475

**N-[3-(1-{[6-클로로-1-(4-클로로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드**: 6-클로로-1-(4-클로로페닐)-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 506.1(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 476

**N-[3-(1-{[6-클로로-1-(4-클로로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드**: 6-클로로-1-(4-클로로페닐)-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 518.1(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 477

**N-[3-(1-{[6-클로로-1-(4-클로로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드**: 6-클로로-1-(4-클로로페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 520.1(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 478

**N-[3-(1-{[6-클로로-1-(3-클로로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드**: 6-클로로-1-(3-클로로페닐)-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 506.1(M + H)<sup>+</sup>.

실시예 479

**N-[3-(1-{[6-클로로-1-(3-클로로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드**: 6-클로로-1-(3-클로로페닐)-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72(d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.68(s, 1H), 7.49(m, 2H), 7.44(d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.49-7.25(m, 4H), 7.21(d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.17(d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.93(d, 1H, J = 7.9 Hz), 3.79(s, 2H), 3.13(d, 2H, J = 9.4 Hz), 2.48(sept, 1H, J = 7.5 Hz), 2.16(m, 2H), 1.80(m, 4H), 1.51(s, 1H), 1.06(m, 2H), 0.806(m, 2H); C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O+HCl+1.4H<sub>2</sub>O 에 대한 분석된 계산치: C, 62.11;

H, 5.70; N, 7.24. 관측치: C, 62.19; H, 6.21; N, 7.06; ESMS m/e: 519.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 480

**N-[3-(1-{[6-클로로-1-(3-클로로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:** 6-클로로-1-(3-클로로페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 520.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 481

**N-(3-{1-[(5-플루오로-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복사아미드:** 5-플루오로-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복사아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 392.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 482

**N-[3-(1-{[6-클로로-1-(2-클로로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:** 6-클로로-1-(2-클로로페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 520.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 483

**N-[3-(1-{[6-클로로-1-(3-메톡시페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:** 3-(6-클로로-1H-인돌-1-일)페닐 메틸 에테르 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 516.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 484

**N-[3-(1-([6-클로로-1-(2-메톡시페닐)-1H-인돌-3-일]메틸)-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:** 2-(6-클로로-1H-인돌-1-일)페닐 메틸 에테르 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 516.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 485

**N-[3-(1-{[6-클로로-1-(2,3-디클로로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:** 6-클로로-1-(2,3-디클로로페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 555.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 486

**N-[3-(1-{[6-클로로-1-(4-메틸페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:** 6-클로로-1-(4-메틸페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 500.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 487

**N-{3-[1-([6-클로로-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-3-일]메틸)-4-피페리디닐]페닐]-2-메틸프로판아미드:** 6-클로로-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 554.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 488

**N-{3-[1-([6-클로로-1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-3-일]메틸)-4-피페리디닐]페닐]-2-메틸프로판아미드:** 6-클로로-1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 554.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 489

**N-[3-(1-{[6-클로로-1-(2-메틸페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:** 6-클로로-1-(2-메틸페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 500.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 490

**N-[3-(1-{[6-클로로-1-(3-메틸페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:** 6-클로로-1-(3-메틸페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 500.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 491

**N-(3-{1-[(7-클로로-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복사아미드:** 7-클로로-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복사아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 408.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 492

**N-(3-{1-[(7-클로로-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 7-클로로-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 410.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 493

**N-(3-{1-[(4-플루오로-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 4-플루오로-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 380.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 494

**N-(3-{1-[(7-클로로-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 7-클로로-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 396.1(M + H) <sup>+</sup>

실시예 495

**2-메틸-N-(3-{1-[(6-메틸-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 6-메틸-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 390.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 496

**N-[3-(1-{[6-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:** 6-(벤질옥시)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 482.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 497

**N-(3-{1-[(6-메톡시-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1H-인돌-6-일 메틸 에테르 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 406.2(M + H) <sup>+</sup>

실시예 498

**메틸 3-({4-[3-(이소부틸릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}메틸)-1H-인돌-6-카르복실레이트:** 메틸 1H-인돌-6-카르복실레이트 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 434.2(M + H) <sup>+</sup>



실시예 499

**2-메틸-N-[3-(1-{[6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드:** 6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨:  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.63(sf 2H), 7.44(d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.39(s, 2H), 7.32(d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.16(t, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 6.84(d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 4.06(s, 2H), 3.27(d, 2H,  $J = 11.6$  Hz), 2.56(sept, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 2.37(m, 3H), 1.93(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.22(d, 6H,  $J = 6.8$  Hz);  $^{25}\text{F}$   $^{28}\text{F}$   $^3\text{N}$   $^3\text{O} + 2\text{HCl} + 0.5\text{EtOAc}$  에 대한 분석된 계산치: C, 57.8; H, 6.11; N, 7.50. 관측치: C, 56.5; H, 6.46; N, 7.77; ESMS m/e: 444.2(M + H)<sup>+</sup>

**1-(2-피리디닐)-1H-인돌:** 2-요오도피리딘 및 1H-인돌을 사용하여, 절차 C 및 반응식 O 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 195.0(M + H)<sup>+</sup>

**1-(3-피리디닐)-1H-인돌:** 3-요오도피리딘 및 1H-인돌을 사용하여, 절차 C 및 반응식 O 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 195.0(M + H)<sup>+</sup>

실시예 500

**2-메틸-N-[3-(1-{[1-(3-피리디닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드:** 1-(3-피리디닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 453.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 501

**2-메틸-N-[3-(1-{[1-(2-피리디닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드:** 1-(2-피리디닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 453.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 502

**N-(3-{1-[(6-플루오로-1-페닐-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐)페닐)-2-메틸프로판아미드:** 6-플루오로-1-페닐-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 470.2(M + H)<sup>+</sup>

실시예 503

**N-(3-{1-[(6-클로로-1-페닐-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐)페닐)-2-메틸프로판아미드:** 6-클로로-1-페닐-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 486.2(M + H)<sup>+</sup>

**7-메틸-1-페닐-1H-인돌:** 7-메틸-1H-인돌 및 요오도벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 O 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 208.1(M + H)<sup>+</sup>

**메틸 1-페닐-1H-인돌-6-카르복실레이트:** 메틸 1H-인돌-6-카르복실레이트 및 요오도벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 O 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 252.0(M + H)<sup>+</sup>

**6-메틸-1-페닐-1H-인돌:** 6-메틸-1H-인돌 및 요오도벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 O 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 208.0(M + H)<sup>+</sup>

**7-클로로-1-페닐-1H-인돌:** 7-클로로-1H-인돌 및 요오도벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 O 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 228.0(M + H)<sup>+</sup>

**6-니트로-1-페닐-1H-인돌:** 6-니트로-1H-인돌 및 요오도벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 O 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 238.2(M + H)<sup>+</sup>

**6-메톡시-1-페닐-1H-인돌:** 1H-인돌-6-일 메틸 에테르 및 요오도벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 O 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 224.0(M + H)<sup>+</sup>

**벤질 1-페닐-1H-인돌-6-일 에테르:** 6-(벤질옥시)-1H-인돌 및 요오도벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 0에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 300.0(M + H)<sup>+</sup>

**1-페닐-1H-인돌-3-일 트리플루오로메틸 에테르:** 6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌 및 요오도벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 0에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 278.0(M + H)<sup>+</sup>

**7-메톡시-1-페닐-1H-인돌:** 1H-인돌-7-일 메틸 에테르 및 요오도벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 0에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 224.0(M + H)<sup>+</sup>

**1-페닐-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌:** 6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌 및 요오도벤젠을 사용하여, 절차 C 및 반응식 0에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 262.0(M + H)<sup>+</sup>

**1-(4-피리디닐)-1H-인돌:** 1H-인돌 및 4-요오도피리딘을 사용하여, 절차 C 및 반응식 0에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 195(M + H)<sup>+</sup>

실시예 504

**N-[3-(1-{[6-(벤질옥시)-1-페닐-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:** 벤질 1-페닐-1H-인돌-6-일 에테르 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 558.0(M + H)<sup>+</sup>

실시예 505

**2-메틸-N-(3-{1-[(6-메틸-1-페닐-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 6-메틸-1-페닐-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N에 의하여 제조됨: <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66(s, 1H), 7.64(d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.51(d, 1H, J = 3.9 Hz), 7.50(m, 3H), 7.4(m, 2H), 7.36-7.32(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.19(t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.04(d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.91(d, 1H, J = 7.8 Hz), 3.94(s, 2H), 3.25(d, 2H, J = 9.2 Hz), 2.52(sept, 1H, J = 6.4 Hz), 2.46(s, 3H), 2.28(dt, 2H, J = 11.8, 2.6 Hz), 1.89(dq, 2H, J = 2.9 Hz), 1.80(m, 3H), 1.22(d, 6H, J = 6.9 Hz); C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O+HCl+0.6EtOAc에 대한 분석된 계산치: C, 72.2; H, 7.41; N, 7.57. 관측치: C, 71.0; H, 7.40; N, 7.66; ESMS m/e: 466.(M + H)<sup>+</sup>

실시예 506

**메틸3-({4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}메틸)-1-페닐-1H-인돌-6-카르복실레이트:** 메틸 1-페닐-1H-인돌-6-카르복실레이트 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 510.0(M + H)<sup>+</sup>

실시예 507

**2-메틸-N-(3-{1-[(6-니트로-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 6-니트로-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 421.0(M + H)<sup>+</sup>

실시예 508

**2-메틸-N-[3-{1-[(1-페닐-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐]프로판아미드:** 1-페닐-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 520.0(M + H)<sup>+</sup>

실시예 509

**2-메틸-N-(3-{1-[(7-메틸-1-페닐-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 7-메틸-1-페닐-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 466.0(M + H)<sup>+</sup>

실시예 510

**N-(3-{1-[(7-메톡시-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 1H-인돌-7-일 메틸 에테르 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ES MS m/e: 406.0(M + H) <sup>+</sup>

실시예 511

**N-(3-{1-[(7-메톡시-1-펜일-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 7-메톡시-1-페닐-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 482.0(M + H) <sup>+</sup>

실시예 512

**N-(3-{1-[(7-클로로-1-페닐-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드:** 7-클로로-1-페닐-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 488.6(M + H) <sup>+</sup>

실시예 513

**2-메틸-N-(3-{1-[(7-니트로-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 7-니트로-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여, 절차 D 및 반응식 N 에 의하여 제조됨: ESMS m/e: 421.1(M + H) <sup>+</sup>

(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: ESMS m/e: 421.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 514

**N-(3-{1-[(7-니트로-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복사아미드:** 7-니트로-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복사아미드를 사용하여 절차 D 및 도식 N 에 의해서 제조: ESMS m/e: 419.5 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 515

**N-(3-{1-[(7-니트로-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드:** 7-니트로-1H-인돌 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 D 및 도식 N 에 의해서 제조: ESMS m/e: 407.3 (M + H) <sup>+</sup>

**7-(2-플루오로페닐)-1H-인돌:** 7-브로모-1H-인돌 및 2-플루오로페닐붕산을 사용하여 절차 I 및 도식 T 에 의해서 제조: ESMS m/e: 211.9 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 516

**N-[3-(1-{7-(2-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일}메틸)-4-피페리디닐]페닐]-2-메틸프로판아미드:** 절차 D 및 도식 N 에 의해서 제조. 1.00 mL 의 HOAc:디옥산 (1:4) 중의 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 (23.3 mg, 0.0948 mmol) 및 37 wt % 수성 포름알데히드 (11.4 mg, 0.142 mmol) 용액에 7-(2-플루오로페닐)-1H-인돌 (20.0 mg, 0.0948 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 H<sub>2</sub>O (10 mL) 로 희석시켰다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수 (10 mL) 로 세정하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시킨 후, 진공중에서 농축시켰다. 잔여물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 4 %의 NH<sub>3</sub> (메탄올중 2.0 M) 을 사용하여 실리카상에서 예비 TLC 에 의해서 정제하여 원하는 생성물 (56.1 mg, 100%) 을 산출하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H, J = 2.8, 6.3 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.53 (dt, 1H, J = 1.8, 7.6 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.38 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.27-7.21 (m, 4H), 7.17 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 3.92 (s, 2H); 3.20 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 2.51 (qt, 1H, J = 6.7 Hz), 2.42 (m, 1H), 2.25 (dt, 2H, J = 2.2, 11.6 Hz), 1.89-1.72 (m, 5H), 1.22 (d, 6H, J = 7.3 Hz); ESMS m/e: 470.1 (M + H) <sup>+</sup>

**7-(4-에틸페닐)-1H-인돌:** 7-브로모-1H-인돌 및 4-에틸페닐붕산을 사용하여 절차 I 및 도식 T 에 의해서 제조: ESMS m/e: 222.0 (M + H) <sup>+</sup>

**7-(2-나프틸)-1H-인돌:** 7-브로모-1H-인돌 및 2-나프틸붕산을 사용하여 절차 I 및 도식 T 에 의해서 제조: ESMS m/e: 244.0 (M + H) <sup>+</sup>

7-(3-클로로페닐)-1H-인돌: 7-브로모-1H-인돌 및 3-클로로페닐붕산을 사용하여 절차 I 및 도식 T 에 의해서 제조: ESMS m/e: 227.9 (M + H) <sup>+</sup>

6-(2-플루오로페닐)-1H-인돌: 6-브로모-1H-인돌 및 2-플루오로페닐붕산을 사용하여 절차 I 및 도식 T 에 의해서 제조: ESMS m/e: 211.9 (M + H) <sup>+</sup>

7-(3-니트로페닐)-1H-인돌: 7-브로모-1H-인돌 및 3-니트로페닐붕산을 사용하여 절차 I 및 도식 T 에 의해서 제조: ESMS m/e: 238.9 (M + H) <sup>+</sup>

1-[4-(1H-인돌-7-일)페닐]에타논: 7-브로모-1H-인돌 및 4-아세틸페닐붕산을 사용하여 절차 I 및 도식 T 에 의해서 제조: ESMS m/e: 235.2 (M + H) <sup>+</sup>

6-(2-메틸페닐)-1H-인돌: 6-브로모-1H-인돌 및 2-메틸페닐붕산을 사용하여 절차 I 및 도식 T 에 의해서 제조: ESMS m/e: 207.9 (M + H) <sup>+</sup>

6-(3-클로로페닐)-1H-인돌: 6-브로모-1H-인돌 및 3-클로로페닐붕산을 사용하여 절차 I 및 도식 T 에 의해서 제조: ESMS m/e: 227.9 (M + H) <sup>+</sup>

1-[4-(1H-인돌-6-일)페닐]에타논: 6-브로모-1H-인돌 및 4-아세틸페닐붕산을 사용하여 절차 I 및 도식 T 에 의해서 제조: ESMS m/e: 235.8 (M + H) <sup>+</sup>

7-(2-메틸페닐)-1H-인돌: 7-브로모-1H-인돌 및 2-메틸페닐붕산을 사용하여 절차 I 및 도식 T 에 의해서 제조: ESMS m/e: 208 (M + H) <sup>+</sup>

6-(4-에틸페닐)-1H-인돌: 6-브로모-1H-인돌 및 4-에틸페닐붕산을 사용하여 절차 I 및 도식 T 에 의해서 제조: ESMS m/e: 221.9 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 517

2-메틸-N-[3-(1-{[7-(2-나프틸)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 7-(2-나프틸)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 D 및 도식 N 에 의해서 제조: ESMS m/e: 502.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 518

N-[3-(1-{[7-(4-에틸페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: 7-(4-에틸페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 D 및 도식 N 에 의해서 제조: ESMS m/e: 480.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 519

2-메틸-N-[3-(1-{[6-(2-메틸페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 6-(2-메틸페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 D 및 도식 N 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.2 (s, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.41 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.34 (m, 2H), 7.27-7.12 (m, 5H), 6.81 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.09 (s, 2H), 3.32 (d, 2H, J = 11.4 Hz), 2.57 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 2.43 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.22 (d, 6H, J = 6.3 Hz); C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O+CHCl<sub>3</sub>+DMF 의 분석 계산치: C, 57.0; H, 6.09; N, 8.06. 실측치 C, 56.5; H, 5.94; N, 7.76; ESMS m/e: 466.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 520

N-[3-(1-{[7-(3-클로로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: 7-(3-클로로페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 D 및 도식 N 에 의해서 제조: ESMS m/e: 486.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 521

2-메틸-N-[3-(1-{[7-(3-니트로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 7-(3-니트로페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 D 및 도식 N 에 의해서 제조: E

SMS m/e: 497.0 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 522

N-[3-(1-{[7-(4-아세틸페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: 1-[4-(1H-인돌-7-일)페닐]에타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 D 및 도식 N 에 의해서 제조: ESMS m/e: 493.6 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 523

N-[3-(1-{[6-(4-에틸페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: 6-(4-에틸페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 D 및 도식 N 에 의해서 제조: ESMS m/e: 480.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 524

2-메틸-N-[3-(1-{[7-(2-메틸페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 7-(2-메틸페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 D 및 도식 N 에 의해서 제조: ESMS m/e: 466.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 525

N-[3-(1-{[6-(2-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: 6-(2-플루오로페닐)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 D 및 도식 N 에 의해서 제조: ESMS m/e: 470.2 (M + H) <sup>+</sup>

5-(4-메틸페녹시)-1H-인돌: 5-브로모-1H-인돌 및 p-크레졸을 사용하여 절차 J 및 도식 U 에 의해서 제조: ESMS m/e: 224.0 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 526

N-(3-{1-[(5-브로모-1H-인돌-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 5-브로모-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 D 및 도식 N 에 의해서 제조: ESMS M/e: 454.0 (M + H) <sup>+</sup>

1-(4-피리디닐)-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌: 6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌 및 4-요오도피리딘을 사용하여 절차 C 및 도식 O 에 의해서 제조: ESMS m/e: 262.9 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 527

2-메틸-N-[3-(1-{[5-(4-메틸페녹시)-1H-인돌-3-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 5-(4-메틸페녹시)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 D 및 도식 N 에 의해서 제조: ESMS m/e: 481.9 (M + H) <sup>+</sup>

1-(4-메틸페닐)-1H-인돌: 1H-인돌 및 1-요오도-4-메틸벤젠을 사용하여 절차 C 및 도식 O 에 의해서 제조. ESMS m/e: 208.0 (M + H) <sup>+</sup>

1-(3-메틸페닐)-1H-인돌: 1H-인돌 및 1-요오도-3-메틸벤젠을 사용하여 절차 C 및 도식 O 에 의해서 제조. ESMS m/e: 208.0 (M + H) <sup>+</sup>

1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌: 1H-인돌 및 1-요오도-3-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용하여 절차 C 및 도식 O 에 의해서 제조: ESMS m/e: 262.0 (M + H) <sup>+</sup>

1-(4-메톡시페닐)-1H-인돌: 1H-인돌 및 1-요오도-4-메톡시벤젠을 사용하여 절차 C 및 도식 O 에 의해서 제조: ESMS m/e: 224.0 (M + H) <sup>+</sup>

1-(2-메톡시페닐)-1H-인돌: 1H-인돌 및 1-요오도-2-메톡시벤젠을 사용하여 절차 C 및 도식 O 에 의해서 제조: ESMS m/e: 224.0 (M + H) <sup>+</sup>

1-(3-메톡시페닐)-1H-인돌: 1H-인돌 및 1-요오도-3-메톡시벤젠을 사용하여 절차 C 및 도식 O 에 의해서 제조: ESMS m/e: 224.0 (M + H)<sup>+</sup>

1-(2-메틸페닐)-1H-인돌: 1H-인돌 및 1-요오도-2-메틸벤젠을 사용하여 절차 C 및 도식 O 에 의해서 제조: ESMS m/e: 208.0 (M + H)<sup>+</sup>

6-플루오로-1-페닐-1H-인돌: 6-플루오로-1H-인돌 및 요오도벤젠을 사용하여 절차 C 및 도식 O 에 의해서 제조: ESMS m/e: 212.0 (M + H)<sup>+</sup>

6-클로로-1-페닐-1H-인돌: 6-클로로-1H-인돌 및 요오도벤젠을 사용하여 절차 C 및 도식 O 에 의해서 제조: ESMS m/e: 228.0 (M + H)<sup>+</sup>

7-클로로-1-페닐-1H-인돌: 7-클로로-1H-인돌 및 요오도벤젠을 사용하여 절차 C 및 도식 O 에 의해서 제조: ESMS m/e: 228.0 (M + H)<sup>+</sup>

6-(2-플루오로페닐)-1H-인돌: 6-브로모-1H-인돌 및 2-플루오로페닐붕산을 사용하여 절차 I 및 도식 T 에 의해서 제조: ESMS m/e: 211.9 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 528

2-메틸-N-{3-[1-(7-옥소-7-페닐헵틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: 7-클로로-1-페닐-1-헵타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 435.1 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 529

2-메틸-N-{3-[1-(6-옥소-6-페닐헥실)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: 6-클로로-1-페닐-1-헥사논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + 0.1CHCl<sub>3</sub> 의 분석 계산치: C, 75.3; H, 8.39; N, 6.46. 실측치 C, 75.4; H, 7.89; N, 6.18; ESMS m/e: 421.1 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 530

2-메틸-N-{3-[1-(5-옥소-5-페닐펜틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: 5-클로로-1-페닐-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 407.1 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 531

N-(3-{1-[4-(4-메톡시페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 4-클로로-1-(4-메톡시페닐)-1-부타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 409.2 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 532

N-(3-{1-[4-(4-클로로페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 4-클로로-1-(4-클로로페닐)-1-부타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 413.1 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 533

N-(3-{1-[4-(4-브로모페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 1-(4-브로모페닐)-4-클로로-1-부타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 457.1 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 534

N-(3-{1-[4-(4-TERT-부틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 1-(4-tert-부틸페닐)-4-클로로-1-부타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 435.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 535

N-(3-{1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 4-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 397.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 536

N-(3-(1-[4-옥소-4-(4-페녹시페닐)부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 4-클로로-1-(4-페녹시페닐)-1-부타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 471.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 537

N-(3-{1-[4-(4-이소프로필페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복스아미드: 4-클로로-1-(4-이소프로필페닐)-1-부타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 433.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 538

N-(3-{1-[4-(4-메톡시페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복스아미드: 4-클로로-1-(4-메톡시페닐)-1-부타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 421.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 539

N-(3-{1-[4-옥소-4-(4-페녹시페닐)부틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복스아미드: 4-클로로-1-(4-페녹시-페닐)-1-부타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 483.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 540

N-(3-{1-[4-(4-이소프로필페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 4-클로로-1-(4-이소프로필페닐)-1-부타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 421.3 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 541

N-(3-{1-[4-(4-TERT-부틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복스아미드: 1-(4-tert-부틸페닐)-4-클로로-1-부타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 447.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 542

N-(3-{1-[4-(4-메틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 4-클로로-1-(4-메틸페닐)-1-부타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 393.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 543

N-(3-{1-[4-(3,4-디메틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 4-클로로-1-(3,4-디메틸페닐)-1-부타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 407.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 544

N-(3-{1-[4-(4-브로모페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복스아미드: 1-(4-브로모페닐)-4-클로로-1-부타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1에 의해서 제조: ESMS m/e: 469.1 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 545

N-(3-{1-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1에 의해서 제조: ESMS M/e: 411.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 546

N-(3-{1-[4-(3,4-디메틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복스아미드: 4-클로로-1-(3,4-디메틸페닐)-1-부타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1에 의해서 제조: ESMS m/e: 419.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 547

N-(3-{1-[4-(4-메틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복스아미드: 4-클로로-1-(4-메틸페닐)-1-부타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1에 의해서 제조: ESMS m/e: 405.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 548

N-(3-{1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복스아미드: 4-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1에 의해서 제조: ESMS m/e: 409.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 549

N-(3-{1-[5-(3-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판 카르복스아미드: 5-클로로-1-(3-플루오로페닐)-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1에 의해서 제조: ESMS m/e: 423.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 550

N-[3-(1-{5-옥소-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 5-클로로-1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1에 의해서 제조: ESMS m/e: 461.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 551

N-(3-{1-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복스아미드: 5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1에 의해서 제조: ESMS m/e: 423.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 552

N-(3-(1-[5-(3-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 5-클로로-1-(3-니트로페닐)-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1에 의해서 제조. ESMS m/e: 438.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 553

N-(3-{1-[5-(3-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복스아미드: 5-클로로-1-(3-니트로페닐)-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1에



의해서 제조: ESMS m/e: 450.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 554

N-(3-{1-[5-(2-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 5-클로로-1-(2-플루오로페닐)-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 411.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 555

N-(3-{1-[5-(3-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 5-클로로-1-(3-플루오로페닐)-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 411.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 556

N-(3-{1-[5-(4-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 5-클로로-1-(4-니트로페닐)-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 438.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 557

N-(3-{1-[5-(4-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복사아미드: 5-클로로-1-(4-니트로페닐)-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복사아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 450.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 558

N-(3-{1-[5-(4-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복사아미드: 5-클로로-1-(4-클로로페닐)-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복사아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 439.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 559

N-[3-(1-{5-옥소-5-[2-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 5-클로로-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 461.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 560

N-[3-(1-{5-옥소-5-[2-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복사아미드: 5-클로로-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복사아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 473.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 561

N-(3-{1-[5-(4-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 5-클로로-1-(4-클로로페닐)-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: RSMS m/e: 427.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 562

N-(3-{1-[5-(3-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 5-클로로-1-(3-클로로페닐)-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 427.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 563

N-(3-{1-[5-(2-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복스아미드: 5-클로로-1-(2-플루오로페닐)-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 423.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 564

N-(3-{1-[5-(3-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복스아미드: 5-클로로-1-(3-클로로페닐)-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 439.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 565

N-[3-(1-{5-옥소-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드: 5-클로로-1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 473.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 566

N-(3-{1-[5-(2-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 5-클로로-1-(2-클로로페닐)-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 427.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 567

N-(3-{1-[5-(2-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복스아미드: 5-클로로-1-(2-클로로페닐)-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 439.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 568

N-[3-(1-{5-옥소-5-[3-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드: 5-클로로-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 473.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 569

N-(3-{1-[4-(3,4-디메틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-N,2-디메틸프로판아미드: N-(3-{1-[4-(3,4-디메틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 메틸 요오다이드를 사용하여 절차 T 및 도식 AD 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H, J = 1.8, 7.7 Hz), 7.33 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.01 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.10 (d, 1H, J = 10.6 Hz), 3.00 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 2.49 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.11 (m, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.79 (m, 4H), 1.26 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 1.02 (d, 6H, J = 7.6 Hz); ESMS m/e: 435.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 570

2-메틸-N-{3-[1-(1-메틸-4-옥소-4-페닐부틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: 4-클로로-1-페닐-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 407.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 571

N-[3-(1-{5-옥소-5-[3-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 5-클로로-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-펜타논 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 461.2 (M + H) <sup>+</sup>

3-(5-클로로펜타노일)-4-(3,4-디플루오로페닐)-1,3-옥사졸리딘-2-온: 4-(3,4-디플루오로페닐)-1,3-옥사졸리딘-2-온 및 5-클로로펜타노일 클로라이드를 사용하여 절차 AF 및 도식 H 에 의해서 제조.

3-(5-클로로펜틸)-4-(3,4-디플루오로페닐)-1,3-옥사졸리딘-2-온: 4-(3,4-디플루오로페닐)-1,3-옥사졸리딘-2-온 및 1-브로모-5-클로로펜탄을 사용하여 절차 G 및 도식 C1 에 의해서 제조.

#### 실시예 572

N-[3-(1-{5-[(4R)-4-(3,4-디플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]옥소펜틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: (4R)-3-(5-클로로펜타노일)-4-(3,4-디플루오로페닐)-1,3-옥사졸리딘-2-온 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 G 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 528.2 (M + H) +

#### 실시예 573

(4R)-4-(3,4-디플루오로페닐)-N-(3-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복사미드: 4-니트로페닐 (4R)-4-(3,4-디플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복실레이트 및 N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 AF 및 도식 H 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 7.45 (s, 2H), 7.38 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.24-7.12 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 6.97 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 5.40 (dd, 1H, J = 3.9, 8.8 Hz), 4.71 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 4.23 (dd, 1H, J = 4.4, 9.1 Hz), 3.32 (qt, 2H, J = 6.1 Hz), 2.99 (d, 2H, J = 11.0 Hz), 2.49 (qt, 2H, J = 7.0 Hz), 2.41 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 1.99 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 6H), 1.23 (d, 6H, J = 7.3 Hz); ESMS m/e: 529.1 (M + H) +

(4S)-3-(5-클로로펜틸)-4-(3,4-디플루오로페닐)-1,3-옥사졸리딘-2-온: (4S)-4-(3,4-디플루오로페닐)-1,3-옥사졸리딘-2-온 및 1-브로모-5-클로로펜탄을 사용하여 절차 G 및 도식 C1 에 의해서 제조.

#### 실시예 574

N-[3-(1-{5-[(4S)-4-(3,4-디플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: (4S)-3-(5-클로로펜타노일)-4-(3,4-디플루오로페닐)-1,3-옥사졸리딘-2-온 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 G 및 도식 B1 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.97 (d, 1H, J = 6.96 Hz), 4.76 (dd, 1H, J = 6.3, 8.3 Hz), 4.62 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 4.06 (dd, 1H, J = 6.4, 8.7 Hz), 3.46 (m, 1H), 3.0 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 2.77 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 2.50 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 2.31 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.01 (m, 4H), 1.81 (m, 4H), 1.48 (m, 4H), 1.26 (d, 6H, J = 7.3 Hz); C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + HCl + 0.25CHCl<sub>3</sub> 의 분석 계산치: C, 60.6; H, 6.65; N, 7.25. 실측치: C, 60.7; H, 6.91; N, 7.05; ESMS m/e: 514.2 (M + H) +

#### 실시예 575

N-[3-(1-{5-[(4S)-4-(3,4-디플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]-5-옥소펜틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: (4S)-3-(5-클로로펜타노일)-4-(3,4-디플루오로페닐)-1,3-옥사졸리딘-2-온 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 G 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 528.1 (M + H) +

#### 실시예 576

(4S)-4-(3,4-디플루오로페닐)-N-(3-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복사미드: 4-니트로페닐 (4S)-4-(3,4-디플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복실레이트 및 N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 AF 및 도식 H 에 의해서 제조: ESMS m/e: 529.1 (M + H) +

#### 실시예 577

(4S)-N-(3-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-2-옥소-4-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1,3-옥사졸리딘-3-카르복사미드: 4-니트로페닐 (4S)-4-(3,4-디플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복실레이트 및 N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 AF 및 도식 H 에 의해서 제조: ESMS m/e: 547.1 (M + H) +

#### 실시예 578

(4S)-4-(3,5-디플루오로페닐)-N-(3-{4-[3-(이소부틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복사미드: 4-니트로페닐 (4S)-4-(3,4-디플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-카르복실레이트

트 및 N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 AF 및 도식 H 에 의해서 제조: ESMS m/e: 529.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 579

N-(3-{1-[3-(페닐술파닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: [(3-클로로프로필)술파닐]벤젠 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 G 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 382.9 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 580

N-(3-{1-[3-(페닐술파닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복사아미드: [(3-클로로프로필)술파닐]벤젠 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복사아미드를 사용하여 절차 G 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESM S m/e: 395.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 581

2-메틸-N-(3-{1-[3-(페닐술파닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: [(3-클로로프로필)술파닐]벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 G 및 도식 B1 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.27 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7.20 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.15 (tt, 1H, J = 7.2, 1.4 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 2.97 (t, 4H, J = 7.3 Hz), 2.46 (m, 4H), 1.99 (dt, 2H, J = 11.4, 3.0 Hz), 1.84 (qt, 2H, J = 7.3 Hz), 1.77 (m, 4H), 1.21 (d, 6H, J = 6.8 Hz); ESMS m/e: 396.8 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 582

N-(3-{1-[6-(페닐술파닐)헥실]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복사아미드: [(6-클로로헥실)술파닐]벤젠 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복사아미드를 사용하여 절차 G 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 437.4 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 583

N-(3-{1-[4-(페닐술파닐)부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: [(4-클로로부틸)술파닐]벤젠 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 G 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 396.8 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 584

N-(3-{1-[4-(페닐술파닐)부틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복사아미드: [(4-클로로부틸)술파닐]벤젠 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복사아미드를 사용하여 절차 G 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 409.5 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 585

2-메틸-N-(3-{1-[4-(페닐술파닐)부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: [(4-클로로부틸)술파닐]벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 G 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 410.6 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 586

2-메틸-N-(3-{1-[5-(페닐술파닐)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: [(5-클로로펜틸)술파닐]벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 G 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 425.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 587

N-(3-{1-[5-(페닐술파닐)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복사아미드: [(5-클로로펜틸)술파닐]벤젠 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복사아미드를 사용하여 절차 G 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 423.1 (M + H) <sup>+</sup>

[(6-클로로헥실)술파닐]벤젠: 벤젠티올 및 1-브로모-6-클로로헥산을 사용하여 절차 R 및 도식 Z 에 의해서 제조.

[(4-클로로부틸)술파닐]벤젠: 벤젠티올 및 1-브로모-4-클로로부탄를 사용하여 절차 R 및 도식 Z 에 의해서 제조.

실시에 588

N-(3-{1-[6-(페닐술파닐)헥실]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: [(6-클로로헥실)술파닐]벤젠 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 G 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 425.4 (M + H)<sup>+</sup>

[(5-클로로펜틸)술파닐]벤젠: 벤젠티올 및 1-브로모-5-클로로펜탄를 사용하여 절차 R 및 도식 Z 에 의해서 제조.

[(3-클로로프로필)술파닐]벤젠: 벤젠티올 및 1-브로모-3-클로로프로판를 사용하여 절차 R 및 도식 Z 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.34 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.19 (tt, 1H, J = 1.4, 7.3 Hz), 3.67 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.08 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.06 (qt, 2H, J = 6.6 Hz).

실시에 589

N-(3-{1-[5-(페닐술파닐)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: [(5-클로로펜틸)술파닐]벤젠 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 G 및 도식 B1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 411.1 (M + H)<sup>+</sup>

3-클로로프로필 4-플루오로페닐 설파이드: 4-플루오로벤젠티올 및 1-브로모-3-클로로프로판를 사용하여 절차 R 및 도식 Z 에 의해서 제조.

1-브로모-2-[(3-클로로프로필)술파닐]벤젠: 2-브로모벤젠티올 및 1-브로모-3-클로로프로판를 사용하여 절차 R 및 도식 Z 에 의해서 제조.

3-클로로프로필 4-플루오로페닐 설파이드: 3-클로로프로필 4-플루오로페닐 설파이드 및 1 eq m-CPBA 를 사용하여 절차 S 및 도식 AA 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65-7.62 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.06 (m, 1H); ESMS m/e: 220.9 (M + H)<sup>+</sup>

3-클로로프로필 3-플루오로페닐 설파이드: 3-플루오로벤젠티올 및 1-브로모-3-클로로프로판를 사용하여 절차 R 및 도식 Z 에 의해서 제조.

3-클로로프로필 2-플루오로페닐 설파이드: 2-플루오로벤젠티올 및 1-브로모-3-클로로프로판를 사용하여 절차 R 및 도식 Z 에 의해서 제조.

1-브로모-2-[(3-클로로프로필)술파닐]벤젠: 1-브로모-2-[(3-클로로프로필)술파닐]벤젠 및 1 eq m-CPBA 를 사용하여 절차 S 및 도식 AA 에 의해서 제조: ESMS m/e: 282.8 (M + H)<sup>+</sup>

1-클로로-2-[(3-클로로프로필)술파닐]벤젠: 2-클로로벤젠티올 및 1-브로모-3-클로로프로판를 사용하여 절차 R 및 도식 Z 에 의해서 제조.

1-클로로-3-[(3-클로로프로필)술파닐]벤젠: 3-클로로벤젠티올 및 1-브로모-3-클로로프로판를 사용하여 절차 R 및 도식 Z 에 의해서 제조.

1-클로로-4-[(3-클로로프로필)술파닐]벤젠: 4-클로로벤젠티올 및 1-브로모-3-클로로프로판를 사용하여 절차 R 및 도식 Z 에 의해서 제조.

1-브로모-3-[(3-클로로프로필)술파닐]벤젠: 3-브로모벤젠티올 및 1-브로모-3-클로로프로판를 사용하여 절차 R 및 도식 Z 에 의해서 제조.

1-브로모-4-[(3-클로로프로필)술파닐]벤젠: 4-브로모벤젠티올 및 1-브로모-3-클로로프로판를 사용하여 절차 R 및 도식 Z 에 의해서 제조.

3-클로로프로필 3,4-디메틸페닐 설파이드: 3,4-디메틸벤젠티올 및 1-브로모-3-클로로프로판를 사용하여 절차 R 및 도식 Z 에 의해서 제조.

실시에 590

N-[3-(1-{3-[(4-플루오로페닐)술폰일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: 3-클로로프로필 4-플루오로페닐 술폰사이드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 G 및 도식 B1 에 의해서 제조:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.24 (m, 5H), 6.94 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz), 2.89 (m, 4H), 2.45 (m, 4H) 1.99 (m, 3H), 1.77 (m, 5H), 1.24 (d, 6H,  $J = 6.8$  Hz);  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S} + 0.6\text{EtOAc}$  의 분석 계산치: C, 65.5; H, 7.45; N, 5.79. 실측치: C, 65.4; H, 7.30; N, 5.73; ESMS m/e: 431.1 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 591

N-[3-(1-{3-[(2-브로모페닐)술폰일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: 1-브로모-2-[(3-클로로프로필)술폰일]벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 G 및 도식 B1 에 의해서 제조:  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S} + 0.3\text{CHCl}_3$  의 분석 계산치: ESMS m/e: 491.0 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 592

N-{3-[1-((3S)-3-{[(3,4-디플루오로페닐)술폰일]아미노}-3-페닐프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: 3,4-디플루오로벤젠술폰일 클로라이드 및 N-(3-1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐)페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 Q1 및 도식 AC 에 의해서 제조: ESMS m/e: 556.2 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 593

3-클로로-N-((1S)-3-{4-[3-(이소부틸리아미노)페닐]-1-피페리디닐}-1-페닐프로필)-2-티오펜카르복스아미드: 3-클로로-2-티오펜카르보닐 클로라이드 및 N-(3-1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐)페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 Q1 및 도식 AC 에 의해서 제조: ESMS m/e: 524.2 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 594

N-(3-{1-[(3S)-3-({[5-(디메틸아미노)-1-나프틸]술폰일]아미노}-3-페닐프로필)-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 5-(디메틸아미노)-1-나프탈렌술폰일 클로라이드 및 N-(3-1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐)페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 Q1 및 도식 AC 에 의해서 제조: ESMS m/e: 613.3 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 595

2-메틸-N-{3-[1-((3S)-3-{[(4-메틸페닐)술폰일]아미노}-3-페닐프로필)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: 4-메틸벤젠술폰일 클로라이드 및 N-(3-1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐)페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 Q1 및 도식 AC 에 의해서 제조: ESMS m/e: 534.2 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 596

N-{3-[1-((3S)-3-{[(3,5-디클로로-2-히드록시페닐)술폰일]아미노}-3-페닐프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: 3,5-디클로로-2-히드록시벤젠술폰일 클로라이드 및 N-(3-1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐)페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 Q1 및 도식 AC 에 의해서 제조: ESMS m/e: 605.4 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 597

2-메틸-N-[3-(1-{(3S)-3-[(메틸술폰일]아미노}-3-페닐프로필)-4-피페리디닐}페닐]프로판아미드: 메탄술폰일 클로라이드 및 N-(3-1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐)페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 Q1 및 도식 AC 에 의해서 제조: ESMS m/e: 458.6 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 598

N-{3-[1-((3S)-3-{[(4-플루오로페닐)술폰일]아미노}-3-페닐프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: 4-플루오로벤젠술폰일 클로라이드 및 N-(3-1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐)페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 Q1 및 도식 AC 에 의해서 제조: ESMS m/e: 538.1 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 599

N-{3-[1-((3S)-3-[[4-TERT-부틸페닐]술포닐]아미노}-3-페닐프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: 4-tert-부틸벤젠술포닐 클로라이드 및 N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 Q1 및 도식 AC 에 의해서 제조: ESMS m/e: 576.2 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 600

N-{3-{1-((3S)-3-[[2,5-디클로로페닐]술포닐]아미노}-3-페닐프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: 2,5-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 및 N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 Q1 및 도식 AC 에 의해서 제조: ESMS m/e: 588.0 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 601

2-메틸-N-[3-(1-{(3S)-3-페닐-3-[(프로필술포닐]아미노}프로필)-4-피페리디닐]페닐]프로판아미드: 1-프로판술포닐 클로라이드 및 N(3-(1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 Q1 및 도식 AC 에 의해서 제조: ESMS m/e: 486.2 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 602

N-{3-[1-((3S)-3-[[3,5-디메틸-4-이소사졸릴]술포닐]아미노)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: 3,5-디메틸-4-이소사졸술포닐 클로라이드 및 N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 Q1 및 도식 AC 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (s, 2H), 7.3-7.1 (m, 5H), 7.05 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 4.65 (dd, 1H, J = 6.3, 2.2 Hz), 3.11 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.4 (m, 4H), 2.2 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.0-1.8 (m, 7H), 1.21 (d, 6H, J = 7.1 Hz); ESMS m/e: 539.5 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 603

메틸 3-[[3-(4-[3-(이소부틸릴아미노)페닐]-1-피페리디닐]프로필)아미노]술포닐]-2-티오펜카르복실레이트: 메틸 3-(클로로술포닐)-2-티오펜카르복실레이트 및 N-(3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 Q1 및 도식 AC 에 의해서 제조: C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S.HCl 의 분석 계산치: C, 6.00; H, 5.30; N, 7.72. 실측치: C 52.9; H, 6.04; N, 7.59; ESMS m/e: 508.2 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 604

2-메틸-N-{3-[1-((3S)-3-[[4-페녹시아닐리노]카르보닐]아미노)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: 1-이소시아네이트-4-페녹시벤젠 및 N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 P 및 도식 AB 에 의해서 제조: ESMS m/e: 591.3 (M + H)<sup>+</sup>

피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: 3,5-디메틸-4-이소사졸술포닐 클로라이드 및 N-(3-(1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 Q1 및 도식 AC 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (s, 2H), 7.3-7.1 (m, 5H), 7.05 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 4.65 (dd, 1H, J = 6.3, 2.2 Hz), 3.11 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.4 (m, 4H), 2.2 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.0-1.8 (m, 7H), 1.21 (d, 6H, J = 7.1 Hz); ESMS m/e: 539.5 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 603

메틸 3-[[3-(4-[3-(이소부틸릴아미노)페닐]-1-피페리디닐]프로필)아미노]술포닐]-2-티오펜카르복실레이트: 메틸 3-(클로로술포닐)-2-티오펜카르복실레이트 및 N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 Q1 및 도식 AC 에 의해서 제조: C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S.HCl 의 분석 계산치: C, 6.00; H, 5.30; N, 7.72. 실측치: C, 52.9; H, 6.04; N, 7.59; ESMS m/e: 508.2 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 604

2-메틸-N-{3-[1-((3S)-3-[[4-페녹시아닐리노]카르보닐]아미노)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: 1-이소시아네이트-4-페녹시벤젠 및 N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 P 및 도식 AB 에 의해서 제조: ESMS m/e: 591.3 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 605

N-[3-(1-((3S)-3-[(아닐리노카르보닐)아미노]-3-페닐프로필)-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: 이소시아네이트벤젠 및 N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 P 및 도식 AB 에 의해서 제조: ESMS M/e: 499.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 606

N-{3-[1-((3S)-3-{[(TERT-부틸아미노)카르보티오일]아미노}-3-페닐프로필)-4-피페리디닐}페닐]-2-메틸프로판아미드: 2-이소티오시아네이트-2-메틸프로판 및 N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 P 및 도식 AB 에 의해서 제조: ESMS m/e: 495.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 607

N-{3-[1-((3S)-3-{[(2-플루오로아닐리노)카르보닐]아미노}-3-페닐프로필)-4-피페리디닐}페닐]-2-메틸프로판아미드: 1-플루오로-2-이소시아네이트벤젠 및 N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 P 및 도식 AB 에 의해서 제조: ESMS m/e: 517.0 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 608

2-메틸-N-[3-(1-((3S)-3-페닐-3-[(2-톨루이디노카르보티오일)아미노]프로필)-4-피페리디닐]페닐]프로판아미드: 1-이소티오시아네이트-2-메틸벤젠 및 N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 P 및 도식 AB 에 의해서 제조: ESMS m/e: 529.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 609

N-{3-[1-((3S)-3-{[(벤질아미노)카르보닐]아미노}-3-페닐프로필)-4-피페리디닐}페닐]-2-메틸프로판아미드: 페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐]-2-메틸프로판아미드: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.31-7.13 (m, 13H), 6.38 (s, 1H), 6.80 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 5.54 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.41 (d, 1H, J = 14.8, 6.2 Hz), 4.29 (dd, 1H, J = 14.9, 5.4 Hz), 2.99 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.87 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.67 (q, 1H, J = 6.2 Hz), 2.3 (m, 3H), 2.0-1.5 (m, 7H), 1.23 (d, 6H, J = 6.7 Hz); ESMS m/e: 513.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 610

2-메틸-N-{3-[1-((3S)-3-{[(2-니트로아닐리노)카르보닐]아미노}-3-페닐프로필)-4-피페리디닐}페닐]프로판아미드: 1-이소시아네이트-2-니트로벤젠 및 N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 P 및 도식 AB 에 의해서 제조: ESMS m/e: 543.6 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 611

N-{3-[1-((3S)-3-{[(3,4-디클로로아닐리노)카르보닐]아미노}-3-페닐프로필)-4-피페리디닐}페닐]-2-메틸프로판아미드: 1,2-디클로로-4-이소시아네이트벤젠 및 N-(3-{1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 P 및 도식 AB 에 의해서 제조: ESMS m/e: 567.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 612

2-메틸-N-(3-{1-[(3S)-3-{[(2-(메틸술팜)아닐리노)카르보닐]아미노}-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐]프로판아미드: 1-이소시아네이트-2-(메틸술팜)벤젠 및 N-(3-(1-[(3S)-3-아미노-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 P 및 도식 AB 에 의해서 제조: ESMS m/e: 545.0 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 613

N-3-[1-(3-{[(4-플루오로아닐리노)카르보닐]아미노}프로필)-4-피페리디닐]페닐]-2-메틸프로판아미드: 1-플루오로-4-이소시아네이트벤젠 및 N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐]-2-메틸프로판아미드: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (q, 2H, J = 4.7 Hz), 7.23 (m, 4H), 7.05 (t, 4H, J = 7.8 Hz), 6.75 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.25 (m, 3H), 1.8 (m, 9H), 1.25 (d, 6H, J = 6.4 Hz); ESMS m/e: 441.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 614



N-{3-[1-(3-(3,4-디클로로아닐리노)카르보닐)아미노}프로필}-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: 1,2-디클로로-4-이소시아네이토벤젠 및 N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 P 및 도식 AB 에 의해서 제조: ESMS m/e: 493.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 615

2-메틸-N-[3-(1-{3-[(2-톨루이디노카르보티오닐)아미노}프로필]-4-피페리디닐]페닐]프로판아미드: 1-이소티오시아네이토-2-메틸벤젠 및 N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 P 및 도식 AB 에 의해서 제조: ESMS m/e: 453.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 616

N-{3-[1-(3-{[(벤질아미노)카르보닐]아미노}프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: (이소시아네이토메틸)벤젠 및 N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 P 및 도식 AB 에 의해서 제조: ESMS m/e: 437.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 617

N-{3-[1-(3-{[(4-에톡시아닐리노)카르보닐]아미노}프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: 1-에톡시-4-이소시아네이토벤젠 및 N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 P 및 도식 AB 에 의해서 제조: ESMS m/e: 467.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 618

N-[3-(1-{3-[(아닐리노카르보닐)아미노}프로필]-4-피페리디닐]페닐)-2-메틸프로판아미드: 이소시아네이토벤젠 및 N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 P 및 도식 AB 에 의해서 제조: ESMS m/e: 422.9 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 619

2-메틸-N-(3-{1-[3-({[2-(메틸술팜)아닐리노]카르보닐)아미노}프로필]-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: 1-이소시아네이토-2-(메틸술팜)벤젠 및 N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 P 및 도식 AB 에 의해서 제조: ESMS m/e: 469.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 620

N-{3-[1-(3-{[(TERT-부틸아미노)카르보티오닐]아미노}프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: 2-이소티오시아네이토-2-메틸프로판 및 N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 P 및 도식 AB 에 의해서 제조: ESMS m/e: 419.0 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 621

2-메틸-N-{3-[1-(3-{[(4-페녹시아닐리노)카르보닐]아미노}프로필)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: 1-이소시아네이토-4-페녹시벤젠 및 N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 P 및 도식 AB 에 의해서 제조: ESMS m/e: 515.5 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 622

N-(3-{4-[3-(아세틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-4-(2,4-디플루오로페닐)-2-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-3-피리딘카르복사미드: N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}아세트아미드 및 4-(2,4-디플루오로페닐)-2-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-3-피리딘카르복실산을 사용하여 절차 AC 및 도식 AM 에 의해서 제조: ESMS m/e: 525.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 623

N-(3-{4-[3-(아세틸아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-4-(3,4-디플루오로페닐)-2-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-3-피리딘카르복사미드: N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}아세트아미드 및 4-(3,4-디플루오로페닐)-2-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-3-피리딘카르복실산을 사용하여 절차 AC 및 도식 AM 에

의해서 제조: ESMS m/e: 525.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 624

N-(6-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}헥실)-1-(4-니트로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사아미드: N-{3-[1-(6-아미노헥실)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 1-(4-니트로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르보닐 클로라이드를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 629.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 625

N-[3-(1-{6-[(디페닐아세틸)아미노]헥실}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-{3-[1-(6-아미노헥실)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 디페닐아세틸 클로라이드를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 540.3 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 626

5-(3,5-디클로로페녹시)-N-(6-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}헥실)-2-푸라미드: N-{3-[1-(6-아미노헥실)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 5-(3,5-디클로로페녹시)-2-푸로일 클로라이드를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 600.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 627

N-(6-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}헥실)-2-페녹시니코틴아미드: N-{3-[1-(6-아미노헥실)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 2-페녹시니코티노일 클로라이드를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 543.3 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 628

N-(6-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}헥실)-2-나프타미드: N-{3-[1-(6-아미노헥실)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 2-나프토일 클로라이드를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 500.3 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 629

1-벤질-3-TERT-부틸-N-(6-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}헥실)-1H-피라졸-5-카르복사아미드: N-{3-[1-(6-아미노헥실)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 1-벤질-3-tert-부틸-1H-피라졸-5-카르보닐 클로라이드를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 586.3 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 630

3-클로로-N-(6-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}헥실)-4-(이소프로필술포닐)-2-티오펜카르복사아미드: N-{3-[1-(6-아미노헥실)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3-클로로-4-(이소프로필술포닐)-2-티오펜카르보닐 클로라이드를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 596.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 631

N-[3-(1-{6-[(아닐리노카르보닐)아미노]헥실}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-{3-[1-(6-아미노헥실)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 페닐 이소시아네이트를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 465.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 632

N-{3-[1-(6-{[(2,4-디클로로아닐리노)카르보닐]아미노}헥실)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: N-{3-[1-(6-아미노헥실)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 2,4-디클로로페닐 이소시아네이트를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 533.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 633

N-(6-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}헥실)-1-페닐-5-프로필-1H-피라졸-4-카르복스아미드: N-{3-[1-(6-아미노헥실)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 1-페닐-5-프로필-1H-피라졸-4-카르보닐 클로라이드를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 558.3 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 634

2-메틸-N-{3-[1-(6-{[(1-나프틸아미노)카르보닐]아미노}헥실)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: N-{3-[1-(6-아미노헥실)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 1-나프틸 이소시아네이트를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 515.3 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 635

N-{3-[1-(6-{[(1,1'-비페닐)-4-일아미노]카르보닐]아미노}헥실)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: N-{3-[1-(6-아미노헥실)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 4-비페닐 이소시아네이트를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 541.3 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 636

2-메틸-N-{3-[1-(6-{[(2-나프틸아미노)카르보닐]아미노}헥실)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: N-{3-[1-(6-아미노헥실)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 2-나프틸 이소시아네이트를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 515.3 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 637

N-{3-[1-(3-{[(3,4-디메톡시페닐)술포닐]아미노}프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3,4-디메톡시벤젠술포닐 클로라이드를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 504.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 638

N-(3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-5-메틸-3-페닐-4-이속사졸카르복스아미드: N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 5-메틸-3-페닐-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 489.3 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 639

N-{3-[1-(3-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 (4-플루오로페닐)아세틸 클로라이드를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 440.3 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 640

N-{3-[1-(3-{[(4-클로로-3-니트로페닐)술포닐]아미노}프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 4-클로로-3-니트로벤젠술포닐 클로라이드를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 523.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 641

2-(4-클로로페녹시)-N-(3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)니코틴아미드: N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 2-(4-클로로페녹시)니코티노일 클로라이드를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 535.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 642

5-(3,5-디클로로페녹시)-N-(3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-2-푸라미드: N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 5-(3,5-디클로로페녹시)-2-푸로일 클로라이드를

사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 558.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 643

N-{3-[1-(3-{[(2-플루오로페닐)술포닐]아미노}프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 2-플루오로벤젠술포닐 클로라이드를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 462.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 644

N-{3-[1-(3-{[(3,5-디메틸-4-이속사졸릴)술포닐]아미노}프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3,5-디메틸-4-이속사졸술포닐 클로라이드를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 463.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 645

N-{3-[1-(3-{[(4-TERT-부틸페닐)술포닐]아미노}프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 4-tert-부틸벤젠술포닐 클로라이드를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 500.3 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 646

N-{3-[1-(6-아미노헥실)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[6-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2-H-이소인돌-2-일)헥실]-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 히드라진 수화물을 사용하여 절차 AE 및 도식 Y 에 의해서 제조: ESMS m/e: 346.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 647

N-{3-[1-(2-{[(1,1'-비페닐)-4-일아미노]카르보닐]아미노}에틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: N-{3-[1-(2-아미노에틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 4-비페닐 이소시아네이트를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 485.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 648

5-(3,5-디클로로페녹시)-N-(2-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}에틸)-3-푸라미드: N-{3-[1-(2-아미노에틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 5-(3,5-디클로로페녹시)-3-푸로일 클로라이드를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 544.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 649

N-[3-(1-{2-[(디페닐아세틸)아미노]에틸}-4-피페리디닐]페닐)-2-메틸프로판아미드: N-{3-[1-(2-아미노에틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 디페닐아세틸 클로라이드를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 484.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 650

N-(2-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}에틸)-2-나프타미드: N-{3-[1-(2-아미노에틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 2-나프토일 클로라이드를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 444.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 651

3-(2,6-디클로로페닐)-N-(4-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}부틸)-5-메틸-4-이속사졸카르복스아미드: N-{3-[1-(4-아미노부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3-(2,6-디클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 571.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 652

3-(2,6-디클로로페닐)-N-(5-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}펜틸)-5-메틸-4-이속사졸카르복스아미드: N-{3-[1-(5-아미노펜틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3-(2,6-디클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여 절차 Q1 (THF) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 585.2 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 653

N-[3-(1-{4-[(디페닐아세틸)아미노]부틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-{3-[1-(4-아미노부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 디페닐아세틸 클로라이드를 사용하여 절차 Q2 (THF/DCM, 1:3) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 512.0 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 654

N-[3-(1-{5-[(디페닐아세틸)아미노]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-{3-[1-(5-아미노펜틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 디페닐아세틸 클로라이드를 사용하여 절차 Q2 (THF/DCM, 1:3) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 526.0 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 655

3,5-디클로로-N-(4-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}부틸)벤즈아미드: N-{3-[1-(4-아미노부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3,5-디클로로벤조일 클로라이드를 사용하여 절차 Q2 (THF/DCM, 1:3) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 490.0 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 656

5-(3,5-디클로로페녹시)-N-(4-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}부틸)-2-푸라미드: N-{3-[1-(4-아미노부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 5-(3,5-디클로로페녹시)-2-푸로일 클로라이드를 사용하여 절차 Q2 (THF/DCM, 1:3) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 572.0 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 657

3-클로로-N-(4-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}부틸)벤즈아미드: N-{3-[1-(4-아미노부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3-클로로벤조일 클로라이드를 사용하여 절차 Q2 (THF/DCM, 1:3) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 456.0 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 658

3,4-디플루오로-N-(4-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}부틸)벤즈아미드: N-{3-[1-(4-아미노부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3,4-디플루오로벤조일 클로라이드를 사용하여 절차 Q2 (THF/DCM, 1:3) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 458.0 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 659

N-{3-[1-(4-{[(3,5-디클로로아닐리노)카르보닐]아미노}부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[4-(포르밀아미노)부틸]-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3,5-디클로로페닐 이소시아네이트를 사용하여 절차 Q2 (THF/DCM, 1:3) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 505.0 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 660

N-{3-[1-(4-{[(1,1'-비페닐)-4-일아미노]카르보닐]아미노}부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: N-{3-[1-(4-아미노부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 4-비페닐 이소시아네이트를 사용하여 절차 Q2 (THF/DCM, 1:3) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 513.0 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 661

2-메틸-N-(3-{1-[5-(4-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 5-클로로-1-(4-니트로페닐)-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 에 의해서 제조: ESMS m/e: 452.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 662

N-(3-{1-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 ( $K_2CO_3$ )에 의해서 제조: ESMS m/e: 425.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 663

2-메틸-N-[3-(1-{5-옥소-5-[2-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 5-클로로-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 ( $K_2CO_3$ )에 의해서 제조: ESMS m/e: 475.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 664

N-(3-{1-[5-(3-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(3-브로모페닐)-5-클로로-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 ( $K_2CO_3$ )에 의해서 제조: ESMS m/e: 485.1 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 665

2-메틸-N-(3-{1-[5-(3-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 5-클로로-1-(3-니트로페닐)-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 ( $K_2CO_3$ )에 의해서 제조: ESMS m/e: 452.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 666

N-(3-{1-[5-(3-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(3-클로로페닐)-5-클로로-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 ( $K_2CO_3$ )에 의해서 제조: ESMS m/e: 441.1 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 667

N-(3-{1-[5-(4-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(4-브로모페닐)-5-클로로-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 ( $K_2CO_3$ )에 의해서 제조: ESMS m/e: 485.1 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 668

N-(3-{1-[5-(2-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(2-요오도페닐)-5-클로로-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 ( $K_2CO_3$ )에 의해서 제조: ESMS m/e: 533.0 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 669

N-(3-{1-[5-(3-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(3-플루오로페닐)-5-클로로-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 ( $K_2CO_3$ )에 의해서 제조: ESMS m/e: 425.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 670

2-메틸-N-[3-(1-{5-옥소-5-[3-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 ( $K_2CO_3$ )에 의해서 제조: ESMS m/e: 475.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 671

N-(3-{1-[5-(2-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(2-플루오로페닐)-5-클로로-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 ( $K_2CO_3$ )에 의해서 제조: ESMS m/e: 425.2 (M + H)<sup>+</sup>

에 의해서 제조: ESMS m/e: 425.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 672

N-(3-{1-[5-(3-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(3-요오도페닐)-5-클로로-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 에 의해서 제조: ESMS m/e: 533.0 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 673

N-(3-{1-[5-(2-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(2-클로로페닐)-5-클로로-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 에 의해서 제조: ESMS m/e: 441.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 674

2-메틸-N-[3-(1-{5-옥소-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 에 의해서 제조: ESMS m/e: 475.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 675

N-(3-{1-[5-(4-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(4-클로로페닐)-5-클로로-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 에 의해서 제조: ESMS m/e: 441.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 676

N-(3-{1-[5-(4-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(4-요오도페닐)-5-클로로-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 에 의해서 제조: ESMS m/e: 533 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 677

N-(3-{1-[5-(2-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(2-브로모페닐)-5-클로로-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 B1 (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 에 의해서 제조: ESMS m/e: 485.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 678

2-(4-클로로페녹시)-N-(4-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]1-피페리디닐}부틸)니코틴아미드: N-{3-[1-(4-아미노부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 2-(4-클로로페녹시)니코티노일 클로라이드를 사용하여 절차 Q2 (THF/DCM, 1:3) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 549.0 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 679

N-(4-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}부틸)-3,4-디메톡시벤즈아미드: N-{3-[1-(4-아미노부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3,4-디메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여 절차 Q2 (THF/DCM, 1:3) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 482.0 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 680

3-(2-클로로페닐)-N-(4-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}부틸)-5-메틸-4-이속사졸카르복스아미드: N-{3-[1-(4-아미노부틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3-(2-클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여 절차 Q2 (THF/DCM, 1:3) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 537.0 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 681

3-(2-클로로페닐)-N-(5-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}펜틸)-5-메틸-4-이속사졸카르복스아미드: N-{3-[1-(5-아미노펜틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 3-(2-클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카르보닐 클로라이드를 사용하여 절차 Q2 (THF/DCM, 1:3) 및 도식 AT 에 의해서 제조: ESMS m/e: 551.0 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 682

2-메틸-N-{3-[1-(3-{1-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-3-일}프로필)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: 2-메틸-N-[3-(1-{5-옥소-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 1-메틸-1-페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 562.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 683

2-메틸-N-{3-[1-(3-{1-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-3-일}프로필)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: 2-메틸-N-[3-(1-{5-옥소-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 4-(트리플루오로메톡시)페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 632.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 684

2-메틸-N-{3-[1-(3-{2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-3-일}프로필)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: 2-메틸-N-[3-(1-{5-옥소-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 548.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 685

2-메틸-N-{3-[1-(3-{1-페닐-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-3-일}프로필)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: 2-메틸-N-[3-(1-{5-옥소-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 1,1-디페닐히드라진 염산염 을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 624.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 686

2-메틸-N-{3-[1-(3-{2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-벤조[G]인돌-3-일}프로필)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: 2-메틸-N-[3-(1-{5-옥소-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 1-나프틸히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 598.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 687

2-메틸-N-{3-[1-(3-{7-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-3-일}프로필)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: 2-메틸-N-[3-(1-{5-옥소-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 1-(2-메틸페닐)히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 562.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 688

2-메틸-N-{3-[1-(3-{5-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-3-일}프로필)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: 2-메틸-N-[3-(1-{5-옥소-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 4-메틸페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 562.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 689

N-{3-[1-(3-{5-메톡시-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-3-일}프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: 2-메틸-N-[3-(1-{5-옥소-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 4-메톡시페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 578.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 690

N-[3-(1-{3-[2-(3-플루오로페닐)-7-메틸-1H-인돌-3-일}프로필)-4-피페리디닐]페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(2-메틸페닐)히드라



진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 512.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 691

N-[3-(1-{3-[2-(4-클로로페닐)-1-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-메틸-1-페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 528.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 692

N-[3-(1-{3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메톡시-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메톡시페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 528.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 693

N-[3-(1-{3-[2-(2-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 498.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 694

N-[3-(1-{3-[2-(3-플루오로페닐)-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-(트리플루오로메톡시)페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 582.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 695

N-[3-(1-{3-[2-(2-플루오로페닐)-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-(트리플루오로메톡시)페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 582.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 696

N-[3-(1-{3-[2-(4-플루오로페닐)-1-페닐-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1,1-디페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 548.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 697

N-[3-(1-{3-[2-(2-플루오로페닐)-1H-벤조[G]인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-나프틸히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 547.7 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 698

N-[3-(1-{3-[2-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-(1-[5-(2-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메틸페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 512.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 699

N-[3-(1-{3-[2-(3-플루오로페닐)-1H-벤조[G]인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-나프틸히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 548.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 700

N-[3-(1-{3-[2-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:  
N-(3-{1-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-메틸-1-페닐히드라  
진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 512.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 701

N-[3-(1-{3-[2-(3-플루오로페닐)-5-메톡시-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미  
드: N-(3-{1-[5-(3-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메톡시페닐히드  
라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 528.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 702

N-[3-(1-{3-[2-(3-플루오로페닐)-1-페닐-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:  
N-(3-{1-[5-(3-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1,1-디페닐히드라진  
염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 574.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 703

N-[3-(1-{3-[2-(4-클로로페닐)-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸  
프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-(트리  
플루오로메톡시)페닐히드라 진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 598.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 704

N-[3-(1-{3-[2-(3-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-  
[5-(3-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 페닐히드라진을 사용하여 절차  
E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 498.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 705

N-[3-(1-{3-[2-(3-플루오로페닐)-1-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:  
N-(3-{1-[5-(3-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-메틸-1-페닐히드라  
진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 512.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 706

N-[3-(1-{3-[2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:  
N-(3-(1-[5-(3-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메틸페닐히드라진  
염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 512.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 707

N-[3-(1-{3-[2-(4-클로로페닐)-1H-벤조[G]인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-  
(3-{1-[5-(4-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-나프틸히드라진 염산염  
을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 564.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 708

N-[3-(1-{3-[2-(4-클로로페닐)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[  
5-(4-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-페닐히드라진 염산염을 사용하여  
절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 514.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 709

N-[3-(1-{3-[2-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:  
N-(3-(1-[5-(2-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-메틸-1-페닐히드라

진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 512.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 710

N-[3-(1-{3-[2-(2-플루오로페닐)-7-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:  
N-(3-(1-[5-(2-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐)페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(2-메틸페닐)히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 512.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 711

N-[3-(1-{3-[2-(2-플루오로페닐)-1-페닐-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:  
N-(3-{1-[5-(2-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1,1-디페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 574.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 712

N-[3-(1-{3-[2-(2-플루오로페닐)-5-메톡시-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:  
N-(3-{1-[5-(2-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메톡시페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 528.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 713

N-[3-(1-{3-[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:  
N-(3-{1-[5-(4-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메톡시페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 544.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 714

N-[3-(1-{3-[2-(4-플루오로페닐)-1H-벤조[G]인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:  
N-(3-(1-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐)페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-나프틸히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 548.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 715

N-[3-(1-{3-[2-(4-플루오로페닐)-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:  
N-(3-{1-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-(트리플루오로메톡시)페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 582.9 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 716

N-[3-(1-{3-[2-(4-플루오로페닐)-7-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:  
N-(3-(1-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐)페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(2-메틸페닐)히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 512.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 717

N-[3-(1-{3-[2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 498.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 718

N-[3-(1-{3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드:  
N-(3-{1-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메틸페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 512.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 719

N-[3-(1-{3-[2-(4-클로로페닐)-7-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(2-메틸페닐)히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 528.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 720

N-[3-(1-{3-[2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메틸페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 528.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 721

N-[3-(1-{3-[2-(4-클로로페닐)-1-페닐-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1,1-디페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 590.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 722

N-[3-(1-{3-[2-(3-클로로페닐)-7-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(2-메틸페닐)히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 528.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 723

N-[3-(1-{3-[2-(3-클로로페닐)-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-(트리플루오로메톡시)페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 598.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 724

N-[3-(1-{3-[2-(3-클로로페닐)-1-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-메틸-1-페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 528.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 725

N-[3-(1-{3-[2-(3-클로로페닐)-1-페닐-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1,1-디페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 590.3 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 726

N-[3-(1-{3-[2-(3-클로로페닐)-5-메톡시-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메톡시페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 544.3 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 727

N-[3-(1-{3-[2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메틸페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 528.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 728

N-[3-(1-{3-[2-(3-클로로페닐)-1H-벤조[G]인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-나프틸히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 564.2 (M + H) <sup>+</sup>

# 실시예 729

N-[3-(1-{3-[2-(3-클로로페닐)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 514.2 (M + H) <sup>+</sup>

# 실시예 730

N-[3-(1-{3-[2-(2-클로로페닐)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 514.2 (M + H) <sup>+</sup>

# 실시예 731

N-[3-(1-{3-[2-(2-클로로페닐)-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-(트리플루오로메톡시)페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 598.2 (M + H) <sup>+</sup>

# 실시예 732

N-[3-(1-{3-[2-(2-클로로페닐)-1H-벤조[G]인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-나프틸히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 564.2 (M + H) <sup>+</sup>

# 실시예 733

N-[3-(1-{3-[2-(2-클로로페닐)-7-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(2-메틸페닐)히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 528.2 (M + H) <sup>+</sup>

# 실시예 734

N-[3-(1-{3-[2-(2-클로로페닐)-1-페닐-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1,1-디페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 590.2 (M + H) <sup>+</sup>

# 실시예 735

N-[3-(1-{3-[2-(2-클로로페닐)-1-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-메틸-1-페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 528.2 (M + H) <sup>+</sup>

# 실시예 736

N-[3-(1-{3-[2-(2-클로로페닐)-5-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메틸페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 528.2 (M + H) <sup>+</sup>

# 실시예 737

N-[3-(1-{3-[2-(3-요오도페닐)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 606.2 (M + H) <sup>+</sup>

# 실시예 738

N-[3-(1-{3-[2-(3-요오도페닐)-1-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-메틸-1-페닐히드라진을

사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 620.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 739

N-[3-(1-{3-[2-(3-요오도페닐)-1-페닐-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1,1-디페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 682.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 740

N-[3-(1-{3-[2-(3-요오도페닐)-1H-벤조[G]인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-(1-[5-(3-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-나프틸히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 656.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 741

N-[3-(1-{3-[2-(3-요오도페닐)-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-(1-[5-(3-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-(트리플루오로메톡시)페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 690.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 742

N-[3-(1-{3-[2-(3-요오도페닐)-5-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-(1-[5-(3-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메틸페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 620.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 743

N-[3-(1-{3-[2-(3-요오도페닐)-7-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(2-메틸페닐)히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 620.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 744

N-[3-(1-{3-[2-(4-요오도페닐)-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-(트리플루오로메톡시)페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 690.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 745

N-[3-(1-{3-[2-(4-요오도페닐)-5-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메틸페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 620.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 746

N-[3-(1-{3-[2-(4-요오도페닐)-7-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(2-메틸페닐)히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 620.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 747

N-[3-(1-{3-[2-(4-요오도페닐)-1-페닐-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1,1-디페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 682.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 748

N-[3-(1-{3-[2-(4-요오도페닐)-1-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-메틸-1-페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 620.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 749

N-[3-(1-{3-[2-(4-요오도페닐)-1H-벤조[G]인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-나프틸히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 656.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 750

N-[3-(1-{3-[2-(4-요오도페닐)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 606.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 751

N-[3-(1-{3-[2-(3-브로모페닐)-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-(트리플루오로메톡시)페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 642.0 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 752

N-[3-(1-{3-[2-(4-브로모페닐)-1H-벤조[G]인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-나프틸히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 608.0 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 753

N-[3-(1-{3-[2-(4-브로모페닐)-7-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(2-메틸페닐)히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 572 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 754

N-[3-(1-{3-[2-(4-브로모페닐)-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-(트리플루오로메톡시)페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 642 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 755

N-[3-(1-{3-[2-(3-브로모페닐)-1H-벤조[G]인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-나프틸히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 608.0 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 756

N-[3-(1-{3-[2-(4-브로모페닐)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 558.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 757

N-[3-(1-{3-[2-(3-브로모페닐)-1-페닐-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1,1-디페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 634.0 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 758

N-[3-(1-{3-[2-(3-브로모페닐)-1-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-메틸-1-페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 572.0 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 759

N-[3-(1-{3-[2-(4-브로모페닐)-1-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-메틸-1-페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 572.0 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 760

N-[3-(1-{3-[2-(4-브로모페닐)-1-페닐-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1,1-디페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 634.0 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 761

N-[3-(1-{3-[2-(4-브로모페닐)-5-메톡시-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메톡시페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 588.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 762

N-[3-(1-{3-[2-(3-브로모페닐)-7-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(2-메틸페닐)히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 572 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 763

N-[3-(1-{3-[2-(3-브로모페닐)-5-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메틸페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 572 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 764

N-[3-(1-{3-[2-(4-브로모페닐)-5-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메틸페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 572.0 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 765

N-[3-(1-{3-[2-(3-브로모페닐)-5-메톡시-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메톡시페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 588.0 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 766

2-메틸-N-[3-(1-{3-[2-(3-니트로페닐)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 2-메틸-N-(3-{1-[5-(3-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 및 페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 525.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 767

2-메틸-N-[3-(1-{3-[2-(3-니트로페닐)-1H-벤조[G]인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 2-메틸-N-(3-(1-[5-(3-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 및 1-나프틸히드라진 염산염을



사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 575.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시에 768

2-메틸-N-[3-(1-{3-[2-(3-니트로페닐)-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 2-메틸-N-(3-{1-[5-(3-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 및 4-(트리플루오로메톡시)페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 609.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시에 769

2-메틸-N-[3-(1-{3-[5-메틸-2-(3-니트로페닐)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 2-메틸-N-(3-{1-[5-(3-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 및 4-메틸페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 539.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시에 770

N-[3-(1-{3-[5-메톡시-2-(3-니트로페닐)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: 2-메틸-N-(3-{1-[5-(3-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 및 4-메톡시페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 555.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시에 771

2-메틸-N-[3-(1-{3-[2-(3-니트로페닐)-1-페닐-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 2-메틸-N-(3-{1-[5-(3-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 및 1,1-디페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 601.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시에 772

2-메틸-N-[3-(1-{3-[1-메틸-2-(3-니트로페닐)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 2-메틸-N-(3-{1-[5-(3-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 및 1-메틸-1-페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 539.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시에 773

2-메틸-N-[3-(1-{3-[7-메틸-2-(3-니트로페닐)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 2-메틸-N-(3-{1-[5-(3-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 및 1-(2-메틸페닐)히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 539.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시에 774

N-[3-(1-{3-[5-메톡시-2-(4-니트로페닐)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: 2-메틸-N-(3-{1-[5-(4-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 및 4-메톡시페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 555.6 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시에 775

N-[3-(1-{3-[2-(2-브로모페닐)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 557.9 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시에 776

2-메틸-N-[3-(1-{3-[5-메틸-2-(4-니트로페닐)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 2-메틸-N-(3-{1-[5-(4-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 및 4-메틸페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 539.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시에 777

2-메틸-N-[3-(1-{3-[2-(4-니트로페닐)-1H-벤조[G]인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 2-메틸-N-(3-{1-[5-(4-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 및 1-나프틸히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 574.7 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 778

2-메틸-N-(3-{1-[(5E)-5-(4-니트로페닐)-5-(페닐히드라조노)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 2-메틸-N-(3-{1-[5-(4-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 및 페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 AX 에 의해서 제조: ESMS m/e: 542.4 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 779

2-메틸-N-[3-(1-{3-[7-메틸-2-(4-니트로페닐)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 2-메틸-N-(3-{1-[5-(4-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 및 1-(2-메틸페닐)히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 538.8 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 780

2-메틸-N-{3-[1-((5E)-5-(4-니트로페닐)-5-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]히드라조노}펜틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: 2-메틸-N-(3-{1-[5-(4-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 및 4-(트리플루오로메톡시)페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 626.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 781

N-[3-(1-{3-[2-(2-브로모페닐)-1H-벤조[G]인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-나프틸히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 608.0 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 782

N-[3-(1-{3-[2-(2-브로모페닐)-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-(트리플루오로메톡시)페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 641.9 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 783

N-[3-(1-{3-[2-(2-브로모페닐)-7-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(2-메틸페닐)히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 572.0 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 784

N-[3-(1-{3-[2-(2-브로모페닐)-1-페닐-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1,1-디페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 634 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 785

N-[3-(1-{3-[2-(2-브로모페닐)-5-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메틸페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 572.0 (M + H)<sup>+</sup>

실시에 786

N-[3-(1-{3-[2-(2-요오도페닐)-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-(트리플루오로메톡시)페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 690.0 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 787

N-[3-(1-{3-[2-(2-요오도페닐)-5-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-(1-[5-(2-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐)페닐)-2-메틸프로판아미드 및 4-메틸페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 620.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 788

2-메틸-N-[3-(1-{3-[1-메틸-2-(4-니트로페닐)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 2-메틸-N-(3-{1-[5-(4-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 및 1-메틸-1-페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 539.6 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 789

2-메틸-N-[3-(1-{3-[2-(4-니트로페닐)-1-페닐-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: 2-메틸-N-(3-{1-[5-(4-니트로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드 및 1,1-디페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 601.6 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 790

N-[3-(1-{3-[2-(2-요오도페닐)-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 606.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 791

N-[3-(1-{3-[2-(2-요오도페닐)-1H-벤조[G]인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-나프틸히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 656.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 792

N-[3-(1-{3-[2-(2-요오도페닐)-1-페닐-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1,1-디페닐히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 682.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 793

N-[3-(1-{3-[2-(2-요오도페닐)-7-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-요오도페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-(2-메틸페닐)히드라진 염산염을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 619.6 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 794

N-[3-(1-{3-[2-(2-브로모페닐)-1-메틸-1H-인돌-3-일]프로필}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-브로모페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드 및 1-메틸-1-페닐히드라진을 사용하여 절차 E 및 도식 M 에 의해서 제조: ESMS m/e: 572 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 795

4-(3,4-디플루오로페닐)-N-(3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-2-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-3-피리딘카복사미드: 4-(3,4-디플루오로페닐)-2-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-3-피리딘카복실산 및 N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 AC 및 도식 AM 에 의해서 제조: ESMS m/e: 553.0 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 796

4-(2,4-디플루오로페닐)-N-(3-{4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}프로필)-2-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-3-피리딘카복사아미드: 4-(2,4-디플루오로페닐)-2-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-3-피리딘카복실산 및 N-{3-[1-(3-아미노프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 AC 및 도식 AM 에 의해서 제조: ESMS m/e: 553.0 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 797

N-(3-{1-[4-(4-메톡시페닐)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-(4-메톡시페닐)-1-부탄올 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 O 및 도식 W 에 의해서 제조: ESMS m/e: 409 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 798

N-(4-{1-[3-(1,2-디페닐-1H-인돌-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 3-(1,2-디페닐-1H-인돌-3-일)-1-프로판올 및 N-[4-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 O 및 도식 W 에 의해서 제조: ESMS m/e: 542.0 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 799

N-{4-[1-(3,3-디페닐프로필)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: 3,3-디페닐-1-프로판올 및 N-[4-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 O 및 도식 W 에 의해서 제조: ESMS m/e: 427.0 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 800

2-메틸-N-(3-{1-[4-(4-니트로페닐)부틸]-4-피페리디닐}페닐): 4-(4-니트로페닐)-1-부탄올 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 O 및 도식 W 에 의해서 제조: ESMS m/e: 424.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 801

2-메틸-N-(3-{1-[2-(1-나프틸)에틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 2-(1-나프틸)에탄올 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 O 및 도식 W 에 의해서 제조: ESMS m/e: 401.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 802

N-{3-[1-(3,3-디페닐프로필)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: 3,3-디페닐-1-프로판올 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 O 및 도식 W 에 의해서 제조: ESMS m/e: 441.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 803

N-(3-{1-[3-(3,4-디메톡시페닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 3-(3,4-디메톡시페닐)-1-프로판올 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 O 및 도식 W 에 의해서 제조: ESMS m/e: 425.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 804

2-메틸-N-{3-[1-(3-페닐프로필)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: 3-페닐-1-프로판올 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 O 및 도식 W 에 의해서 제조: ESMS m/e: 365.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 805

2-메틸-N-(3-{1-[3-(4-피리디닐)프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 3-(4-피리디닐)-1-프로판올 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 O 및 도식 W 에 의해서 제조: ESMS m/e: 366.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 806

N-{3-[1-(4-TERT-부틸벤질)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: 1-브로모메틸-4-tert-부틸벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 AJ 및 도식 AV 에 의해서 제조: ESMS m/e: 393.

0 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 807

N-{3-[1-(4-벤조일벤질)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: [4-(브로모메틸)페닐](페닐)메탄올 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 AJ 및 도식 AV 에 의해서 제조: ESMS m/e: 441.0 (M + H) <sup>+</sup>

1,2-디클로로-4-{[(1S)-3-클로로-1-페닐프로필]옥시}벤젠: 3,4-디클로로페놀 및 (1R)-3-클로로-1-페닐-1-프로판올을 사용하여 절차 A 에 의해서 제조.

실시예 808

N-(3-{1-[(3S)-3-(3,4-디클로로페녹시)-3-페닐프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1,2-디클로로-4-{[(1S)-3-클로로-1-페닐프로필]옥시}벤젠 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 A 에 의해서 제조: ESMS m/e: 525.3 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 809

N-(3-{1-[6-(2-플루오로페닐)-6-히드록시헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[6-(2-플루오로페닐)-6-옥소헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 L 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 441.3 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 810

N-[3-(1-{5-히드록시-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: 2-메틸-N-[3-(1-{5-옥소-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 L 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 477.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 811

N-(3-{1-[5-(4-플루오로페닐)-5-히드록시펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 L 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 427.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 812

N-(3-{1-[7-(2-플루오로페닐)-7-히드록시헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[7-(2-플루오로페닐)-7-옥소헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 L 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 455.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 813

N-(3-{1-[6-(3-플루오로페닐)-6-히드록시헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[6-(3-플루오로페닐)-6-옥소헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 L 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 441.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 814

N-(3-{1-[5-(2-플루오로페닐)-5-히드록시펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(2-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 L 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 427.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 815

N-(3-{1-[5-(3-플루오로페닐)-5-히드록시펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 L 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 427.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 816

N-(3-{1-[5-(3-클로로페닐)-5-히드록시펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(3-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 L 및 도식 AN 에 의해서 제조: E SMS m/e: 443.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 817

N-(3-{1-[6-(4-플루오로페닐)-6-히드록시헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[6-(4-플루오로페닐)-6-옥소헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸 프로판아미드를 사용하여 절차 L 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 441.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 818

N-(3-{1-[6-(4-클로로페닐)-6-히드록시헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[6-(4-클로로페닐)-6-옥소헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 L 및 도식 AN 에 의해서 제조: E SMS m/e: 456.9 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 819

N-(3-{1-[5-(4-클로로페닐)-5-히드록시펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: N-(3-{1-[5-(4-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 L 및 도식 AN 에 의해서 제조: E SMS m/e: 443.0 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 820

N-(4-{1-[(9-에틸-9H-카르바졸-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)부탄아미드: HOAc 없이, 9-에틸-9H-카르바졸-3-카르바알데히드 및 N-[4-(4-피페리디닐)페닐]부탄아미드를 사용하여 절차 F 및 도식 R 에 의해서 제조: ESMS m/e: 454.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 821

N-(3-{1-[(9-에틸-9H-카르바졸-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: HOAc 없이, 9-에틸-9H-카르바졸-3-카르바알데히드 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 F 및 도식 R 에 의해서 제조: E SMS m/e: 440.5 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 822

N-(3-{1-[(1,9-디메틸-9H-카르바졸-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: HOAc 없이, 1,9-디메틸-9H-카르바졸-3-카르바알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 F 및 도식 R 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05-6.77 (m, 10H), 5.20-5.12 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.34-3.24 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.56-2.38 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 2H), 2.08-1.88 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.16 (d, 6H, J = 6.8 Hz); ESMS m/e: 454.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 823

N-(3-{1-[(9-에틸-9H-카르바졸-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)시클로프로판카르복스아미드: HOAc 없이, 9-에틸-9H-카르바졸-3-카르바알데히드 및 N-[3-(4-피페리디닐)페닐]시클로프로판카르복스아미드를 사용하여 절차 F 및 도식 R 에 의해서 제조: ESMS m/e: 452.6 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 824

1-(3-{1-[(9-에틸-9H-카르바졸-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-피롤리딘: 도식 R 및 절차 F 에 의해서 제조. 1,2-디클로로에탄 (1.00 mL) 중의 1-(9-에틸-9H-카르바졸-3-일)에탄 (22.3 mg, 0.100 mmol) 및 1-[3-(4-피페리디닐) 페닐]-2-피롤리딘 (27.2 mg, 0.100 mmol) 용액을 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (63.6 mg, 0.300 mmol) 및 HOAc (5.70 uL, 0.100 mmol) 로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액 (10 mL) 으로 처리하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수 (10 mL) 로 세정한 후, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔여물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의

NH<sub>3</sub> (메탄올중 2.0 M) 5 % 를 사용하는 예비 TLC 로 정제하여 원하는 생성물 1-(3-{1-[(9-에틸-9H-카르바졸-3-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-피롤리딘 (4.60 mg, 9.43 %): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.99 (s, 1H), 7.43-7.28 (m, 5H), 6.96 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 4.31 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 3.77 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.70 (s, 2H), 3.06 (d, 2H, J = 10.6 Hz), 2.56-2.42 (m, 3H), 2.07 (m, 4H), 1.77 (m, 4H), 1.36 (m, 3H); ESMS m/e: 452.5 (M + H)<sup>+</sup>

N-{3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: HOAc 없이, 1H-인돌-5-카르바알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 F 및 도식 R 에 의해서 제조: ESMS m/e : 376.2 (M + H)<sup>+</sup>

1-(4-클로로부틸)-1H-인돌: 1H-인돌 및 1-브로모-4-클로로부탄을 사용하여 절차 AH 및 도식 P 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72-7.02 (m, 5H), 6.49 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 4.13 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.48 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H).

1-(3-클로로프로필)-1H-인돌: 1H-인돌 및 1-브로모-3-클로로프로판을 사용하여 절차 AH 및 도식 P 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70-7.04 (m, 5H), 6.50 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 4.31 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.42 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.28-2.20 (m, 2H).

실시예 825

N-(4-{1-[5-(1H-인돌-1-일)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(5-클로로펜틸)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[4-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 AH 및 도식 P 에 의해서 제조: ESMS m/e: 432.3 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 826

N-(4-{1-[5-(1H-인돌-1-일)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)부탄아미드: 1-(5-클로로펜틸)-1H-인돌 및 N-[4-(4-피페리디닐)페닐]부탄아미드를 사용하여 절차 AH 및 도식 P 에 의해서 제조: ESMS m/e: 432.3 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 827

N-(4-{1-[5-(1H-인돌-3-일)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 1-(5-클로로펜틸)-1H-인돌 및 N-[4-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 AH 및 도식 P 에 의해서 제조: ESMS m/e: 418.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 828

N-(4-{1-[6-(1H-인돌-1-일)헥실]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 1-(6-클로로헥실)-1H-인돌 및 N-[4-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 AH 및 도식 P 에 의해서 제조: ESMS m/e: 432.3 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 829

2-메틸-N-(3-{1-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)메틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: HOAc 없이, 1-메틸-1H-인돌-2-카르바알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 F 및 도식 R 에 의해서 제조: ESMS m/e: 390.3 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 830

N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: HOAc 없이, 1H-인돌-4-카르바알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 F 및 도식 R 에 의해서 제조: ESMS m/e : 376.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 831

N-(4-{1-[6-(1H-인돌-1-일)헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(6-클로로헥실)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[4-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 AH 및 도식 P 에 의해서 제조: ESMS m/e: 446.3 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 832

N-{3-[1-(1H-인돌-7-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: HOAc 없이, 1H-인돌-7-카르바알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 F 및 도식 R 에 의해서 제조: ESMS m/e : 376.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 833

N-[3-(1-{[1-(4-메톡시페닐)-1H-인돌-5-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-요오도-4-메톡시벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 482.0 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 834

메틸 4-[4-({4-[3-(이소부티릴아미노)페닐]-1-피페리디닐}메틸)-1H-인돌-1-일]벤조에이트: Cu 대신 CuBr 로, 메틸 4-요오도벤조에이트 및 N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 510.3 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 835

2-메틸-N-[3-(1-{[1-(3-메틸페닐)-1H-인돌-5-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-요오도-3-메틸벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 466.3 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 836

N-[3-(1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-4-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-플루오로-4-요오도벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66-6.92 (m, 12H), 6.65 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 3.69 (s, 2H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.58-2.40 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 2H), 1.94-1.76 (m, 4H), 1.25 (d, 6H, J = 6.8 Hz); ESMS m/e: 470.6 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 837

N-(3-{1-[4-(1H-인돌-1-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(4-클로로부틸)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 AH 및 도식 P 에 의해서 제조: ESMS m/e: 418.3 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 838

N-[3-(1-{[1-(4-클로로페닐)-1H-인돌-5-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-클로로-4-요오도벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 486.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 839

N-[3-(1-{[1-(3-메톡시페닐)-1H-인돌-5-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸 프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-요오도-3-메톡시벤젠 및 N-(3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 482.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 840

N-(4-{1-[4-(1H-인돌-1-일)부틸]-4-피페리디닐}페닐)부탄아미드: 1-(4-클로로부틸)-1H-인돌 및 N-[4-(4-피페리디닐)페닐]부탄아미드를 사용하여 절차 AH 및 도식 P 에 의해서 제조: ESMS m/e: 418.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 841

N-[3-(1-{[1-(2-메톡시페닐)-1H-인돌-5-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-요오도-2-메톡시벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 482.2 (M + H) <sup>+</sup>



실시예 842

N-[3-(1-([1-(3-클로로페닐)-1H-인돌-5-일]메틸)-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-클로로-3-요오도벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 486.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 843

메틸 2-[5-([4-[3-(이소부틸릴아미노)페닐]-1-피페리디닐]메틸)-1H-인돌-1-일]벤조에이트: Cu 대신 CuBr 로, 메틸 2-요오도벤조에이트 및 N-{3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 510.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 844

N-(3-{1-[3-(1H-인돌-1-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(3-클로로프로필)-1H-인돌 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 AH 및 도식 P 에 의해서 제조: ESMS m/e: 404.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 845

2-메틸-N-{3-[1-([1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-5-일]메틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-요오도-4-(트리플루오로메틸)벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 520.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 846

N-(3-{1-([1-(1,1'-비페닐)-2-일-1H-인돌-5-일]메틸)-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 2-요오도-1,1'-비페닐 및 N-{3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 528.3 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 847

2-메틸-N-[3-(1-([1-(2-메틸페닐)-1H-인돌-5-일]메틸)-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-요오도-2-메틸벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 466.2 (M+H)<sup>+</sup>

실시예 848

2-메틸-N-[3-(1-([1-(4-메틸페닐)-1H-인돌-5-일]메틸)-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-요오도-4-메틸벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 466.3 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 849

N-[3-(1-([1-(2-클로로페닐)-1H-인돌-5-일]메틸)-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-클로로-2-요오도벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 486.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 850

2-메틸-N-{3-(1-([1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-5-일]메틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-요오도-3-(트리플루오로메틸)벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80-6.94 (m, 12H), 6.69 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 3.36 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.58-2.42 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.25 (d, 6H, J = 7.2 Hz); ESMS m/e: 520.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 851

2-메틸-N-[3-(1-{[1-(2-니트로페닐)-1H-인돌-5-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-요오도-2-니트로벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 497.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시에 852

N-[3-(1-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-인돌-5-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-플루오로-2-요오도벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 470.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시에 853

2-메틸-N-[3-(1-{[1-(1-나프틸)-1H-인돌-5-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-요오도나프탈렌 및 N-{3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 502.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시에 854

N-[3-(1-{[1-(2,3-디클로로페닐)-1H-인돌-5-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1,2-디클로로-3-요오도벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-5-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68-6.94 (m, 12H), 6.68 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 3.69 (s, 2H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.54-2.42 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 4H), 1.25 (d, 6H, J = 6.8 Hz); ESMS m/e: 520.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시에 855

N-[3-(1-{[1-(2,3-디클로로페닐)-1H-인돌-7-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1,2-디클로로-3-요오도벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-7-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 520.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시에 856

N-[3-(1-{[1-(3-메톡시페닐)-1H-인돌-4-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-요오도-3-메톡시벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 482.3 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시에 857

N-[3-(1-{[1-(2,3-디클로로페닐)-1H-인돌-4-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1,2-디클로로-3-요오도벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 520.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시에 858

N-[3-(1-{[1-(3-클로로페닐)-1H-인돌-4-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-클로로-3-요오도벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 486.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시에 859

2-메틸-N-[3-(1-{[1-(3-메틸페닐)-1H-인돌-4-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-요오도-3-메틸벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 466.3 (M+H) <sup>+</sup>

#### 실시에 860

N-[3-(1-{[1-(3-메톡시페닐)-1H-인돌-7-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸 프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-요오도-3-메톡시벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-7-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여

하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 482.3 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 861

2-메틸-N-{3-[1-({1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-4-일}메틸)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-요오도-3-(트리플루오로메틸)벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 520.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 862

N-[3-(1-{[1-(3,4-디메틸페닐)-1H-인돌-4-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드 및 4-요오도-1,2-디메틸벤젠을 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 480.0 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 863

N-[3-(1-{[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-인돌-4-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1,3-디클로로-5-요오도벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 520.0 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 864

N-[3-(1-{[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-인돌-4-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1,2-디클로로-4-요오도벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 520.0 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 865

N-[3-(1-{[1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-1H-인돌-4-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 2-클로로-4-플루오로-1-요오도벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 504.0 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 866

N-[3-(1-{[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-인돌-4-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 2,4-디플루오로-1-요오도벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 488.0 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 867

2-메틸-N-[3-(1-{[1-(3-피리디닐)-1H-인돌-7-일]메틸}4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 3-요오도피리딘 및 N-{3-[1-(1H-인돌-7-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 453.1 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 868

N-{3-[1-(1H-인돌-6-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드: 1H-인돌-6-카르바알데히드 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 F 및 도식 R 에 의해서 제조: ESMS m/e: 376.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 869

2-메틸-N-[3-(1-{[1-(4-피리디닐)-1H-인돌-4-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 4-요오도피리딘 및 N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 453.2 (M + H) <sup>+</sup>

#### 실시예 870

2-메틸-N-[3-(1-{[1-(2-피리디닐)-1H-인돌-4-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 2-요오도피리딘 및 N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 453.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 871

N-[3-(1-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-인돌-4-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-플루오로-2-요오도벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 470.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 872

N-[3-(1-{[1-(4-클로로페닐)-1H-인돌-4-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-클로로-4-요오도벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 486.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 873

2-메틸-N-[3-(1-{[1-(3-피리디닐)-1H-인돌-4-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 3-요오도피리딘 및 N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 453.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 874

N-[3-(1-{[1-(2,3-디메틸페닐)-1H-인돌-4-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-요오도-2,3-디메틸벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 480.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 875

N-[3-(1-{[1-(3-플루오로페닐)-1H-인돌-4-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-플루오로-3-요오도벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 470.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 876

2-메틸-N-{3-[1-(1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-4-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-요오도-2-(트리플루오로메틸)벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 520.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 877

N-[3-(1-{[1-(2-클로로페닐)-1H-인돌-4-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-클로로-2-요오도벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-4-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 486.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시에 878

N-[3-(1-{[1-(2,3-디메틸페닐)-1H-인돌-7-일]메틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: Cu 대신 CuBr 로, 1-요오도-2,3-디메틸벤젠 및 N-{3-[1-(1H-인돌-7-일메틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 C 및 도식 Q1 에 의해서 제조: ESMS m/e: 480.0 (M + H) <sup>+</sup>

2-메틸-N-[3-(1-{5-옥소-5-(트리플루오로메틸)페닐}펜틸)-4-피페리디닐]페닐]프로판아미드: 5-클로로-1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 E 에 의해서 제조: ESMS m/e: 475.1 (M + H) <sup>+</sup>

N-(3-{1-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 E 에 의해서 제

조: ESMS m/e: 425.2 (M + H) <sup>+</sup>

N-(3-{1-[5-(3-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 5-클로로-1-(3-플루오로페닐)-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 E 에 의해서 제조: ESMS m/e: 425.2 (M + H) <sup>+</sup>

N-(3-{1-[5-(3-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 5-클로로-1-(3-클로로페닐)-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 E 에 의해서 제조: ESMS m/e: 441.1 (M + H) <sup>+</sup>

N-(3-{1-[5-(4-클로로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 5-클로로-1-(4-클로로페닐)-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 E 에 의해서 제조: ESMS m/e: 441.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 879

2-메틸-N-{3-[1-(3-옥소-3-페닐프로필)-4-피페리디닐]페닐}프로판아미드: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 대신 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 및 KI 대신 NaI, 및 3-클로로-1-페닐-1-프로판 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 E 에 의해서 제조: ESMS m/e: 379.3 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 880

N-(3-{1-[7-(2-플루오로페닐)-7-옥소헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 대신 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 및 KI 대신 NaI, 및 7-클로로-1-(2-플루오로페닐)-1-헵타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 E 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (s, br, 1H), 8.06-6.88 (m, 8H), 3.08-2.94 (m, 4H), 2.62-2.48 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.38-2.15 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 4H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.62-1.46 (m, 2H), 1.46-1.29 (m, 4H), 1.21 (d, 6H, J = 6.8 Hz); ESMS m/e: 453.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 881

N-(3-{1-[5-(2-플루오로페닐)-5-옥소펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 대신 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 및 KI 대신 NaI, 및 5-클로로-1-(2-플루오로페닐)-1-펜타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 E 에 의해서 제조: ESMS m/e: 425.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 882

N-(3-{1-[6-(3-플루오로페닐)-6-옥소헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 대신 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 및 KI 대신 NaI, 및 6-클로로-1-(3-플루오로페닐)-1-헥사논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 E 에 의해서 제조: ESMS m/e: 439.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 883

N-(3-{1-[6-(2-플루오로페닐)-6-옥소헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 대신 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 및 KI 대신 NaI, 및 6-클로로-1-(2-플루오로페닐)-1-헥사논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 E 에 의해서 제조: ESMS m/e: 439.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 884

N-(3-{1-[7-(4-플루오로페닐)-7-옥소헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 대신 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 및 KI 대신 NaI, 및 7-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1-헵타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 E 에 의해서 제조: ESMS m/e: 453.2 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 885

N-(3-{1-[6-(4-클로로페닐)-6-옥소헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 대신 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 및 KI 대신 NaI, 및 6-클로로-1-(4-클로로페닐)-1-헥사논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 E 에 의해서 제조: ESMS m/e: 455.1 (M + H) <sup>+</sup>

실시예 886

N-(3-{1-[7-(4-클로로페닐)-7-옥소헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 대신 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 및 KI 대신 NaI, 및 7-클로로-1-(4-클로로페닐)-1-헵타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 E 에 의해서 제조: ESMS m/e: 469.1 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 887

N-(3-{1-[6-(4-플루오로페닐)-6-옥소헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 대신 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 및 KI 대신 NaI, 및 6-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1-헵타논 및 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드를 사용하여 절차 K 및 도식 E 에 의해서 제조: ESMS m/e: 439.1 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 888

N-(3-{1-[6-(3-아세틸페녹시)-6-(2-플루오로페닐)헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(3-히드록시페닐)에탄논 및 N-(3-{1-[6-(2-플루오로페닐)-6-히드록시헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 559.5 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 889

N-(3-{1-[6-(2-플루오로페녹시)-6-(2-플루오로페닐)헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 2-플루오로페놀 및 N-(3-{1-[6-(2-플루오로페닐)-6-히드록시헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 535.1 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 890

N-(3-{1-[6-(4-플루오로페녹시)-6-(2-플루오로페닐)헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-플루오로페놀 및 N-(3-{1-[6-(2-플루오로페닐)-6-히드록시헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), HCl 염 δ 7.72-6.72 (m, 12H), 5.42-5.34 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, br, 2H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.80-2.46 (m, 6H), 2.05-1.78 (m, 6H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.56-1.38 (m, 3H), 1.25 (d, 6H, J = 6.8 Hz); ESMS m/e: 535.1 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 891

N-(3-{1-[6-(2-플루오로페닐)-6-(2-메톡시페녹시)헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 2-메톡시페놀 및 N-(3-{1-[6-(2-플루오로페닐)-6-히드록시헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 547.0 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 892

N-(3-{1-[6-(2-플루오로페닐)-6-(4-메톡시페녹시)헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-메톡시페놀 및 N-(3-{1-[6-(2-플루오로페닐)-6-히드록시헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 547.1 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 893

N-(3-{1-[6-(4-아세틸페녹시)-6-(2-플루오로페닐)헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(4-히드록시페닐)에탄논 및 N-(3-{1-[6-(2-플루오로페닐)-6-히드록시헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 559.2 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 894

N-(3-{1-[6-(3,4-디메톡시페녹시)-6-(2-플루오로페닐)헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 3,4-디메톡시페놀 및 N-(3-{1-[6-(2-플루오로페닐)-6-히드록시헵틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 577.6 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 895

N-(3-{1-[6-(2-에톡시페녹시)-6-(2-플루오로페닐)헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 2-에톡시페놀 및 N-(3-{1-[6-(2-플루오로페닐)-6-히드록시헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 561.1 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 896

N-(3-{1-[6-(4-브로모페녹시)-6-페닐헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-브로모페놀 및 N-{3-[1-(6-히드록시-6-페닐헥실)-4-피페리디닐}페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 577.0 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 897

N-(3-{1-[6-(4-플루오로페녹시)-6-(4-플루오로페닐)헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-플루오로페놀 및 N-(3-{1-[6-(4-플루오로페닐)-6-히드록시헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), HCl 염 δ 8.22 (s, br, 1H), 7.74-6.70 (m, 12H), 5.05-4.94 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, br, 2H), 3.02-2.83 (m, br, 2H), 2.81-2.58 (m, br, 4H), 2.58-2.36 (m, br, 2H), 2.02-1.66 (m, br, 6H), 1.66-1.46 (m, br, 1H), 1.46-1.35 (m, br, 3H), 1.26 (d, 6H, J = 6.0 Hz); ESMS m/e: 535.1 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 898

N-(3-{1-[6-(4-메톡시페녹시)-6-페닐헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-메톡시페놀 및 N-{3-[1-(6-히드록시-6-페닐헥실)-4-피페리디닐}페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 529.6 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 899

N-(3-{1-[6-(4-클로로페녹시)-6-(4-클로로페닐)헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-클로로페놀 및 N-{3-[1-[6-(4-클로로페닐)-6-히드록시헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 566.9 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 900

N-(3-{1-[6-(4-브로모페녹시)-6-(4-플루오로페닐)헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-브로모페놀 및 N-(3-{1-[6-(4-플루오로페닐)-6-히드록시헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 595.0 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 901

N-(3-{1-[6-(4-클로로페녹시)-6-(4-플루오로페닐)헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-클로로페놀 및 N-(3-{1-[6-(4-플루오로페닐)-6-히드록시헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), HCl 염 δ 7.93 (s, 1H), 7.72-6.68 (m, 12H), 5.06-4.98 (m, 1H), 3.66-3.50 (m, br, 2H), 3.02-2.82 (m, br, 2H), 2.80-2.57 (m, br, 4H), 2.57-2.38 (m, br, 2H), 2.02-1.76 (m, br, 6H), 1.64-1.48 (m, br, 1H), 1.48-1.36 (m, br, 3H), 1.25 (d, 6H, J = 6.8 Hz); C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 0.5EtOAc 에 대한 분석 계산치: C, 66.55; H, 7.18; N, 4.43; 실측치 C, 66.35; H, 6.86; N, 4.46. ESMS m/e: 550.8 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 902

N-(3-{1-[6-(4-클로로페닐)-6-(4-플루오로페녹시)헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-플루오로페놀 및 N-(3-{1-[6-(4-클로로페닐)-6-히드록시헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), HCl 염 δ 8.22 (s, br, 1H), 7.74-6.68 (m, 12H), 5.04-4.92 (m, 1H), 3.66-3.50 (m, br, 2H), 3.00-2.82 (br, 2H), 2.80-2.58 (m, br, 4H), 2.58-2.40 (m, br, 2H), 2.00-1.68 (m, br, 6H), 1.66-1.46 (m, br, 1H), 1.46-1.36 (br, 3H), 1.25 (d, 6H, J = 7.2 Hz); ESMS m/e: 551.1 (M + H)<sup>+</sup>

실시예 903

N-(3-{1-[6-(3-아세틸페녹시)-6-페닐핵심]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(3-히드록시페닐)에 타논 및 N-(3-{1-[6-(3-히드록시-6-페닐핵심)-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 541.2 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 904

N-(3-{1-[6-(4-클로로페녹시)-6-페닐핵심]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-클로로페놀 및 N-(3-{1-[6-(3-히드록시-6-페닐핵심)-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), HCl 염 δ 8.28 (s, 1H), 7.78-6.70 (m, 13H), 5.08-4.98 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, br, 2H), 3.02-2.82 (br, 2H), 2.82-2.56 (m, br, 4H), 2.56-2.34 (m, br, 2H), 2.05-1.75 (m, br, 6H), 1.64-1.48 (m, br, 1H), 1.48-1.34 (br, 3H), 1.25 (d, 6H, J = 6.8 Hz); ESMS m/e: 533.1 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 905

N-(3-{1-[6-(4-브로모페녹시)-6-(4-클로로페닐)핵심]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-브로모페놀 및 N-(3-{1-[6-(4-클로로페닐)-6-히드록시핵심]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 611.0 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 906

N-(3-{1-[6-(4-클로로페닐)-6-(4-메톡시페녹시)핵심]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-메톡시페놀 및 N-(3-{1-[6-(4-클로로페닐)-6-히드록시핵심]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 563.1 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 907

N-(3-{1-[6-(4-플루오로페닐)-6-(4-메톡시페녹시)핵심]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-메톡시페놀 및 N-(3-{1-[6-(4-플루오로페닐)-6-히드록시]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), HCl 염 δ 8.11 (s, 1H), 7.65-6.84 (m, 12H), 5.21-5.10 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, br, 2H), 3.02-2.82 (br, 2H), 2.82-2.56 (m, br, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.53-2.32 (m, br, 2H), 2.02-1.70 (m, br, 6H), 1.64-1.48 (m, br, 1H), 1.48-1.34 (br, 3H), 1.25 (d, 6H, J = 6.8 Hz); ESMS m/e: 547.1 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 908

N-(3-{1-[6-(3-아세틸페녹시)-6-(4-플루오로페닐)핵심]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(3-히드록시페닐)에타논 및 N-(3-{1-[6-(4-플루오로페닐)-6-히드록시핵심]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 559.1 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 909

N-(3-{1-[6-(4-플루오로페녹시)-6-페닐핵심]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-플루오로페놀 및 N-(3-{1-[6-(3-히드록시-6-페닐핵심)-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), HCl 염 δ 8.05 (s, br, 1H), 7.72-6.70 (m, 13H), 5.06-4.96 (m, 1H), 3.66-3.51 (m, 2H), 3.01-2.82 (m, br, 2H), 2.82-2.57 (m, br, 4H), 2.57-2.34 (m, br, 2H), 2.05-1.78 (m, br, 6H), 1.64-1.52 (m, br, 1H), 1.52-1.16 (m, br, 3H), 1.25 (d, 6H, J = 7.2 Hz); ESMS m/e: 517.0 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 910

N-(3-{1-[6-(2-아세틸페녹시)-6-(2-플루오로페닐)핵심]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(2-히드록시페닐)에타논 및 N-(3-{1-[6-(2-플루오로페닐)-6-히드록시핵심]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 559.0 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 911

N-[3-(1-{6-(4-플루오로페닐)-6-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시]핵심]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페놀 및 N-(3-{1-[6-(4-플루오로페닐)-6-히드록시핵심]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDC



$l_3$ ), HCl 염  $\delta$  8.23 (s, br, 1H), 7.74-6.88 (m, 11H), 5.20-5.12 (m, 1H), 3.68-3.52 (m, br, 2H), 3.02-2.82 (m, br, 2H), 2.82-2.60 (m, 4H), 2.58-2.38 (m, br, 2H), 2.12-2.02 (m, br, 1H), 2.02-1.80 (m, br, 5H), 1.68-1.52 (m, br, 1H), 1.52-1.36 (br, 3H), 1.25 (d, 6H,  $J = 7.2$  Hz); ESMS m/e: 603.3 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 912

N-(3-{1-[6-(3-아세틸페녹시)-6-(4-클로로페닐)헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(3-히드록시페닐)에타논 및 N-(3-{1-[6-(4-클로로페닐)-6-히드록시헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), HCl 염  $\delta$  8.41 (s, 1H), 7.72-6.84 (m, 12H), 5.18-5.10 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, br, 2H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.90-2.58 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.50-2.12 (m, 2H), 2.02-1.70 (m, br, 6H), 1.64-1.50 (m, br, 1H), 1.50-1.14 (m, br, 3H), 1.25 (d, 6H,  $J = 6.8$  Hz); ES MS m/e: 575.3 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 913

N-[3-(1-{6-(2-플루오로페닐)-6-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시]헥실}-4-피페리디닐)페닐)-2-메틸프로판아미드: 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페놀 및 N-(3-{1-[6-(2-플루오로페닐)-6-히드록시헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), HCl 염  $\delta$  8.35 (s, 1H), 7.68-6.82 (m, 11H), 5.58-5.48 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, br, 2H), 2.92-2.54 (m, 4H), 2.48-2.32 (m, br, 2H), 2.20-2.04 (m, 1H), 2.01-1.80 (m, 5H), 1.70-1.54 (m, 1H), 1.54-1.36 (m, 3H), 1.25 (d, 6H,  $J = 7.2$  Hz). C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>ClF<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 0.6MeOH 에 대한 분석 계산치: C, 63.12; H, 6.49; N, 4.25; 실측치: C, 63.38; H, 6.61; N, 3.95. ESMS m/e: 603.3 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 914

N-[3-(1-{6-(4-클로로페닐)-6-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시]헥실}-4-피페리디닐)페닐)-2-메틸프로판아미드: 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페놀 및 N-(3-{1-[6-(4-클로로페닐)-6-히드록시헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 619.2 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 915

N-[3-(1-{6-(3-플루오로페닐)-6-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시]헥실}-4-피페리디닐)페닐)-2-메틸프로판아미드: 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페놀 및 N-(3-{1-[6-(3-플루오로페닐)-6-히드록시헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 603.3 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 916

N-[3-(1-{6-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시]-6-페닐헥실}-4-피페리디닐)페닐)-2-메틸프로판아미드: 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페놀 및 N-{3-[1-(6-히드록시-6-페닐헥실)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 585.3 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 917

N-[3-(1-{7-(2-플루오로페닐)-7-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시]헥실}-4-피페리디닐)페닐)-2-메틸프로판아미드: 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페놀 및 N-(3-{1-[7-(2-플루오로페닐)-7-히드록시헥실]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 617.3 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 918

N-(3-{1-[5-(4-플루오로페닐)-5-(4-메톡시페녹시)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-메톡시페놀 및 N-(3-{1-[5-(4-플루오로페닐)-5-히드록시펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 533.1 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 919

N-(3-{1-[5-(4-브로모페녹시)-5-(4-플루오로페닐)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-브로모페놀 및 N-(3-{1-[5-(4-플루오로페닐)-5-히드록시펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), HCl 염  $\delta$  7.94 (s, br, 1H), 7.68-6.64 (m, 12H), 5.12-5.04 (m, 1H), 3.68-3.52 (m, br, 2H), 3.01-2.82 (br, 2H), 2.78-2.58 (m, br, 4H), 2.57-2.38 (m, br, 2H), 2.05-1.80 (m, br, 6H), 1.64-1.38 (m, br, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J = 7.2$  Hz); ESMS m/e: 581.0 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

#### 실시예 920

N-(3-{1-[5-(4-클로로페녹시)-5-(4-클로로페닐)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-클로로페놀 및 N-(3-{1-[5-(4-클로로페닐)-5-히드록시펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), HCl 염  $\delta$  7.86 (s, br, 1H), 7.62-6.72 (m, 12H), 5.12-5.02 (m, 1H), 3.68-3.52 (m, br, 2H), 3.02-2.82 (br, 2H), 2.82-2.56 (m, br, 4H), 2.56-2.40 (m, br, 2H), 2.06-1.80 (m, br, 6H), 1.64-1.40 (m, br, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J = 6.8$  Hz).  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1.3\text{MeOH}$  에 대한 분석 계산치: C, 63.25; H, 7.07; N, 4.42; 실측치: C, 63.41; H, 6.99; N, 4.17. ESMS m/e: 553.0 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

#### 실시예 921

N-(3-{1-[5-(4-클로로페녹시)-5-페닐펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-클로로페놀 및 N-{3-[1-(5-히드록시-5-페닐펜틸)-4-피페리디닐}페닐]-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), HCl 염  $\delta$  7.72-6.72 (m, 13H), 5.12-5.04 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, br, 2H), 3.01-2.83 (br, 2H), 2.68-2.62 (m, br, 2H), 2.62-2.48 (m, br, 4H), 2.04-1.82 (m, br, 6H), 1.62-1.40 (m, br, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J = 7.2$  Hz); ESMS m/e: 519.1 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

#### 실시예 922

N-(3-{1-[5-(3-아세틸페녹시)-5-(4-플루오로페닐)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(3-히드록시페닐)에탄올 및 N-(3-{1-[5-(4-플루오로페닐)-5-히드록시펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 545.1 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

#### 실시예 923

N-(3-{1-[5-(4-클로로페닐)-5-(4-플루오로페녹시)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-플루오로페놀 및 N-(3-{1-[5-(4-클로로페닐)-5-히드록시펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), HCl 염  $\delta$  8.05 (s, br, 1H), 7.74-6.68 (m, 12H), 5.08-4.99 (m, 1H), 3.67-3.56 (m, br, 2H), 3.02-2.82 (br, 2H), 2.80-2.57 (m, br, 4H), 2.57-2.38 (m, br, 2H), 2.05-1.80 (m, br, 6H), 1.64-1.40 (m, br, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J = 7.2$  Hz).  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 1.3\text{EtOAc}$  에 대한 분석 계산치: C, 64.93; H, 7.24; N, 4.07. 실측치: C, 65.01; H, 6.97; N, 3.85. ESMS m/e: 537.1 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

#### 실시예 924

N-(3-{1-[5-(4-브로모페녹시)-5-페닐펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-브로모페놀 및 N-{3-[1-(5-히드록시-5-페닐펜틸)-4-피페리디닐}페닐]-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), HCl 염  $\delta$  7.74-6.66 (m, 13H), 5.13-5.02 (m, 1H), 3.73-3.51 (m, br, 2H), 3.05-2.83 (br, 2H), 2.83-2.62 (br, 4H), 2.62-2.42 (m, br, 2H), 2.10-1.80 (m, br, 6H), 1.65-1.37 (m, br, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J = 6.8$  Hz); ESMS m/e: 562.9 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

#### 실시예 925

N-(3-{1-[5-(4-클로로페닐)-5-(4-메톡시페녹시)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-메톡시페놀 및 N-(3-{1-[5-(4-클로로페닐)-5-히드록시펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), HCl 염  $\delta$  8.13 (s, br, 1H), 7.72-6.70 (m, 12H), 5.08-4.97 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66-3.50 (m, br, 2H), 3.03-2.82 (br, 2H), 2.80-2.54 (m, br, 4H), 2.53-2.17 (m, br, 2H), 2.08-1.78 (m, br, 6H), 1.65-1.38 (m, br, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J = 6.8$  Hz).  $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.54\text{CH}_2\text{Cl}_2$  에 대한 분석 계산치: C, 63.80; H, 6.88; N, 4.44. 실측치: C, 63.84; H, 7.18; N, 4.00. ESMS m/e: 549.1 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

#### 실시예 926

N-(3-{1-[5-(4-플루오로페녹시)-5-(4-플루오로페닐)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-플루오로페놀 및 N-(3-{1-[5-(4-플루오로페닐)-5-히드록시펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), HCl 염  $\delta$  7.62-6.70 (m, 12H), 5.10-5.00 (m, 1H), 3.71-3.56 (m, br, 2H), 3.04-2.82 (br, 2H), 2.78-2.64 (m, br, 3H), 2.64-2.48 (m, br, 3H), 2.05-1.82 (m, br, 6H), 1.62-1.42 (m, br, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J = 6.0$  Hz); ESMS m/e: 521.2 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

#### 실시예 927

N-(3-{1-[5-(3-아세틸페녹시)-5-페닐펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(3-히드록시페닐)에 타논 및 N-{3-[1-(5-히드록시-5-페닐펜틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 526.9 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

#### 실시예 928

N-(3-{1-[5-(4-메톡시페녹시)-5-페닐펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-메톡시페놀 및 N-{3-[1-(5-히드록시-5-페닐펜틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 515.6 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

#### 실시예 929

N-[3-(1-{5-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시]-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페놀 및 N-[3-(1-{5-히드록시-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 639.2 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

#### 실시예 930

N-[3-(1-{5-(3-클로로페닐)-5-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시]펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페놀 및 N-(3-{1-[5-(3-클로로페닐)-5-히드록시펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), HCl 염  $\delta$  8.17 (s, br, 1H), 7.75-6.88 (m, 11H), 5.26-5.14 (m, 1H), 3.68-3.56 (m, br, 2H), 3.05-2.90 (br, 2H), 2.90-2.60 (m, br, 4H), 2.56-2.36 (m, br, 2H), 2.18-1.84 (m, br, 6H), 1.70-1.44 (m, br, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J = 7.2$  Hz).  $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.9\text{EtOAc}$  에 대한 분석 계산치: C, 60.98; H, 6.32; N, 3.89; 실측치: C, 60.99; H, 6.17; N, 3.81. ESMS m/e: 605.2 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

#### 실시예 931

N-[3-(1-{5-(2-플루오로페닐)-5-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시]펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페놀 및 N-(3-{1-[5-(2-플루오로페닐)-5-히드록시펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), HCl 염  $\delta$  7.89 (s, br, 1H), 7.72-6.88 (m, 11H), 5.59-5.48 (m, 1H), 3.70-3.48 (br, 2H), 3.05-2.84 (br, 2H), 2.82-2.58 (m, br, 4H), 2.58-2.40 (m, br, 2H), 2.22-1.82 (m, br, 6H), 1.71-1.42 (m, br, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J = 6.4$  Hz); ESMS m/e: 589.3 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

#### 실시예 932

N-[3-(1-{5-(3-플루오로페닐)-5-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시]펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페놀 및 N-(3-{1-[5-(3-플루오로페닐)-5-히드록시펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), HCl 염  $\delta$  7.79 (s, br, 1H), 7.63-6.82 (m, 11H), 5.24-5.15 (m, 1H), 3.70-3.56 (br, 2H), 3.04-2.84 (br, 2H), 2.82-2.60 (m, br, 4H), 2.60-2.42 (m, br, 2H), 2.20-1.83 (m, br, 6H), 1.70-1.44 (m, br, 2H), 1.25 (d, 6H,  $J = 6.4$  Hz); ESMS m/e: 589.3 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

#### 실시예 933

N-(3-{1-[5-(3-아세틸페녹시)-5-(4-클로로페닐)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(3-히드록시페닐)에 타논 및 N-(3-{1-[5-(4-클로로페닐)-5-히드록시펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), HCl 염  $\delta$  8.05 (s, br, 1H), 7.74-6.88

(m, 12H), 5.27-5.16 (m, 1H), 3.69-3.52 (m, br, 2H), 3.10-2.81 (br, 2H), 2.81-2.57 (m, br, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.52-2.40 (m, br, 2H), 2.05-1.80 (m, br, 6H), 1.66-1.42 (m, br, 2H), 1.25 (d, 6H, J = 6.8 Hz); C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.5CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> · 1.0H<sub>2</sub>O 에 대한 분석 계산치: C, 63.46; H, 6.91; N, 4.30. 실측치: C, 63.46; H, 7.09; N, 4.00. ESMS m/e: 561.1 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 934

N-[3-(1-{5-(4-클로로페닐)-5-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페놀 및 N-(3-{1-[5-(4-클로로페닐)-5-히드록시펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), HCl 염 δ 7.61-6.92 (m, 11H), 5.24-5.16 (m, 1H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.02-2.91 (br, 2H), 2.80-2.64 (m, br, 3H), 2.64-2.50 (m, 3H), 2.18-1.94 (m, br, 6H), 1.62-1.44 (m, br, 2H), 1.25 (d, 6H, J = 7.2 Hz); ESMS m/e: 605.3 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 935

N-[3-(1-{5-(4-플루오로페닐)-5-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시]펜틸}-4-피페리디닐)페닐]-2-메틸프로판아미드: 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페놀 및 N-(3-{1-[5-(4-플루오로페닐)-5-히드록시펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 589.3 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 936

N-(3-{1-[5-(4-브로모페녹시)-5-(4-클로로페닐)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-브로모페놀 및 N-(3-{1-[5-(4-클로로페닐)-5-히드록시펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 597.2 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 937

N-(3-{1-[5-(4-클로로페녹시)-5-(4-플루오로페닐)펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-클로로페놀 및 N-(3-{1-[5-(4-플루오로페닐)-5-히드록시펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 537.3 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 938

N-(3-{1-[5-(2-아세틸페녹시)-5-페닐펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 1-(2-히드록시페닐)에 타논 및 N-{3-[1-(5-히드록시-5-페닐펜틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 527.0 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 939

N-(3-{1-[5-(2-에톡시페녹시)-5-페닐펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 2-에톡시페놀 및 N-{3-[1-(5-히드록시-5-페닐펜틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 529.2 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 940

N-(3-{1-[5-(4-플루오로페녹시)-5-페닐펜틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 4-플루오로페놀 및 N-{3-[1-(5-히드록시-5-페닐펜틸)-4-피페리디닐]페닐}-2-메틸프로판아미드를 사용하여 절차 A 및 도식 AN 에 의해서 제조: ESMS m/e: 503.2 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 941

N-(3-{1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 4-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논을 사용하여 절차 K (KI) 및 도식 E (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 에 의해서 제조: ESMS m/e: 411.2 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 942

2-메틸-N-(3-{1-[3-(1H-피롤-3-일)프로필]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 3-(3-브로모프로필)-1H-피롤을 사용하여 절차 K (KI) 및 도식 E ( $K_2CO_3$ ) 에 의해서 제조: ESMS m/e: 354.2 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 943

N-(3-{1-[4-(4-이소프로필페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 4-클로로-1-(4-이소프로필페닐)-1-부타논을 사용하여 절차 K (KI) 및 도식 E ( $K_2CO_3$ ) 에 의해서 제조: ESMS m/e: 435.2 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 944

N-(3-{1-[4-(4-메톡시페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 4-클로로-1-(4-메톡시페닐)-1-부타논을 사용하여 절차 K (KI) 및 도식 E ( $K_2CO_3$ ) 에 의해서 제조: ESMS m/e: 423.2 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 945

2-메틸-N-(3-{1-[4-(4-메틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 4-클로로-1-(4-메틸페닐)-1-부타논을 사용하여 절차 K (KI) 및 도식 E ( $K_2CO_3$ ) 에 의해서 제조: ESMS m/e: 407.2 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 946

N-(3-{1-[4-(4-TERT-부틸페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 1-(4-tert-부틸페닐)-4-클로로-1-부타논을 사용하여 절차 K (KI) 및 도식 E ( $K_2CO_3$ ) 에 의해서 제조: ESMS m/e: 449.2 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 947

N-(3-{1-[4-(4-브로모페닐)-4-옥소부틸]-4-피페리디닐}페닐)-2-메틸프로판아미드: 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 1-(4-브로모페닐)-4-클로로-1-부타논을 사용하여 절차 K (KI) 및 도식 E ( $K_2CO_3$ ) 에 의해서 제조: ESMS m/e: 471.3 (M + H)<sup>+</sup>

#### 실시예 948

2-메틸-N-(3-{1-[4-옥소-4-(2-티에닐)부틸]-4-피페리디닐}페닐)프로판아미드: 2-메틸-N-[3-(4-피페리디닐)페닐]프로판아미드 및 4-클로로-1-(2-티에닐)-1-부타논을 사용하여 절차 K (KI) 및 도식 E ( $K_2CO_3$ ) 에 의해서 제조: ESMS m/e: 399.1 (M + H)<sup>+</sup>

## II. 일반 구조의 합성 방법

단락 I 에 기재한 실시예는 단지 MCH1 안타고니스트를 합성하는데 사용되는 방법을 예시한 것이다. 다른 유도체는 실시예를 합성하는데 사용되는 합성 방법에 기초한 일반화된 방법을 사용하여 수득할 수 있다.

다른 유도체를 형성하도록 아미노, 아미도, 카르복실산 및 히드록실기와 같은 치환기에 대한 보호 및 탈보호 방법을 일반화된 합성 방법에 혼입하는 것이 필요할 수 있다. 상기 기의 보호 및 탈보호 방법은 당업계에 충분히 공지되어 있으며, 예컨대 문헌 [in Green, T.W. and Wuts, P.G.M. (1991) Protection Groups in Organic Synthesis, 2<sup>nd</sup> Edition John Wiley amp; Sons, New York]에서 발견할 수 있다.

## III. 경구용 조성물

본 발명의 화합물의 경구용 조성물의 특정한 양태로서, 본원에 기재된 화합물중 하나 100 mg 을 충분히 미분화된 락토오스와 제형화하여, 크기 0 경질 젤 캡슐을 채우기 위한 총량 580 내지 590 mg 을 제공한다.

## IV. 클론화 쥐 MCH1 수용체에서 화합물의 약리학적 평가

하기 기재하는 프로토콜을 사용하여 클론화 쥐 MCH1 수용체에서 본 발명의 화합물의 약리학적 성질을 평가하였다.

## 숙주 세포

이종구조적으로 표현된 단백질을 연구하기 위해서 광범위한 호스트 세포를 사용할 수 있다. 이들 세포는 Cos-7, CHO, LM(tk-), HEK293, Peak rapid 293 등과 같은 선별된 포유동물 라인; Sf9, Sf21 등과 같은 곤충 세포 라인; 크세노푸스 난모세포와 같은 양서류 세포 라인; 및 기타를 포함하나, 이로 제한되지 않는다.

COS 7 세포를 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub> 에서 보충물 (10 % 소의 송아지 혈청, 4 mM 글루타민, 100 단위/ml 페니실린/100 Fg/ml 스트렙토마이신을 갖는 Dulbecco's 개질 독수리 배지) 을 갖는 DMEM 내의 150 mm 플레이트상에서 성장시킨다. COS-7 셀의 저장 플레이트를 트립신화시키고 3-4 일마다 1:6 으로 분열시킨다.

사람의 태아 신장 293 세포를 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub> 에서 보충물 (10 % 송아지 혈청, 4 mM 글루타민, 100 단위/ml 페니실린/100 Fg/ml 스트렙토마이신) 을 갖는 DMEM 내의 150 mm 플레이트상에서 성장시킨다. 293 셀의 저장 플레이트를 트립신화시키고 3-4 일마다 1:6 으로 분열시킨다.

사람의 태아 신장 Peak rapid 293 (Peakr293) 세포를 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub> 에서 보충물 (10 % 태아 소 혈청, 10 % L-글루타민, 50 Fg/ml 젠타마이신) 을 갖는 DMEM 내의 150 mm 플레이트상에서 성장시킨다. Peak rapid 293 셀의 저장 플레이트를 트립신화시키고 3-4 일마다 1:12 로 분열시킨다.

생쥐 섬유아세포 LM(tk-) 세포를 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub> 에서 보충물 (10 % 소의 송아지 혈청, 4 mM 글루타민, 100 단위/ml 페니실린/100 Fg/ml 스트렙토마이신을 갖는 Dulbecco's 개질 독수리 배지) 을 갖는 DMEM 내의 150 mm 플레이트상에서 성장시킨다. LM(tk-) 셀의 저장 플레이트를 트립신화시키고 3-4 일마다 1:10 으로 분열시킨다.

차이니스 햄스터 난소(CHO) 세포는, 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 에서, 보충물(10% 송아지 혈청, 4 mM L-글루타민 및 100 유닛/ml 페니실린/ 100 Fg/ml 스트렙토마이신)을 갖는 HAM's F-12 배지에서 150 mm 플레이트 상에서 배양되었다. CHO 세포의 스톱 플레이트를 트립신화하고, 매 3-4 일 마다 1:8 로 분할하였다.

마우스 배아 섬유아세포 NIH-3T3 는, 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 에서, 보충물(10% 송아지 혈청, 4 mM 글루타민, 100 유닛/ml 페니실린/100 Fg/ml 스트렙토마이신)을 갖는 Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) 에서 150 mm 플레이트 플레이트에서 배양된다. NIH-3T3 세포의 저장 플레이트를 트립신화하고, 3-4 일 마다 1:8 로 분할하였다.

Sf9 및 Sf21 세포는, CO<sub>2</sub> 없이 27 °C에서, 10% 의 우태아 혈청으로 보충된 TMN-FH 배지에서 150 mm 조직 배양 디쉬 상에서 단층으로 배양된다. 또한, 하이-파이브 곤충 세포가, CO<sub>2</sub> 없이 27 °C 에서, L-글루타민으로 보충된 Ex Cell 400<sup>™</sup> 배지에서 150 mm 조직 배양 디쉬 상에서 배양된다.

몇 가지 경우에, 부착성의 단층으로 성장하는 세포주가 현탁 배양으로 전환될 수 있어서, 세포 수율을 증가시키고, 통상의 수용체 선별 도식용 균일 분석 물질의 큰 배치를 제공할 수 있다.

## 일시적 발현

연구되는 단백질을 코딩하는 DNA 는, 하기를 포함하나 이에 제한되지 않는 여러 방법에 의해서, 각종 포유류, 곤충, 양서류 및 기타 세포주 내에서 일시적으로 발현이 될 수 있다; 칼슘 포스페이트 매개, DEAE-덱스트란 매개, 리포솜 매개, 바이러스 매개, 전기 천공 매개 및 미세주입 전달. 상기 방법의 각각은 DNA, 세포주 및 연속해서 이용되는 분석 형태에 의존하여, 분류된 실험 변수의 최적화를 요구할 수 있다.

Peak rapid 293 세포에 적용되는 칼슘 포스페이트 방법에 대한 통상적인 절차를 하기에 기술한다:

부착성 세포를 트랜스펙션 약 24 시간 전에 채취하고, 150 mm 조직 배양 디쉬 내에  $3.5 \times 10^6$  세포/디쉬의 밀도로 재 평플레이트 배양하고, 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 에서 하룻 밤에 걸쳐 배양하도록 한다. CaCl<sub>2</sub> 및 DNA(250 mM CaCl<sub>2</sub> 내 DNA 15 Fg)의 혼합물 250 Fl 을 5 ml 플라스틱 튜브에 첨가하고, 500 Fl 의 2X HBS (280 mM NaCl, 10 mM KCl, 1.5 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 12 mM 덱스트로스, 50 mM HEPES)를 부드럽게 혼합하면서, 서서히 첨가한다. 상기 혼합물을 실온에서 20 분 동안 배양하여, DNA 침전물이 형성되도록 한다. 이어서, 상기 DNA 침전 혼합물을 각 플레이트 내의 배양 배지에 첨가하고, 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 에서 5 시간 동안 배양한다. 배양 후에, 5 ml 의 배양 배지(DMEM, 10% FBS, 10% L-글루타민 및 50 µg/ml 겐타마이신)을 각 플레이트에 첨가한다. 이어서 상기 세포를 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 에서 24 내지 48 시간 동안 배양한다.

Cos-7 세포에 적용되는 DEAE-덱스트란 방법을 위한 통상적인 절차는 하기와 같이 기술된다; 트랜스펙션용으로 사용되는 세포를 트랜스펙션 24 시간 전에 분할하여, 트랜스펙션시에 70-80% 로 합류하는 플라스크를 제공한다. 간략하게는, 8 Fg 의 필요한 임의의 부가 DNA(예를 들면, G<sub>α</sub> 단백질 발현 벡터, 리포터 구축물, 항생제 저항성 마커, 목

(mock) 벡터 등)를 더한 8 Fg의 수용체 DNA를 9 ml의 완전 DMEM을 더한 DEAE-덱스트란 혼합물(PBS 내 10 mg/ml)에 부가한다. T225 플라스크(아래로 합류하는) 내에 평 플레이트 배양된 Cos-7 세포를 PBS로 한 번 세척하고, DNA 혼합물을 각 플라스크에 첨가한다. 상기 세포를 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>에서 30 분 동안 배양한다. 배양 후에, 80 FM 클로로퀸을 가진 완전 DMEM 36 ml를 각 플라스크에 부가하고, 추가로 3 시간 동안 배양하도록 한다. 이어서 배지를 빨아들인 후, 정확히 2 분 동안, 10 %의 DMSO를 함유하는 24 ml의 완전 배지를 빨아들인다. 이어서, 상기 세포를 PBS로 두 번 세척하고, 각 플라스크에 30 ml의 완전 DMEM을 첨가한다. 이어서, 상기 세포를 하룻밤 동안 배양하도록 한다. 다음날 상기 세포를 트립신화에 의해서 채취하고, 수행되는 분석 형태에 따라 필요한 것으로서 재파종된다.

CHO 세포에 적용되는 리포솜-매개 트랜스펙션을 위한 일반적인 절차는 하기와 같이 기술된다; 트랜스펙션용으로 사용되는 세포를 트랜스펙션 24 시간 전에 분할하여, 트랜스펙션 시에 70-80%로 합류하는 플라스크를 제공한다. 필요한 임의의 부가 DNA(예를 들면, G<sub>α</sub> 단백질 발현 벡터, 리포터 구축물, 항생제 저항성 마커, 목 벡터 등)를 더한 수용체 DNA의 각종 비율을 포함할 수 있는 총 10 Fg의 DNA가 각각 75 cm<sup>2</sup> 플라스크의 세포를 트랜스펙션하는데 사용된다. 리포솜 매개 트랜스펙션을 제조자의 추천(LipofectAMINE, GibcoBRL, Bethesda, MD)에 따라 수행한다. 트랜스펙션된 세포는 트랜스펙션 후 24 시간이 지나 채취되고, 이용된 분석이 요구하는 바에 따라 사용되거나, 재파종된다.

Cos-7 세포에 적용되는 전기 천공법을 위한 일반적인 절차는 하기와 같이 기술된다; 트랜스펙션용으로 사용되는 세포를 트랜스펙션 24 시간 전에 분할하여, 트랜스펙션 시에 하부로 합류하는 플라스크를 제공한다. 상기 세포를 그것의 배양 배지 내에서 재현탁된 트립신화에 의해 채취하고 수를 세었다. 4×10<sup>6</sup> 세포를 30.0 FI의 DMEM 내에 현탁하고, 전기 천공 큐벳에 위치시킨다. 8 Fg의 필요한 임의의 부가 DNA(예를 들면, G<sub>α</sub> 단백질 발현 벡터, 리포터 구축물, 항생제 저항성 마커, 목 벡터 등)를 더한 8 Fg의 수용체 DNA를 세포 현탁액에 부가하고, 상기 큐벳을 BioRad Gene Pulser 내에 위치시키고, 전기 펄스를 가한다(Gene Pulser 장치: 0.25 kV 볼트, 950 FF 용량). 펄스 후에, 800 FI의 완전 DMEM을 각 큐벳에 부가하고, 현탁액을 무균 튜브에 전달한다. 완전 배지를 각 관에 부가하여, 최종 세포 농도를 1×10<sup>5</sup> 세포/100 FI가 되도록 한다. 이어서, 수행되는 분석 형태에 따라서 필요한 대로 상기 세포를 평플레이트 배양한다.

이종 단백질의 바이러스 매개 발현을 위한 일반적인 절차는 곤충 Sf9 세포의 배쿨로바이러스 감염을 위해 하기와 같이 기술된다. 본원에 개시된 수용체를 코딩하는 DNA의 코딩 영역은 존재 제한 부위 또는 폴리펩티드의 코딩 영역에서 5' 및 3'로 조작되는 부위에 pBlueBacIII로 서브 클로닝될 수 있다. 배쿨로바이러스를 생성하기 위하여, 0.5 Fg의 바이러스 DNA (BaculoGold) 및 3 Fg의 폴리펩티드를 코딩하는 DNA 구축물을, Pharmingen ('Baculovirus Expression Vector System: Procedures and Methods Manual' 중)에 의해 약술된 바와 같이, 칼슘 포스페이트 동시 침전 방법에 의해 2×10<sup>6</sup>의 *Spodoptera frugiperda* 곤충 Sf9 세포로 동시 트랜스펙트할 수 있다. 이어서, 상기 세포를 27 °C에서 5 일 동안 배양한다. 동시 트랜스펙션 플레이트의 상층액을 원심 분리에 의해 채취할 수 있고, 재조합 바이러스 플라크를 정제할 수 있다. 세포를 바이러스로 감염시키는 절차, 바이러스 스톡을 제조하는 절차 및 바이러스 스톡의 역가를 측정하는 절차는 Pharmingen의 매뉴얼에 기술된 바와 같다. 일반적으로, 유사한 이론이 레트로바이러스, 심리키 포레스트 바이러스 및 아데노-, 헤르페스- 및 백시니아 바이러스 등의 이종 가닥 DNA 바이러스를 통한 포유류 세포 발현에 적용될 것이다.

#### 안정된 발현

이종 DNA는 세포가 영속적으로 외부 단백질을 발현하도록 하면서, 안정적으로 숙주 세포에 혼입될 수 있다. DNA의 세포로의 전달 방법은 일시적 발현을 위해 상기 기술된 바와 유사하나, 목적된 숙주 세포에 약물 내성을 부여하기 위하여 종속 유전자의 동시 트랜스펙션을 요구한다. 발생하는 약물 내성은 이종 DNA를 취하는 세포를 선택하고, 유지하기 위하여 이용될 수 있다. 저항성 유전자의 분류에 네오마이신, 카나마이신 및 하이그로마이신이 포함될 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 수용체 연구의 목적으로, 이종 수용체 단백질의 안정된 발현이 CHO, HEK293, LM(tk-) 등을 포함하는 포유 동물 세포 내에서 수행될 수 있으나, 반드시 이에 제한되는 것은 아니다.

#### 세포막 제조

결합 분석을 위하여, 트랜스펙션된 세포 펠렛이 빙냉된 버퍼(20 mM Tris, HCl, 5 mM EDTA, pH 7.4) 내에 현탁되고, 7 초 동안 초음파 분해에 의해 균질화된다. 세포 용해물이 4 °C에 5 분 동안 200×g에서 원심 분리된다. 이어서, 상층액이 4 °C에서 20 분 동안 40,000×g에서 원심 분리된다. 생성된 펠렛을 균질화 버퍼 내에서 한 번 세척하고, 결합 버퍼 내에서 현탁한다(방사 리간드 결합을 위한 방법 참조). 단백질 농도를 소 혈청 알부민을 표준으로 사용하는 브래드포드(1976) 방법에 의해 결정한다. 결합 분석은 통상적으로 즉시 수행되나, 미래의 사용을 위해 배취 내에서 막을 제조하여 액체 질소에 동결 보관시킬 수 있다.

#### 방사 리간드 결합 분석법

랫 MCH1 수용체에 대한 방사 리간드 결합 분석이 플라스미드 pcDNA3.1-rMCH1-f (ATCC 특허 기탁 번호 제 PTA-350S 호)를 사용하여 수행되었다. 플라스미드 pcDNA3.1-rMCH1-f 는 랫 MCH1 수용체의 발현을 가능케 하기 위하여 랫 MCH1 수용체를 코딩하는 DNA 에 작동 가능하게 연결된 포유 동물 세포 내 DNA 발현을 위해 필요한 조절 요소를 함유한다. 플라스미드 pcDNA3.1-rMCH1-f 는 특허 절차를 위한 목적의 미생물의 기탁의 국제적 인정을 위한 부타페스트 조약하에, 아메리칸 타입 컬처 컬렉션(ATCC)(12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852, U.S.A.)으로 2001 년 7 월 5 일에 기탁되었고, ATCC 특허 기탁 번호 제 PTA-3505 호를 부여받았다.

또한 결합 분석이, 이후에 기술된 바와 같이, 플라스미드 pEXJ.HR-TL231 (ATCC 등록 번호 제 203197 호)을 사용하여 수행될 수 있다. 플라스미드 pEXJ.HR-TL231 은 인간의 MCH1 수용체를 코딩하고, 특허 절차의 목적을 위한 미생물의 기탁의 국제적 인정을 위한 부타페스트 조약하에, 아메리칸 타입 컬처 컬렉션(ATCC)(12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852, U.S.A.)으로 1998 년 9월 17 일에 기탁되었고, ATCC 등록 번호 제 203197 호를 부여받았다.

칼슘 포스페이트 방법을 사용하여, 인간 배아 간 피크 레피드 293 세포(Peakr293 세포)를 MCH1 수용체를 코딩하는 DNA 로 일시적으로 트랜스펙션 시켰고, 세포 막을 상기와 같이 제조하였다. 랫 MCH1 수용체로 트랜스펙션된 Peakr293 세포로부터 막과의 결합 실험을, 50 mM 트리스 pH 7.4, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.16 mM PMSF, 1 mM 1,10 페난트롤린 및 0.2% BSA 로 이루어진 배양 버퍼를 사용하여, 0.08 nM [<sup>3</sup>H] 화합물 A(화합물 A 의 합성은 하기에 상세히 기술된다)로 수행하였다. 결합은 25 °C 에서 90 분 동안 수행되었다. 세척 버퍼로서 50 nM tris pH 7.4 를 사용하여, 5% PEI 에 미리 담근 GF/C 유리 섬유 필터 상의 빠른 진공 여과에 의해 배양이 종료되었다. 모든 실험에서, 비특이적 결합은 10 pM 화합물 A 를 사용하여 정의된다.

### 기능 분석

세포는 기능 분석을 사용하여 내재하는 포유 동물 수용체의 존재를 스크리닝할 수 있다. 내재하는 수용체가 존재하지 않거나, 저 수준으로 존재하는 세포를, 기능 분석에 사용하기 위하여, 외인성의 수용체로 트랜스펙션할 수 있다.

광범위한 분석이 수용체의 활성을 스크리닝하기 위하여 사용될 수 있다. 상기는 예를 들면, 포스파티딜 이노시톨, cAMP, Ca<sup>++</sup> 및 K<sup>+</sup> 의 전통적인 측정 내지는; 상기와 동일한 이차 전달자이나, 더욱 높은 재료 처리량을 가지고, 더욱 일반적이고 더욱 민감하도록 변형되거나 개조된 것을 측정하는 시스템; 예를 들면, 물질 대사 변화, 분화 및 세포 분열/증식 등의 수용체 활성으로부터 기인하는 더욱 일반적인 세포 사건을 보고하는 세포 기재 플랫폼; 예를 들면, 심장 혈관, 진통제, 식욕촉진제, 불안 완화제 및 진정제 효과를 포함하는 수용체 활성화와 함께 관여되는 것으로 생각되는 복합적인 생리학적 또는 행동 변화를 모니터하는 고급 유기 분석법이다.

### 방사 리간드 결합 분석 결과

전술한 화합물은 클로닝된 랫 MCH1 을 사용하여 분석되었다. 상기 화합물의 결합 친화성은 표 1 에 제시된다.

### 표 1

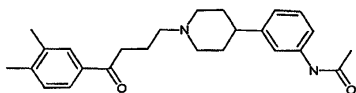


실시예 번호

구조

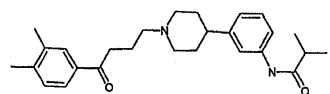
Ki (nM)  
rMCH1

1



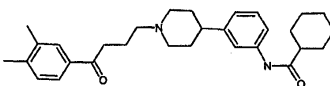
90

2



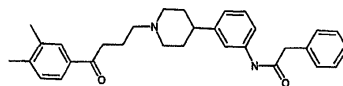
3.9

3



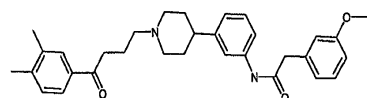
768

4



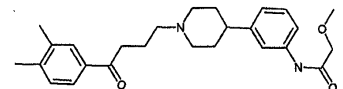
357

5



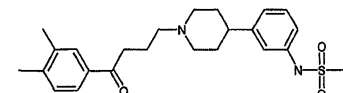
14.2

6



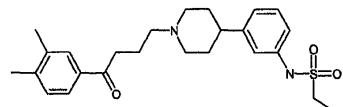
274

7

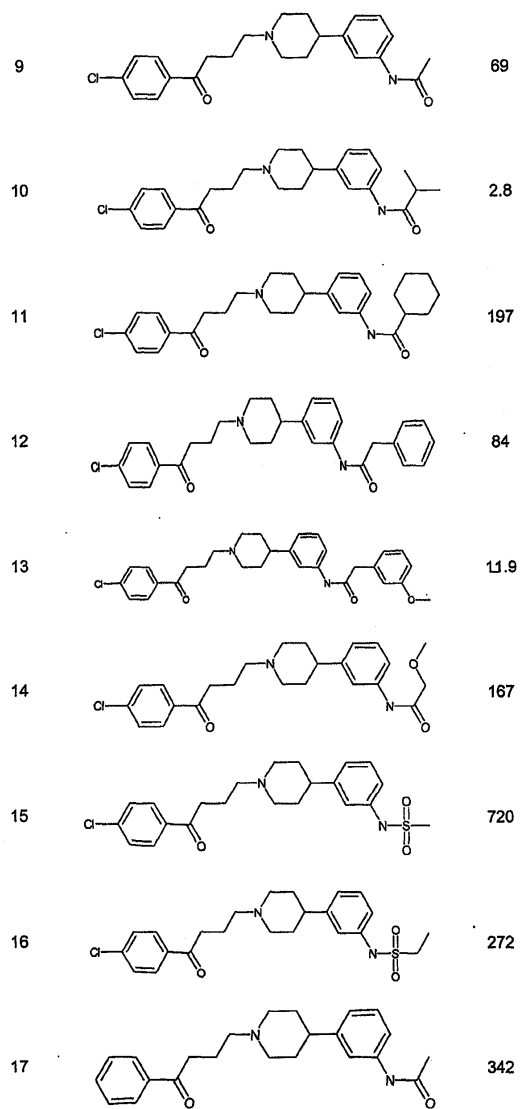


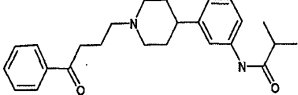
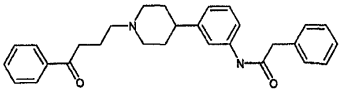
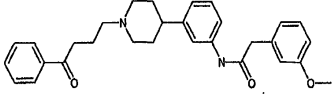
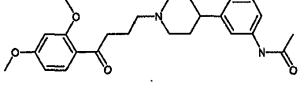
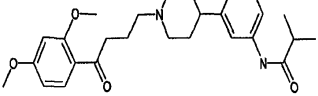
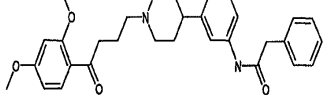
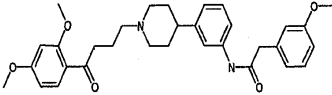
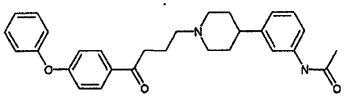
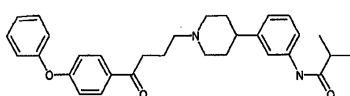
1000

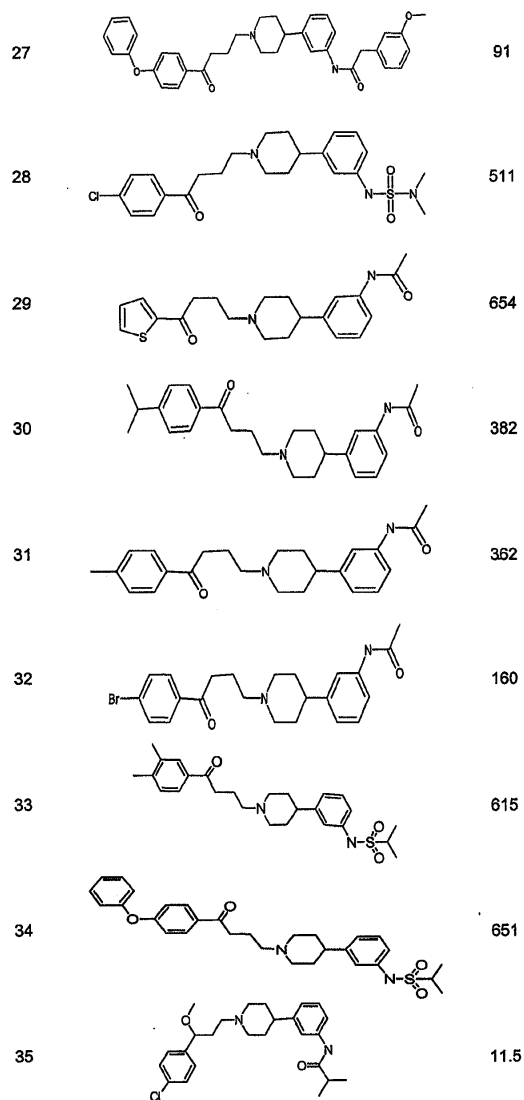
8

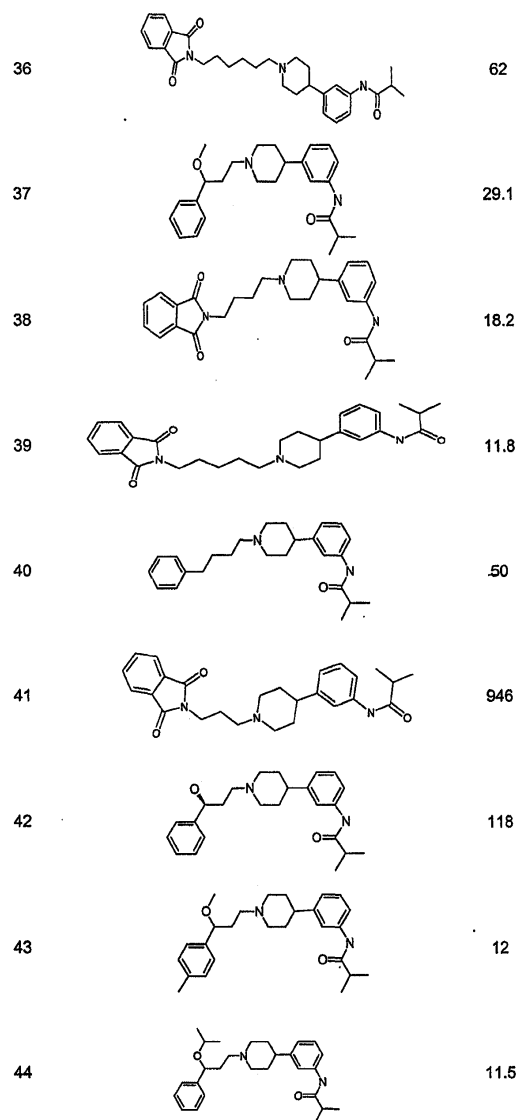


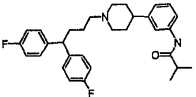
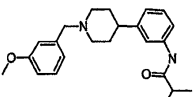
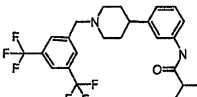
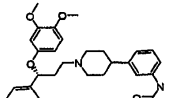
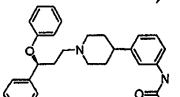
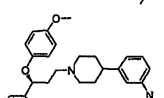
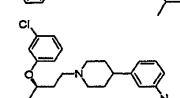
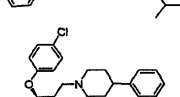
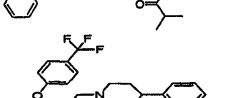
627

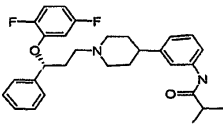
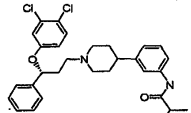
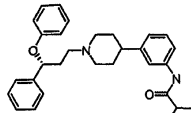
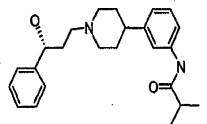
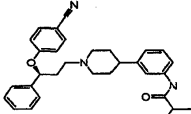
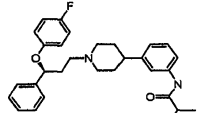
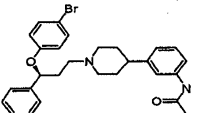
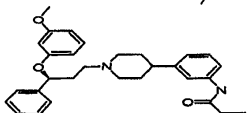
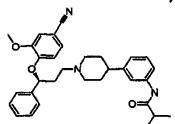


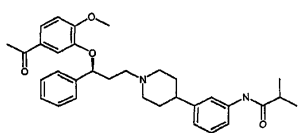
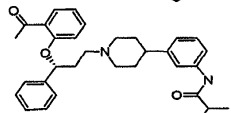
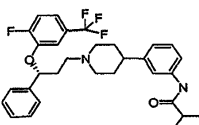
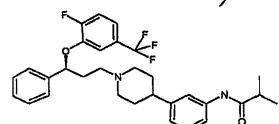
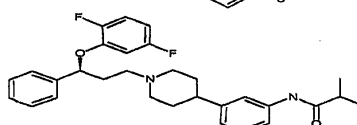
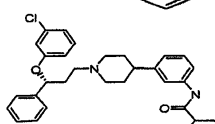
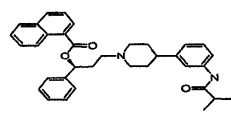
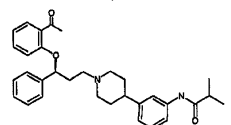
|    |                                                                                     |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 18 |    | 29.5 |
| 19 |    | 506  |
| 20 |    | 21   |
| 21 |    | 630  |
| 22 |    | 52   |
| 23 |    | 1036 |
| 24 |    | 67   |
| 25 |  | 463  |
| 26 |  | 192  |





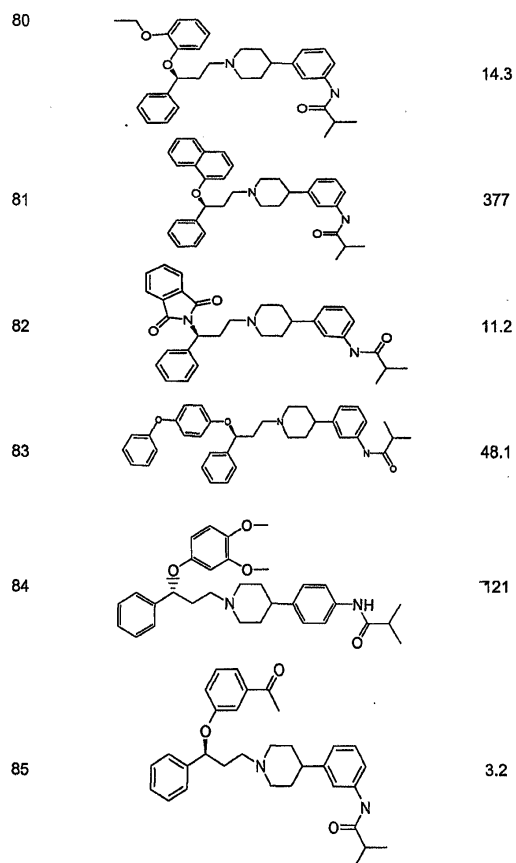
|    |                                                                                     |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 45 |    | 1.6 |
| 46 |    | 187 |
| 47 |    | 52  |
| 48 |    | 6.7 |
| 49 |    | 7.1 |
| 50 |    | 3.9 |
| 51 |    | 3.1 |
| 52 |   | 3.8 |
| 53 |  | 7.1 |

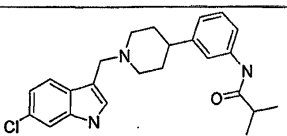
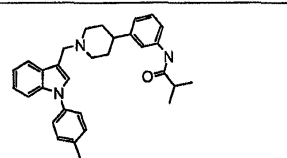
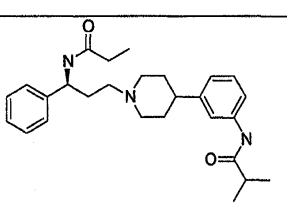
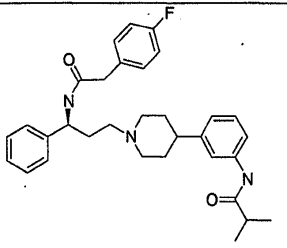
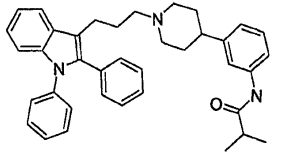
|    |                                                                                     |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 54 |    | 4.9   |
| 55 |    | 5     |
| 56 |    | 22.3  |
| 57 |    | 16.6  |
| 58 |    | 2.01  |
| 59 |    | 12.9  |
| 60 |    | 0.923 |
| 61 |  | 13.6  |
| 62 |  | 12.8  |

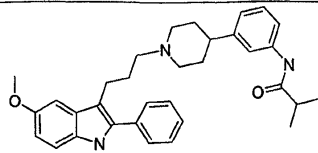
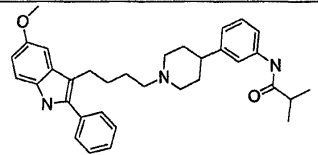
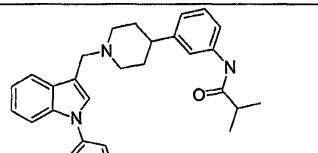
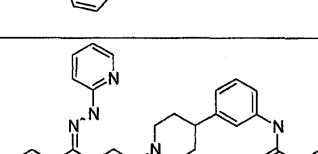
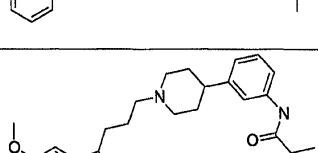
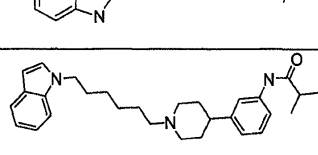
|    |                                                                                     |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 63 |    | 22.4 |
| 64 |    | 14.8 |
| 65 |    | 17   |
| 66 |    | 3.3  |
| 67 |    | 5.9  |
| 68 |    | 9.3  |
| 69 |   | 32.5 |
| 70 |  | 50   |

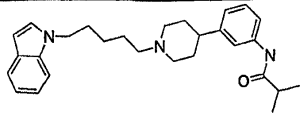
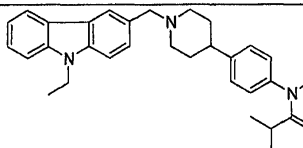
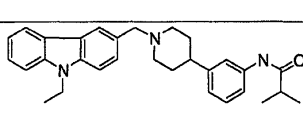
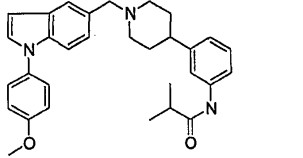
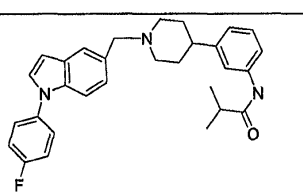
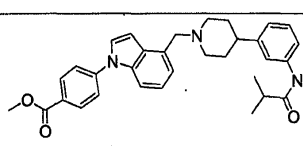


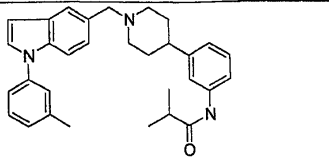
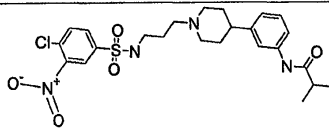
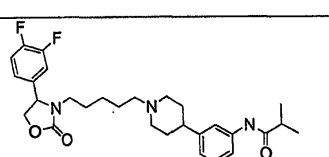
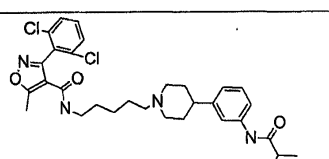
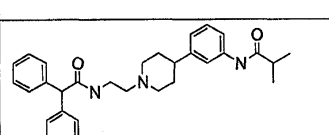
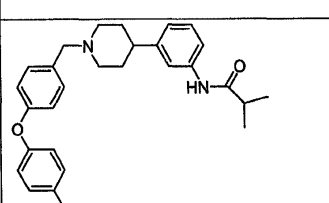


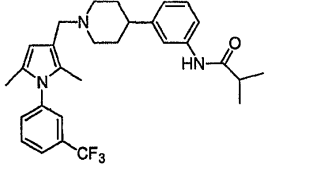
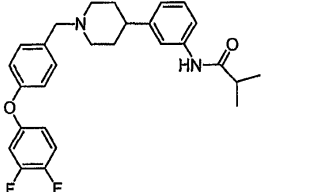
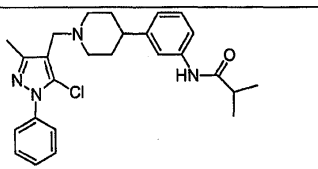
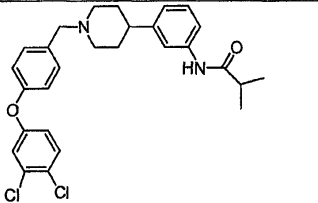
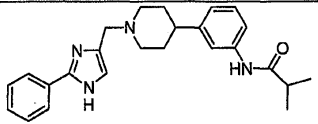


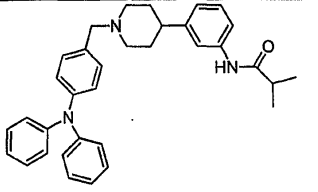
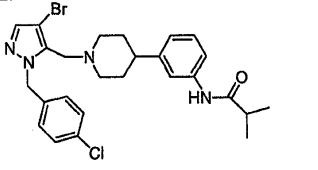
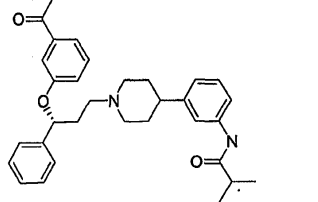
| 실시예 | 구조                                                                                  | Ki (nM)<br>rMCH1 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 86  |  | 20.6             |
| 87  |  | 14.9             |
| 88  |  | 16.0             |
| 89  |  | 3.0 -            |
| 90  |  | 3.0              |

|    |                                                                                     |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 91 |    | 2.3  |
| 92 |    | 8.0  |
| 93 |    | 4.2  |
| 94 |    | 2.3  |
| 95 |    | 5.4  |
| 96 |  | 15.9 |

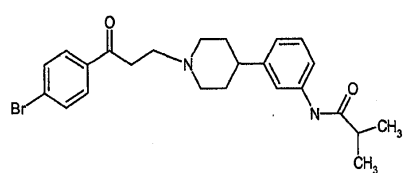
|     |                                                                                    |           |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 97  |   | 27.3      |
| 98  |   | 37.9      |
| 99  |   | 1.7       |
| 100 |   | 27.5<br>- |
| 101 |   | 7.8       |
| 102 |  | 38.4      |

|     |                                                                                    |          |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 103 |   | 21.3     |
| 104 |   | 11.2     |
| 105 |   | 4.6      |
| 106 |   | 7.1<br>- |
| 107 |   | 1.7      |
| 108 |  | 5.2      |

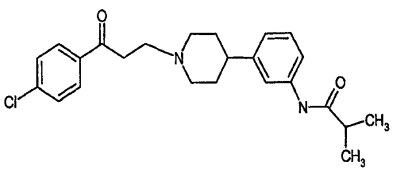
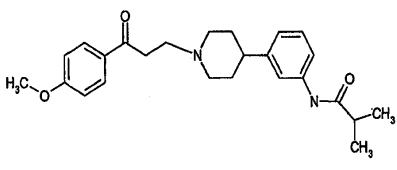
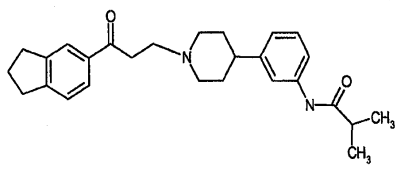
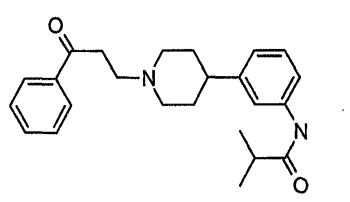
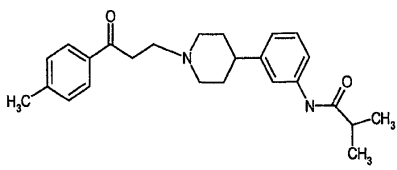
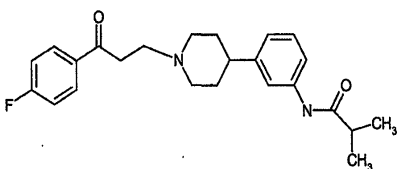
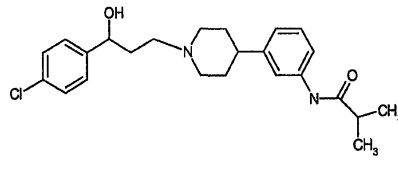
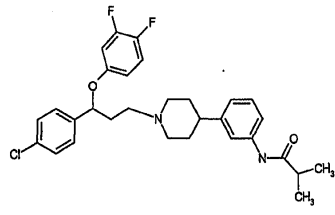
|     |                                                                                    |      |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 109 |   | 20.9 |
| 110 |   | 1.8  |
| 111 |   | ND   |
| 112 |   | 6.1  |
| 113 |  | ND   |

|     |                                                                                     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 114 |  | 3.6 |
| 115 |  | ND  |
| 116 |  | 3.8 |

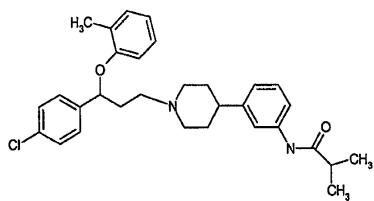
117



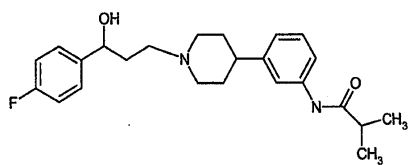
19.0

|        |                                                                                     |                  |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 118    |    | 43.6             |
| 119    |    | 75.7             |
| 120    |    | 31.1             |
| 121    |   | 183.7            |
| 122    |  | 85.1             |
| 123    |  | 449.8            |
| 실시예 번호 | 구조                                                                                  | rMCH1<br>Ki (nM) |
| 124    |  | 33.0             |
| 125    |  | 5.4              |

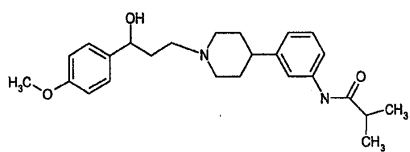
126 13.8



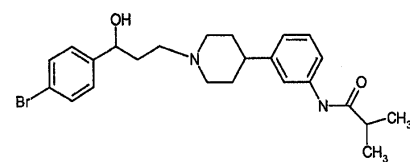
127 168.5



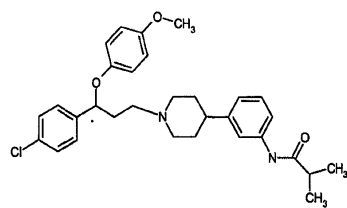
128 328.8



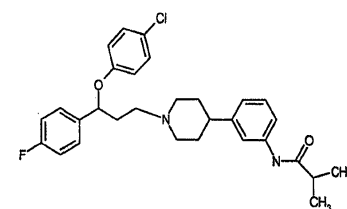
129 38.8



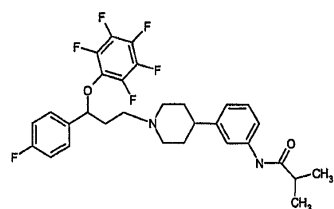
130 6.0



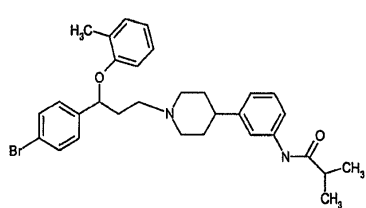
131 11.9



132 41.7

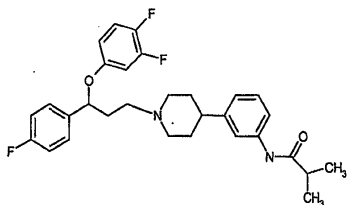


133 14.1

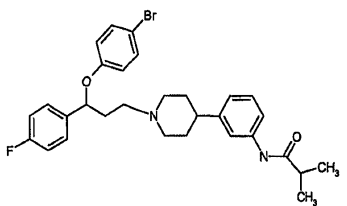




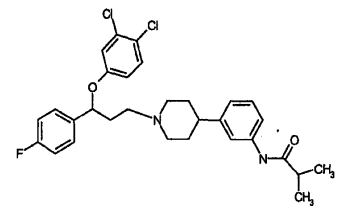
134 36.6



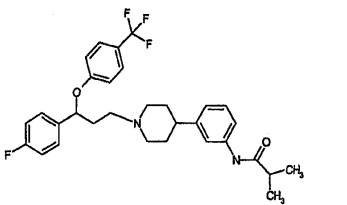
135 10.9



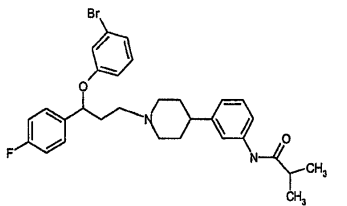
136 15.9



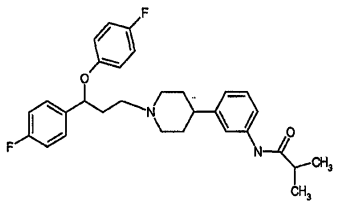
137 25.2



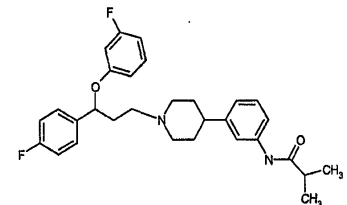
138 9.3



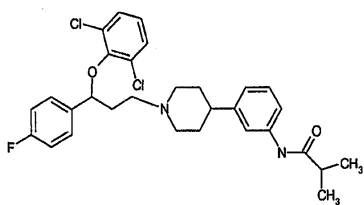
139 38.7

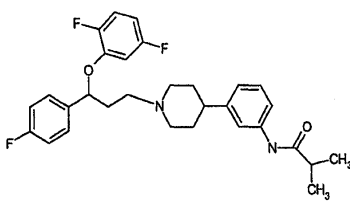
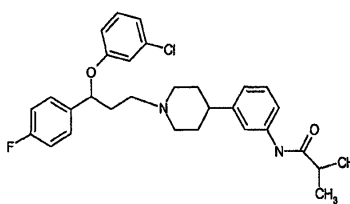
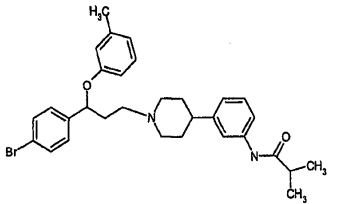
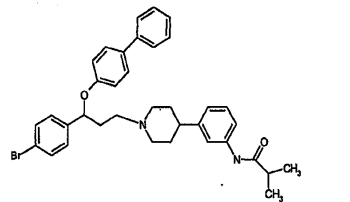
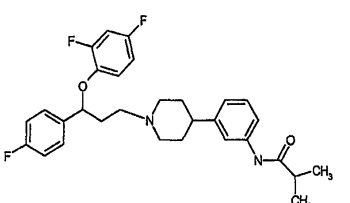
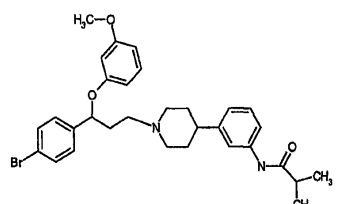
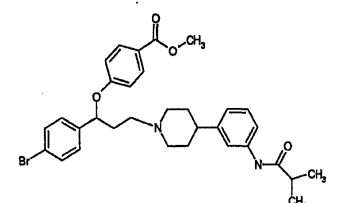
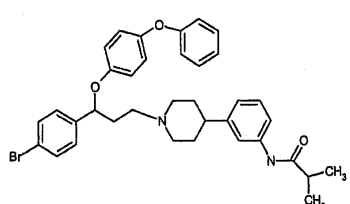


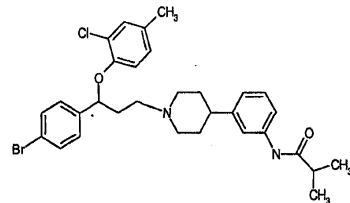
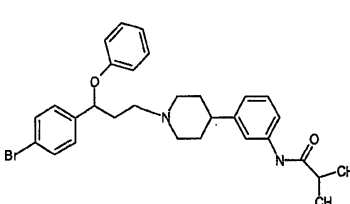
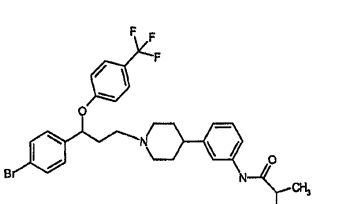
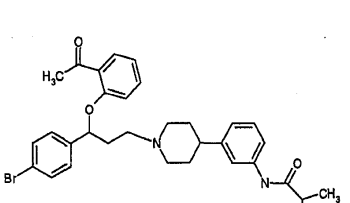
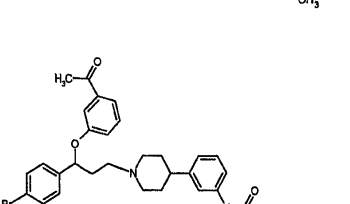
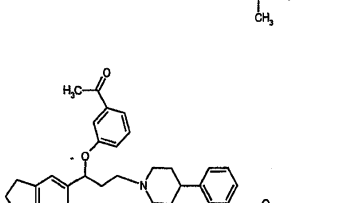
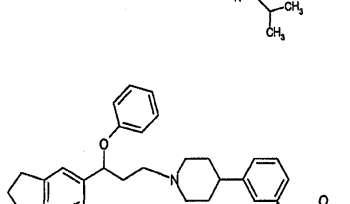
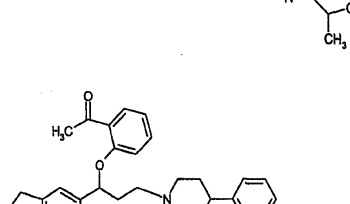
140 27.4



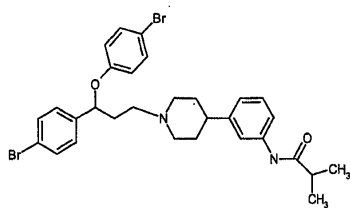
141 61.0



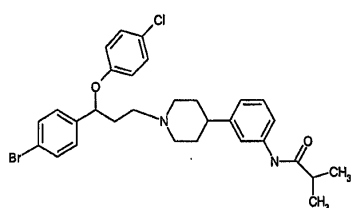
|     |                                                                                     |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 142 |    | 18.3  |
| 143 |    | 8.7   |
| 144 |    | 13.4  |
| 145 |   | 196.8 |
| 146 |  | 19.2  |
| 147 |  | 8.7   |
| 148 |  | 24.7  |
| 149 |  | 148.9 |

|     |                                                                                     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 150 |    | 8.0  |
| 151 |    | 14.2 |
| 152 |    | 13.3 |
| 153 |   | 8.1  |
| 154 |  | 9.3  |
| 155 |  | 7.4  |
| 156 |  | 8.8  |
| 157 |  | 15.4 |

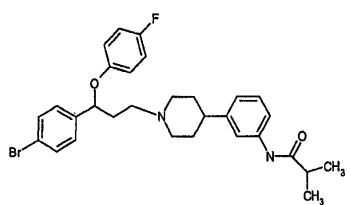
158 7.8



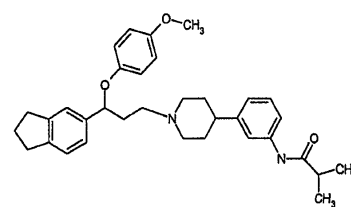
159 4.5



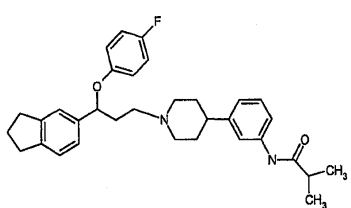
160 6.2



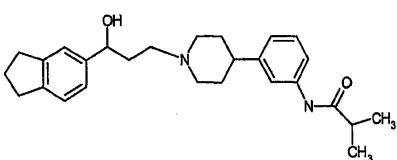
161 7.9



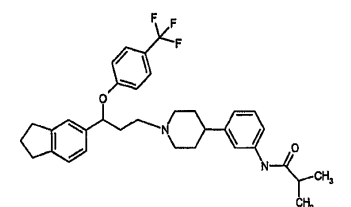
162 7.2



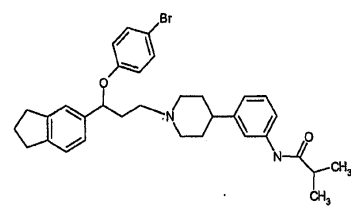
163 58.3



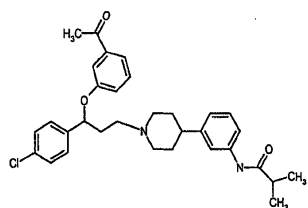
164 16.3



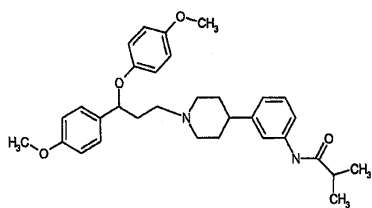
165 6.2



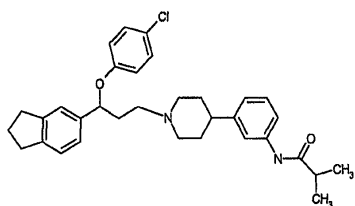
166 7.7



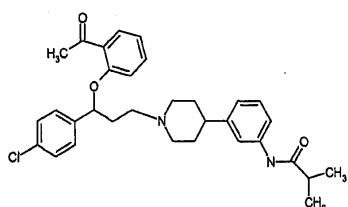
167 80.4



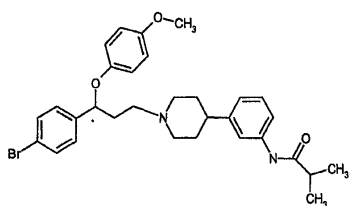
168 7.0



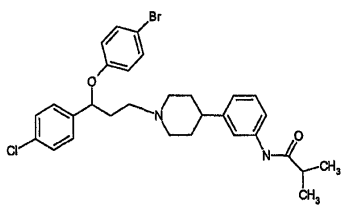
169 7.7



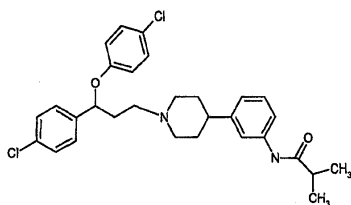
170 3.0



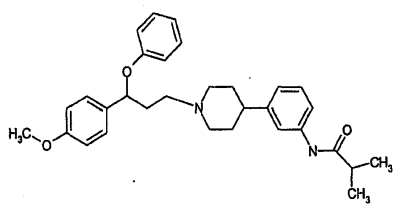
171 3.7



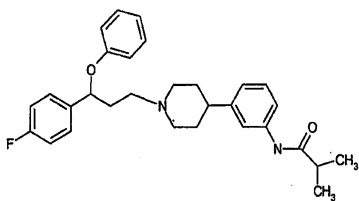
172 3.0



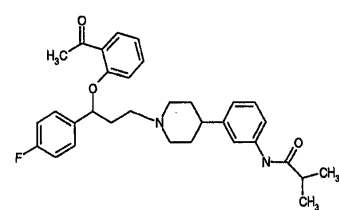
173 112.3



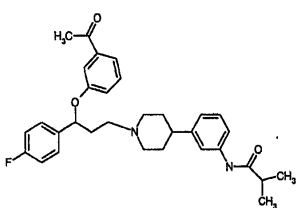
174 17.0



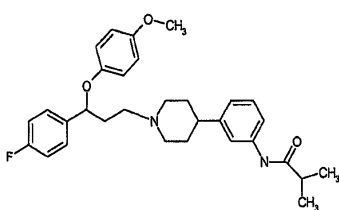
175 16.2



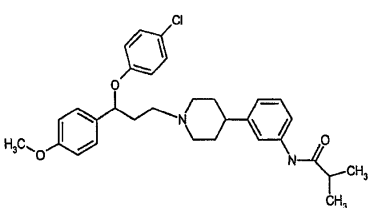
176 11.8



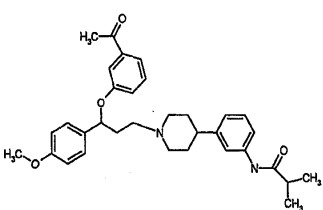
177 6.8



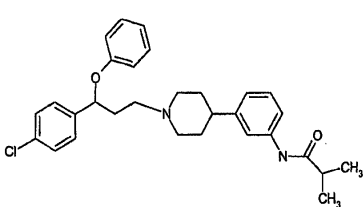
178 119.2



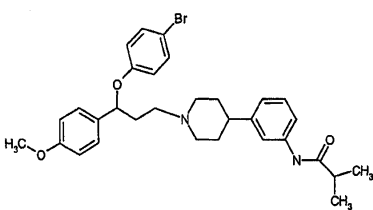
179 82.3

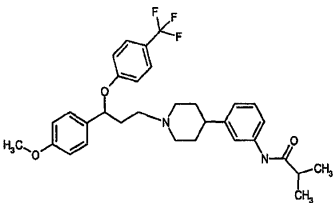
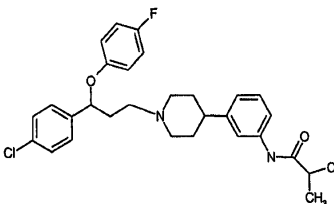
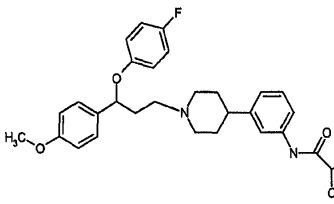
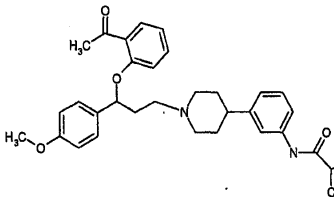
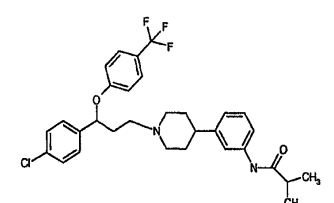
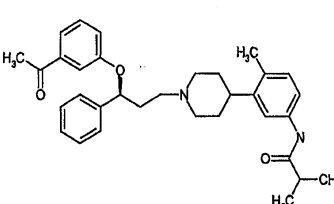
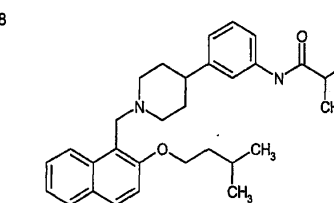
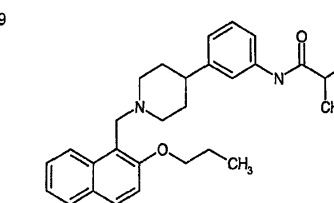


180 9.7

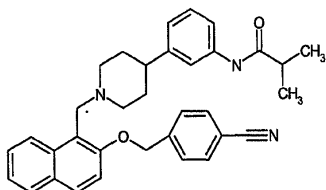


181 91.9

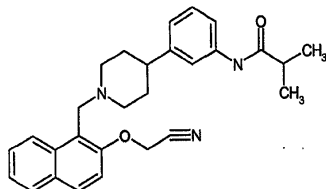


|        |                                                                                     |                  |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 182    |    | 101.3            |
| 183    |    | 4.0              |
| 184    |    | 105.2            |
| 185    |   | 20.6             |
| 186    |  | 4.9              |
| 187    |  | Chiral<br>15.6   |
| 실시예 번호 | 구조                                                                                  | rMCH1<br>Ki (nM) |
| 188    |  | 531.5            |
| 189    |  | 438.3            |

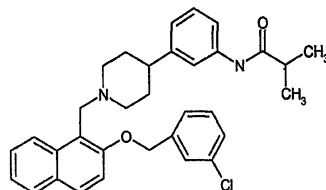
190 435.6



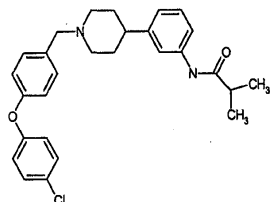
191 648.7



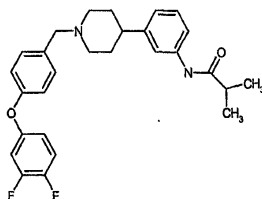
192 80.5



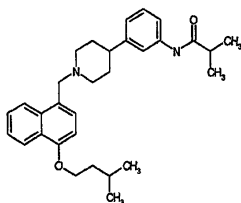
193 5.2



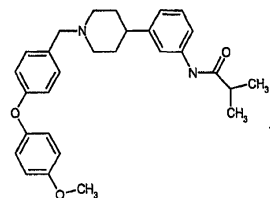
194 1.8



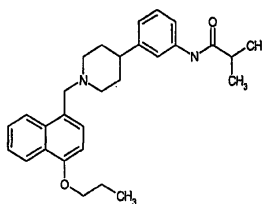
195 106.0



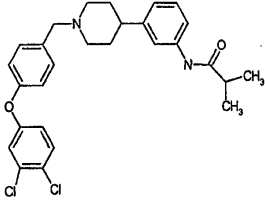
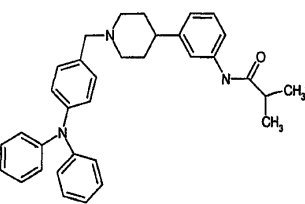
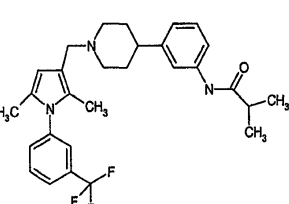
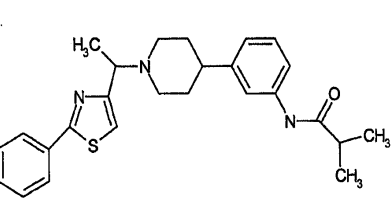
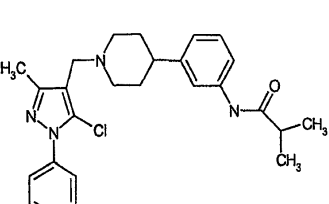
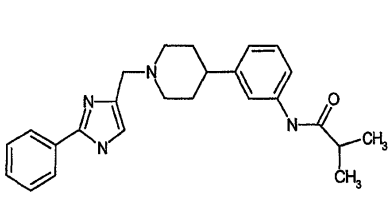
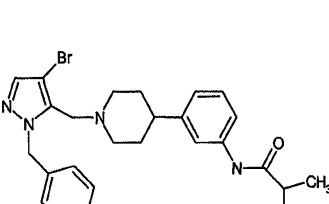
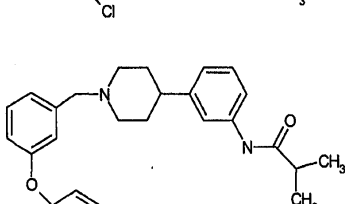
196 35.2



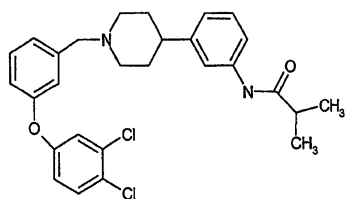
197 63.1



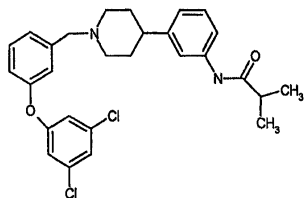


|     |                                                                                     |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 198 |    | 6.1   |
| 199 |    | 3.6   |
| 200 |    | 20.9  |
| 201 |   | 996.1 |
| 202 |  | 154.7 |
| 203 |  | 79.6  |
| 204 |  | 39.8  |
| 205 |  | 28.0  |

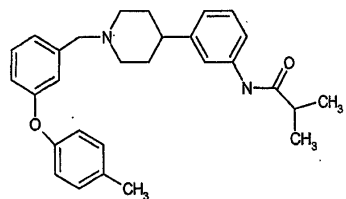
206 17.7



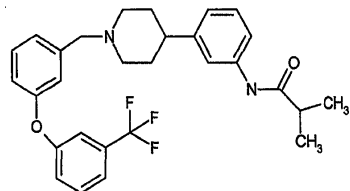
207 136.8



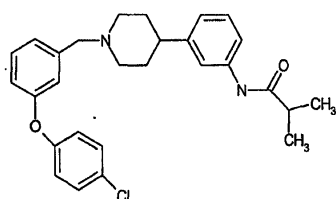
208 30.8



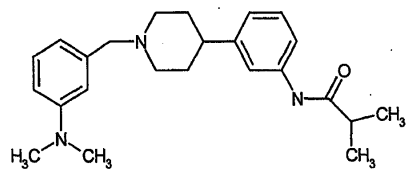
209 64.8



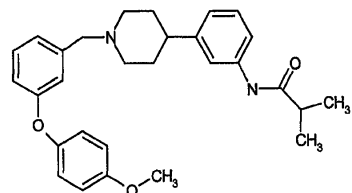
210 23.3



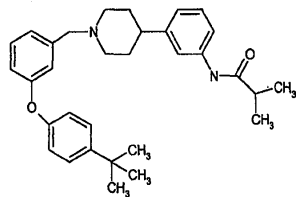
211 111.3



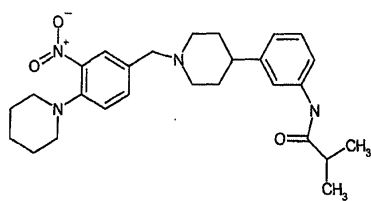
212 43.0



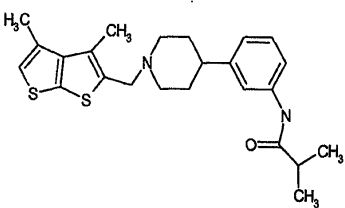
213 519.1



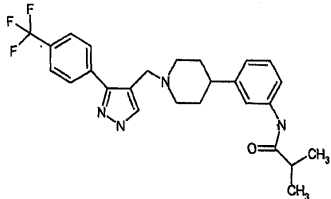
214 56.3



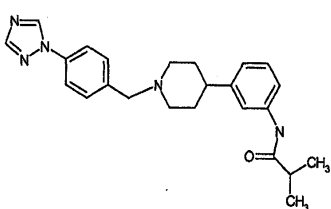
215 283.1



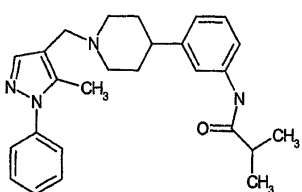
216 817.9



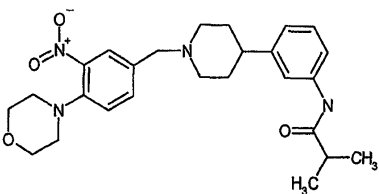
217 300.1



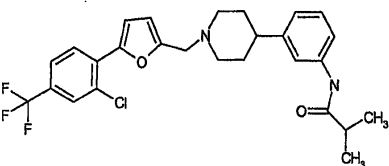
218 125.6



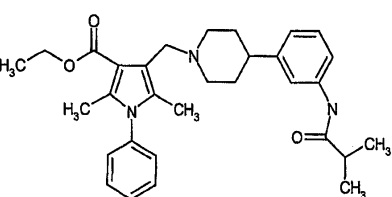
219 68.8



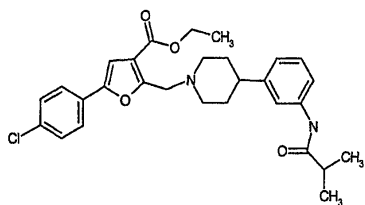
220 158.6



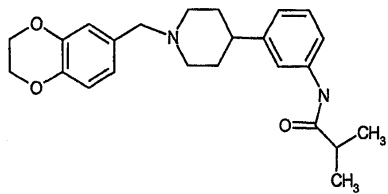
221 545.7



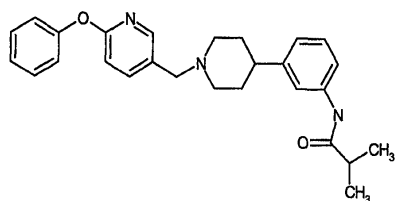
222 152.4



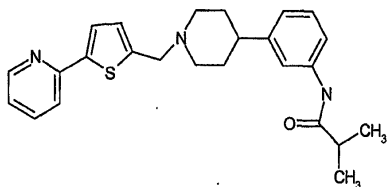
223 318.2



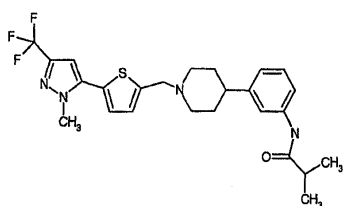
224 48.0



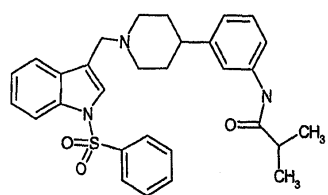
225 213.6



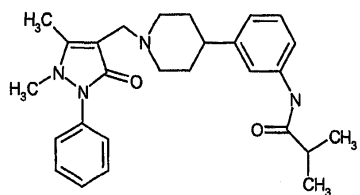
226 238.8



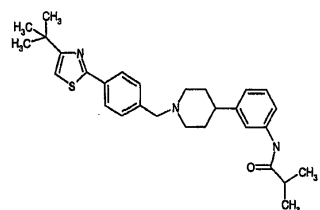
227 261.6

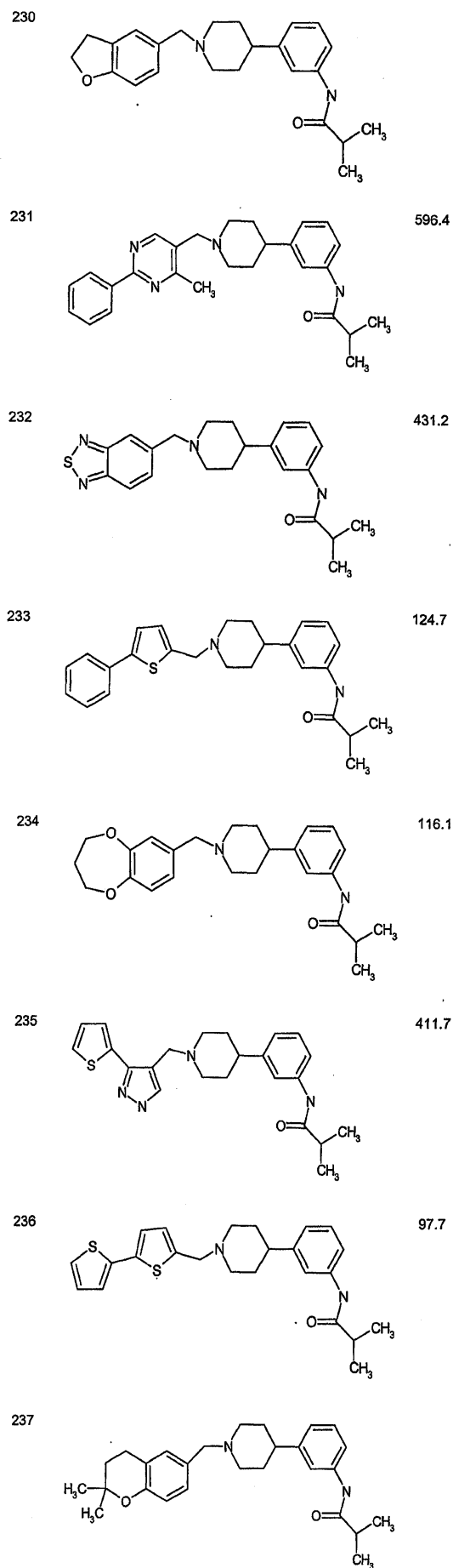


228 841.1

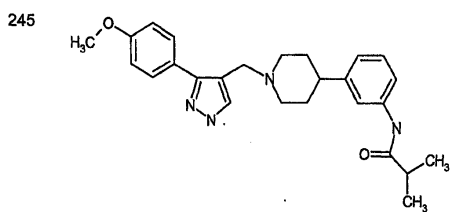
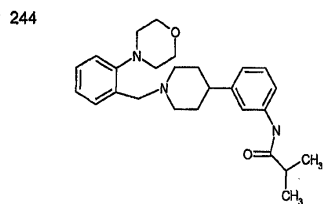
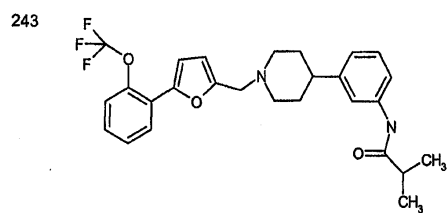
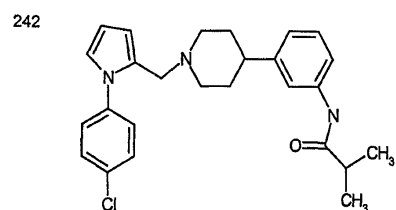
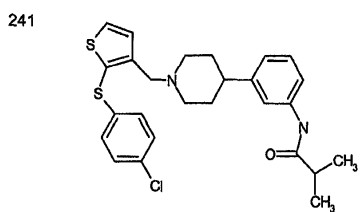
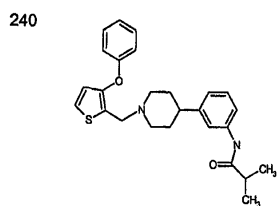
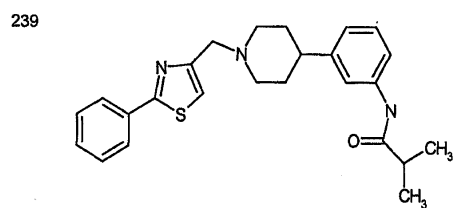
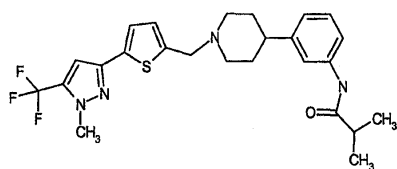


229 884.5

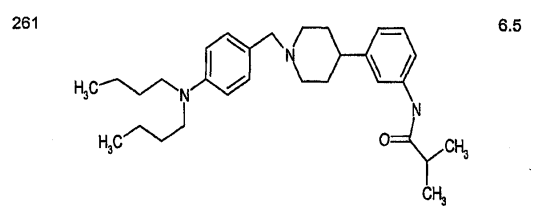
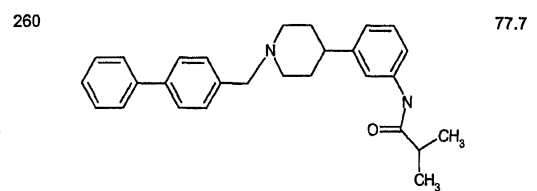
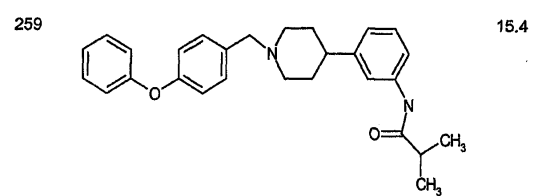
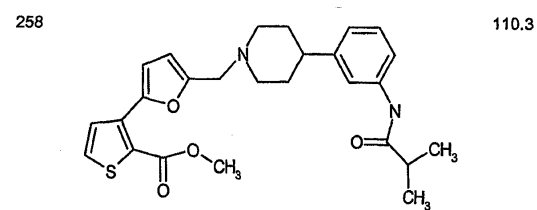
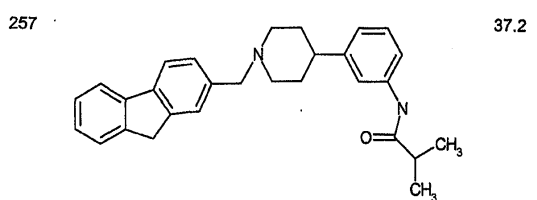
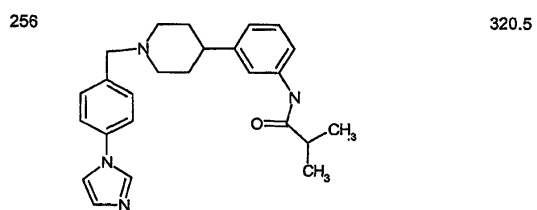
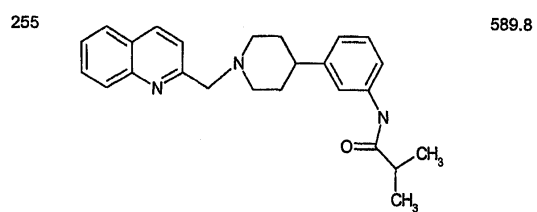
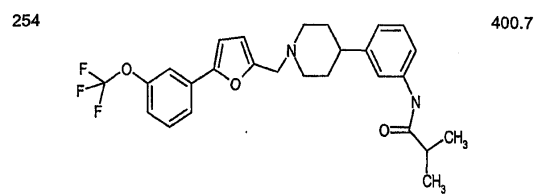




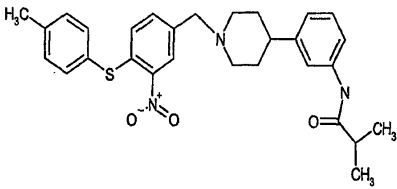
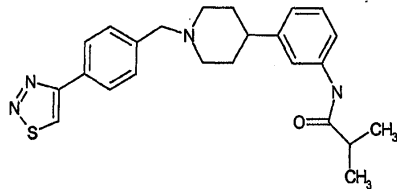
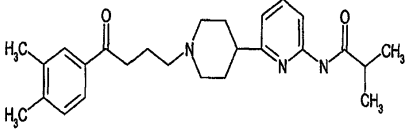
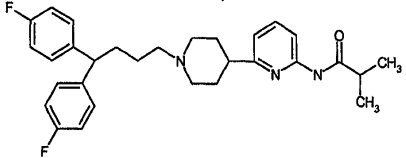
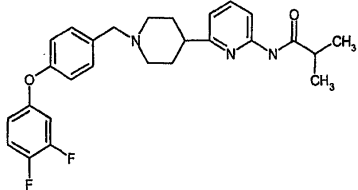
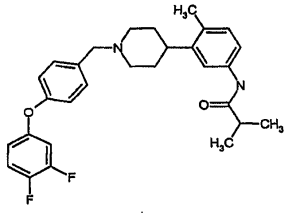
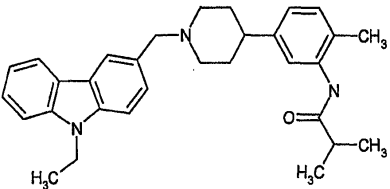
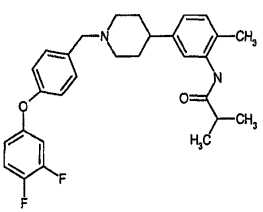
238 65.9

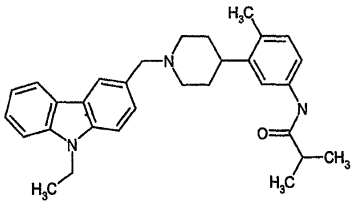
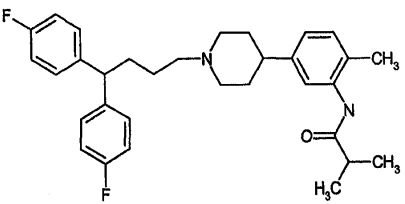
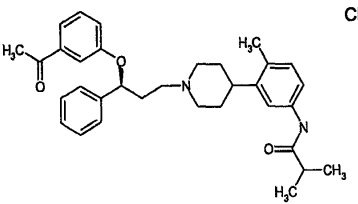
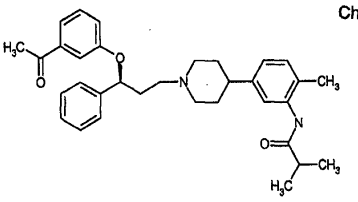
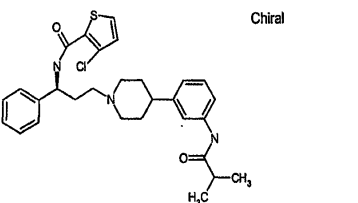
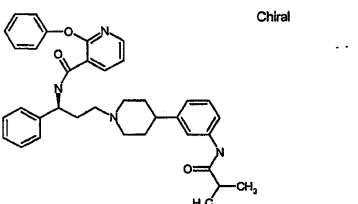
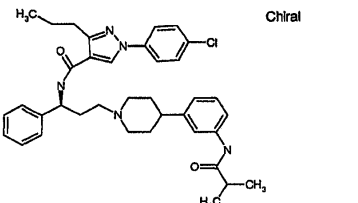
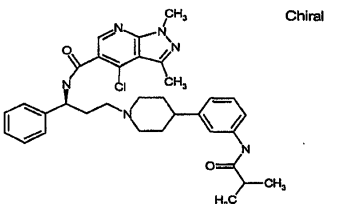


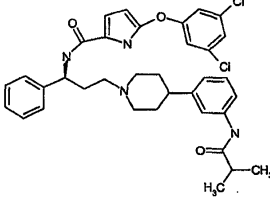
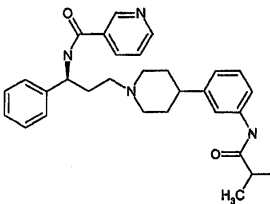
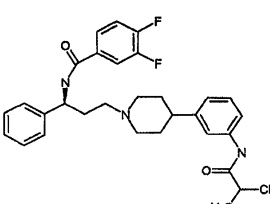
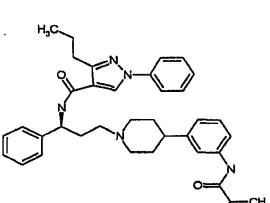
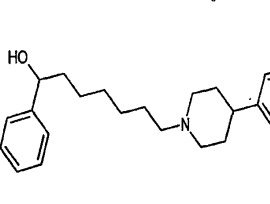
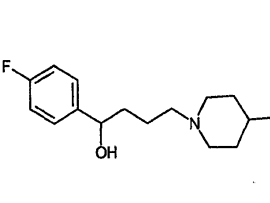
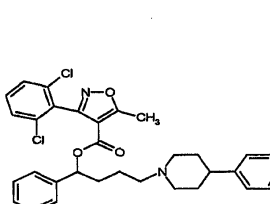
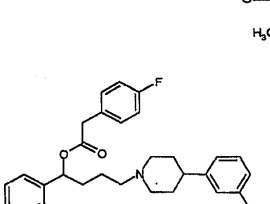


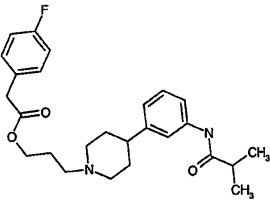
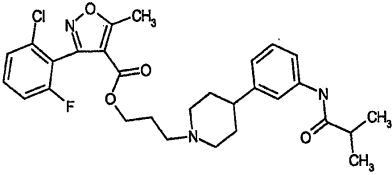
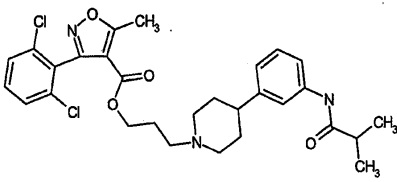
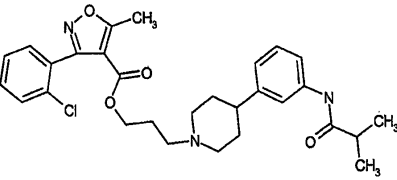
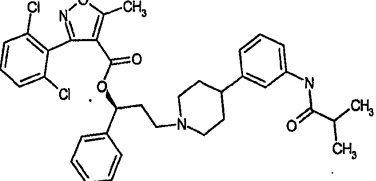
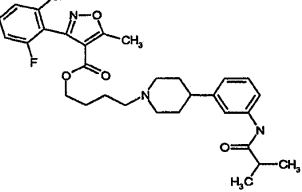
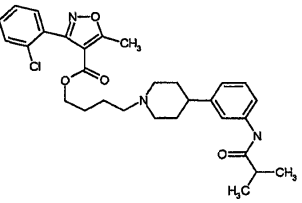
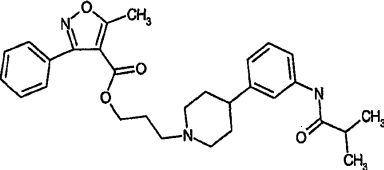


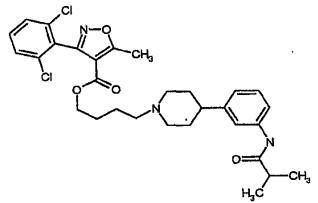
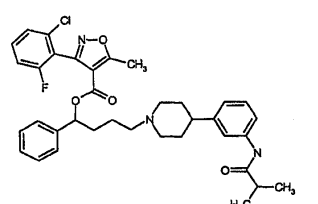
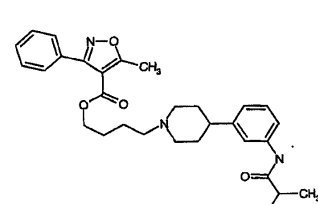
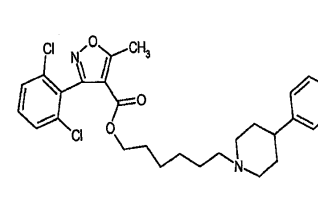
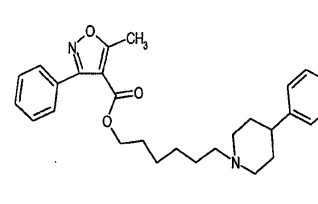
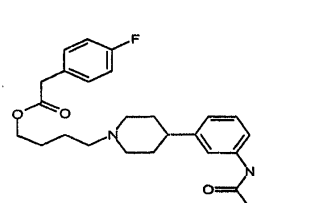
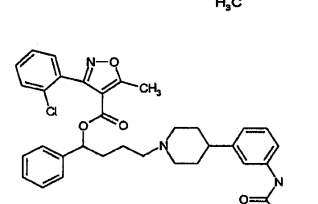
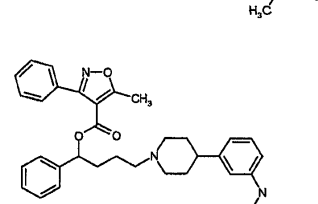


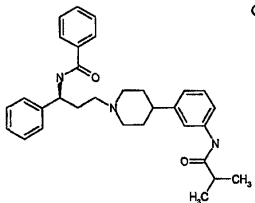
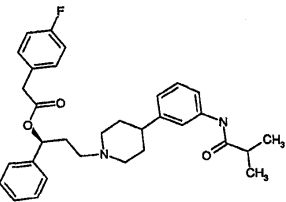
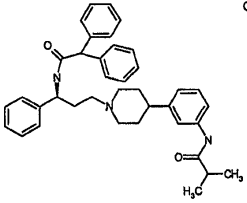
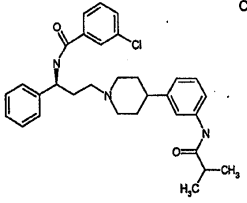
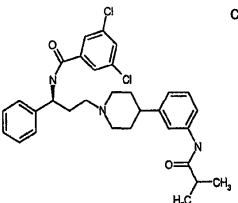
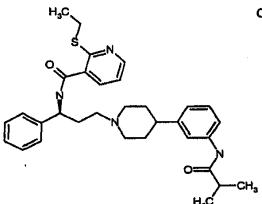
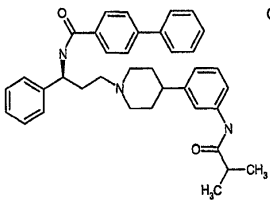
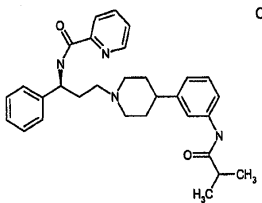
|                                |                                                                                     |                   |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 262                            |    | 64.1              |
| 263                            |    | 156.0             |
| 실시예 번호                      구조 |                                                                                     | rMCH-1<br>Ki (nM) |
| 264                            |    | 54.7              |
| 265                            |   | 13.5              |
| 266                            |  | 6.4               |
| 267                            |  | 2.2               |
| 268                            |  | 20.3              |
| 269                            |  | 27.4              |

|     |                                                                                     |              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 270 |    | 3.4          |
| 271 |    | 40.1         |
| 272 |    | Chiral 15.6  |
| 273 |   | Chiral 196.4 |
| 314 |  | Chiral 7.6   |
| 315 |  | Chiral 11.4  |
| 316 |  | Chiral 8.3   |
| 317 |  | Chiral 110.2 |

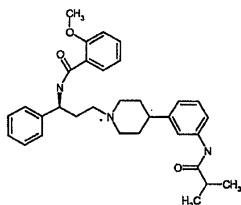
|     |                                                                                     |        |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| 318 |    | Chiral | 251.2 |
| 319 |    | Chiral | 89.8  |
| 320 |    | Chiral | 10.6  |
| 321 |   | Chiral | 50.9  |
| 282 |  |        | 23.5  |
| 283 |  |        |       |
| 284 |  |        | 16.3  |
| 285 |  |        | 10.3  |

|     |                                                                                     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 286 |    | 67.8 |
| 287 |    | 34.3 |
| 288 |    | 30.2 |
| 289 |   | 31.8 |
| 290 |  | 51.9 |
| 291 |  | 24.3 |
| 292 |  | 18.4 |
| 293 |  | 39.9 |

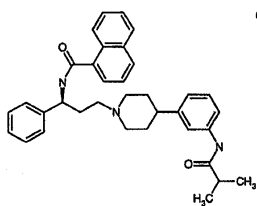
|     |                                                                                     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 294 |    | 15.8 |
| 295 |    | 8.7  |
| 296 |    | 20.0 |
| 297 |   | 11.9 |
| 298 |  | 40.1 |
| 299 |  | 37.5 |
| 300 |  | 7.6  |
| 301 |  |      |

|        |                                                                                     |                   |       |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------|
| 302    |    | Chiral            | 20.5  |
| 실시예 번호 | 구조                                                                                  | rMCH-1<br>Ki (nM) |       |
| 303    |    |                   | 9.5   |
| 304    |    | Chiral            | 4.0   |
| 305    |   | Chiral            | 177.2 |
| 306    |  | Chiral            | 167.9 |
| 307    |  | Chiral            | 97.4  |
| 308    |  | Chiral            | 401.6 |
| 309    |  | Chiral            | 310.1 |

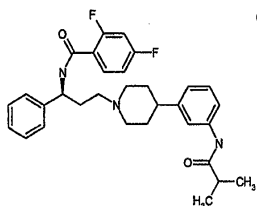
310 Chiral 152.2



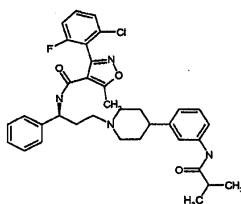
311 Chiral 43.0



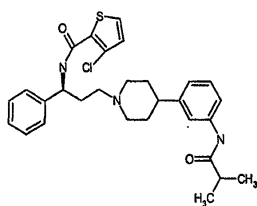
312 Chiral 61.5



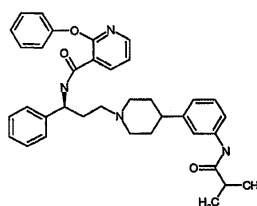
313 Chiral 249.3



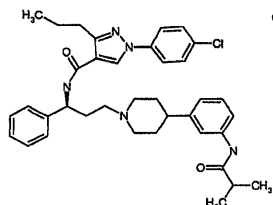
314 Chiral 7.6



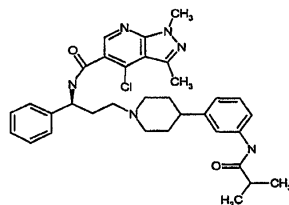
315 Chiral 11.4

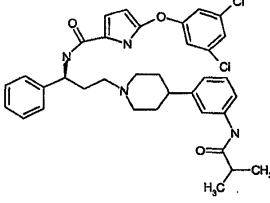
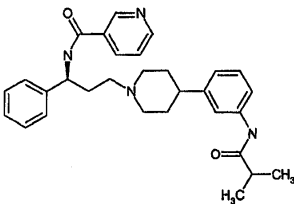
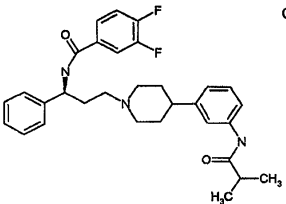
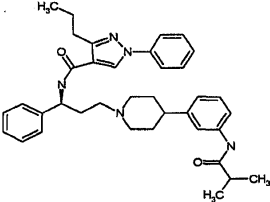
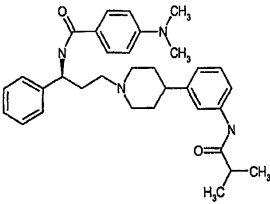
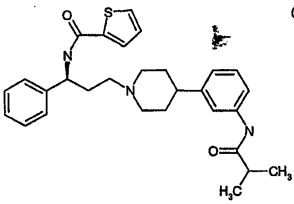
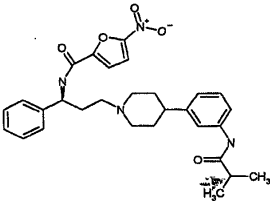
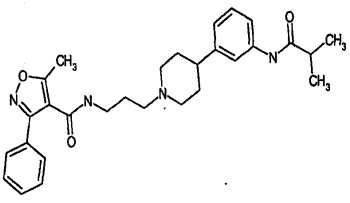


316 Chiral 8.3

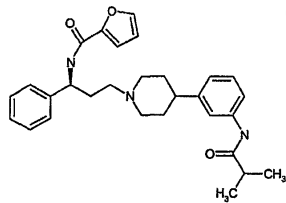
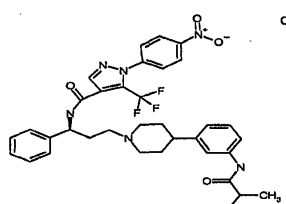
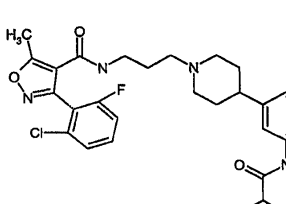
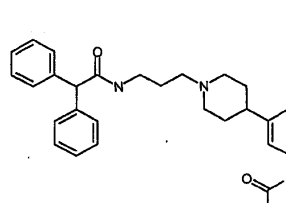
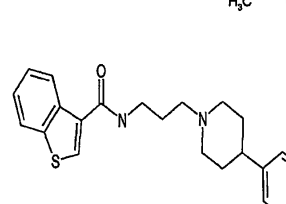
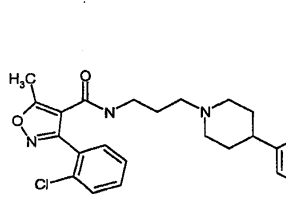
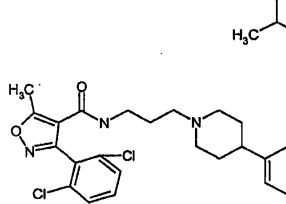
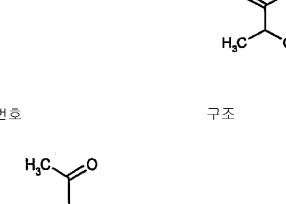


317 Chiral 110.2

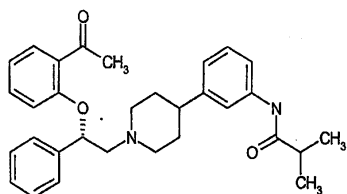


|     |                                                                                     |        |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| 318 |    | Chiral | 251.2 |
| 319 |    | Chiral | 89.8  |
| 320 |    | Chiral | 10.6  |
| 321 |   | Chiral | 50.9  |
| 322 |  | Chiral | 99.9  |
| 323 |  | Chiral | 37.0  |
| 324 |  | Chiral | 76.8  |
| 325 |  |        | 29.8  |

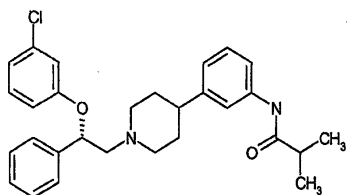


|        |                                                                                     |                   |       |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------|
| 326    |    | Chiral            | 19.2  |
| 327    |    | Chiral            | 7.7   |
| 328    |    |                   | 47.6  |
| 329    |   |                   | 2.9   |
| 330    |  |                   | 215.0 |
| 331    |  |                   | 51.3  |
| 332    |  |                   | 29.0  |
| 실시에 번호 | 구조                                                                                  | rMCH-1<br>Ki (nM) |       |
| 333    |  | Chiral            | 567.8 |

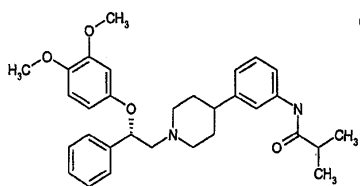
334 Chiral 602.8



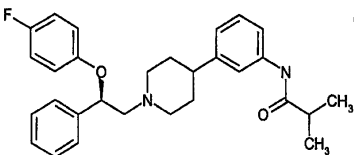
335 Chiral 887.7



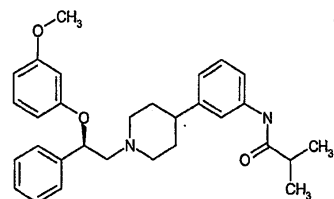
336 Chiral 693.0



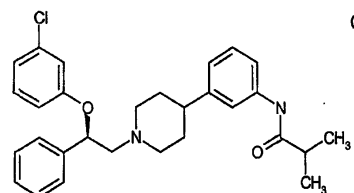
337 Chiral 907.4



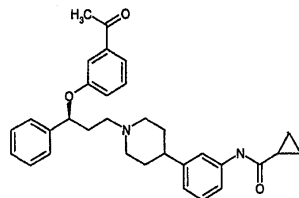
338 Chiral 843.9



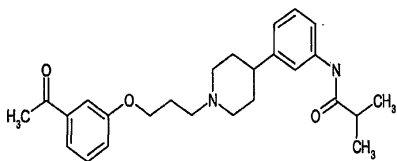
339 Chiral 889.9

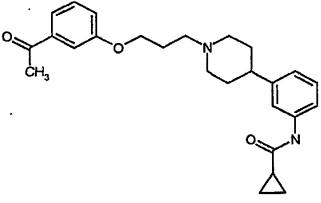
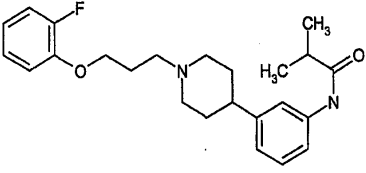
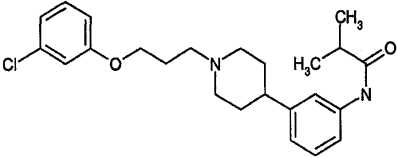
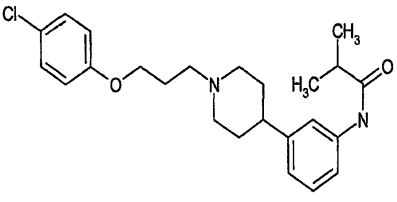
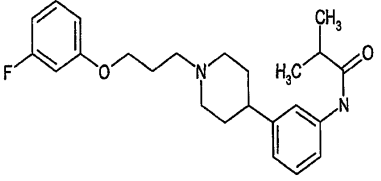
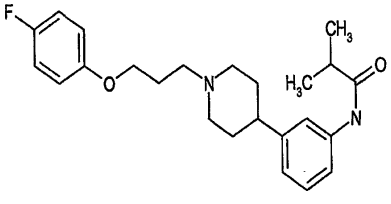
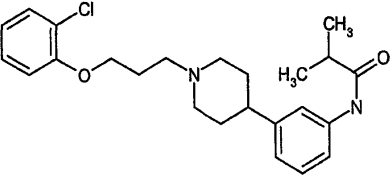
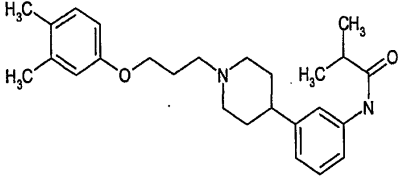


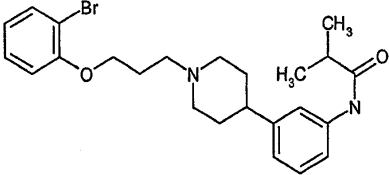
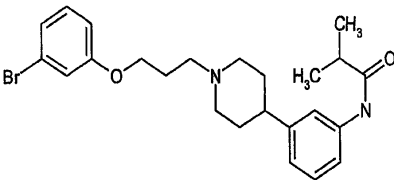
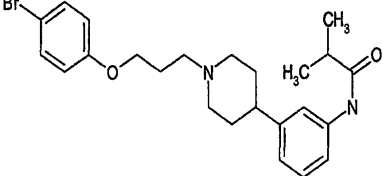
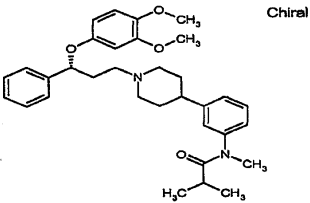
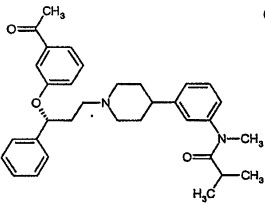
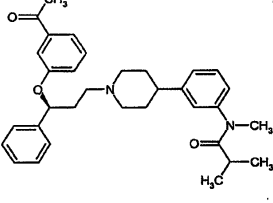
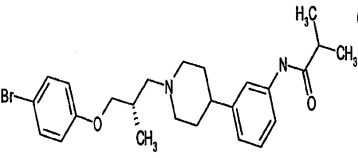
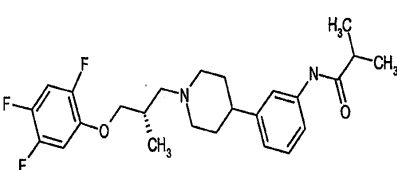
340 Chiral 15.6



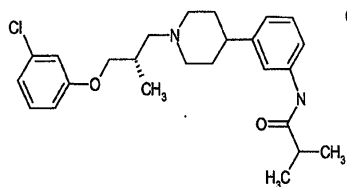
341 255.6



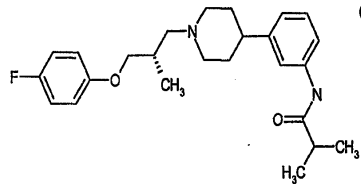
|     |                                                                                     |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 342 |    | 183.0 |
| 343 |    | 194.7 |
| 344 |    | 44.6  |
| 345 |   | 15.4  |
| 346 |  | 106.9 |
| 347 |  | 54.8  |
| 348 |  | 84.0  |
| 349 |  | 20.4  |

|     |                                                                                     |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 350 |    | 12.1  |
| 351 |    | 61.8  |
| 352 |    | 13.3  |
| 353 |   | 41.8  |
| 354 |  | 81.6  |
| 355 |  | 116.6 |
| 356 |  | 54.5  |
| 357 |  | 115.4 |

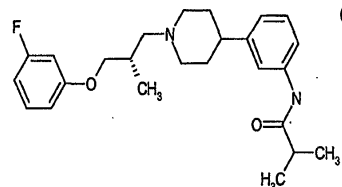
358 Chiral 135.7



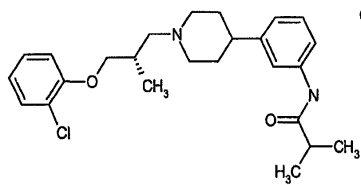
359 Chiral 83.2



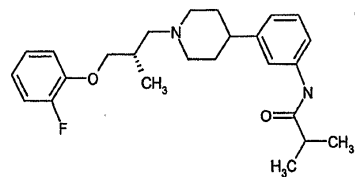
360 Chiral 163.0



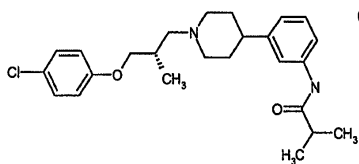
361 Chiral 311.2



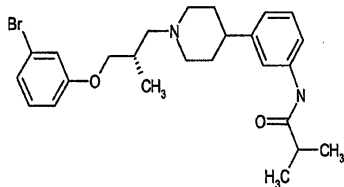
362 Chiral 281.2



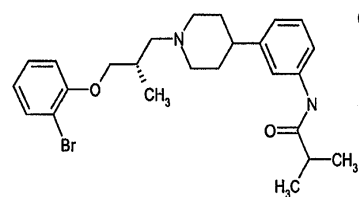
363 Chiral 31.6



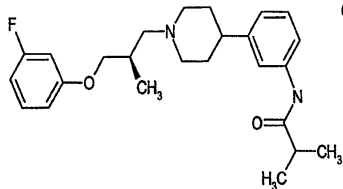
364 Chiral 144.4



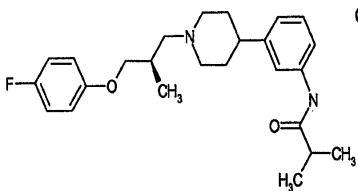
365 Chiral 42.9



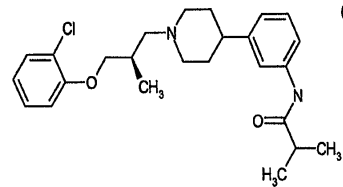
366 Chiral 645.5



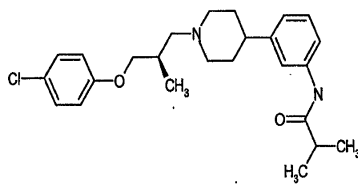
367 Chiral 235.7



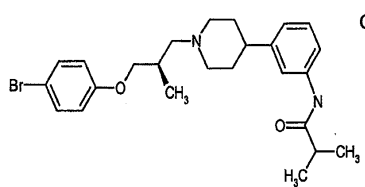
368 Chiral 313.0



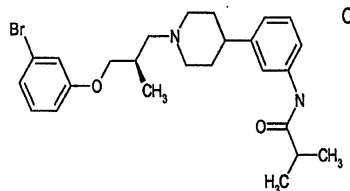
369 Chiral 145.0



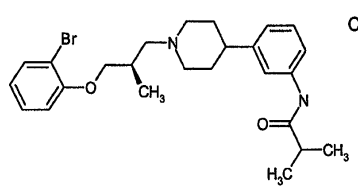
370 Chiral



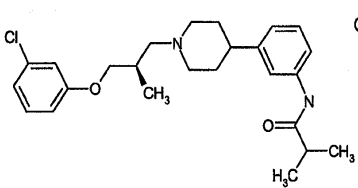
371 Chiral 162.7

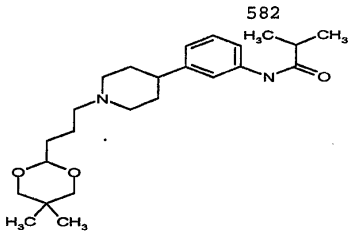
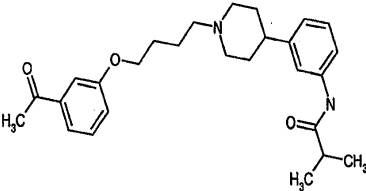
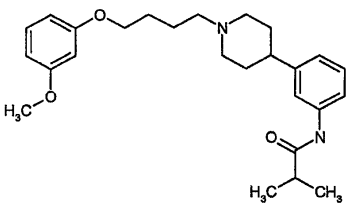
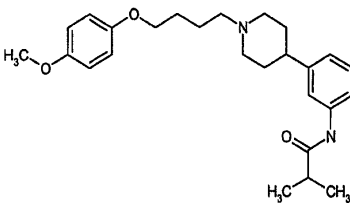
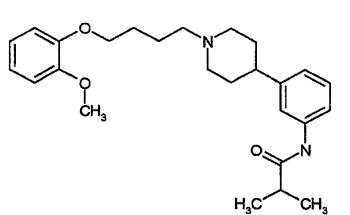
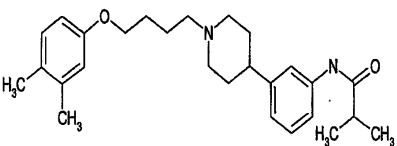
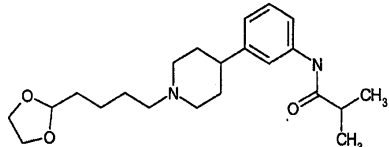
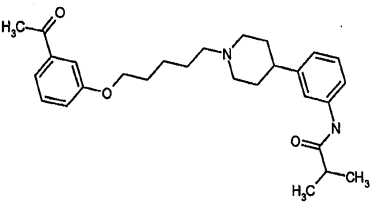


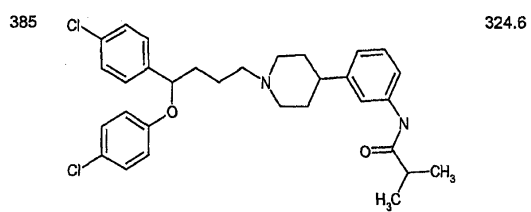
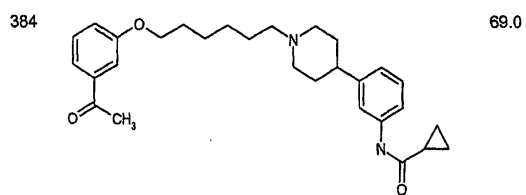
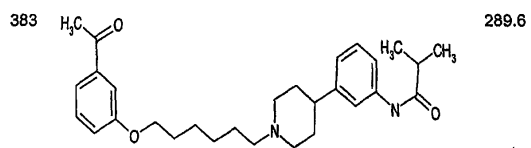
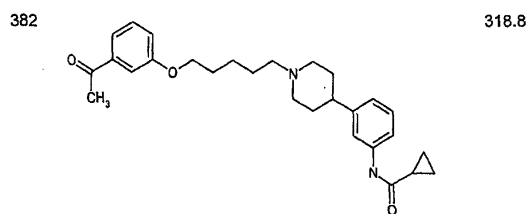
372 Chiral 357.7



373 Chiral 428.5



|     |                                                                                     |             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 374 |    | 582<br>96.8 |
| 375 |    | 185.6       |
| 376 |    | 887.6       |
| 377 |   | 711.9       |
| 378 |  | 307.8       |
| 379 |  | 203.6       |
| 380 |  | 309.1       |
| 381 |  | 235.0       |



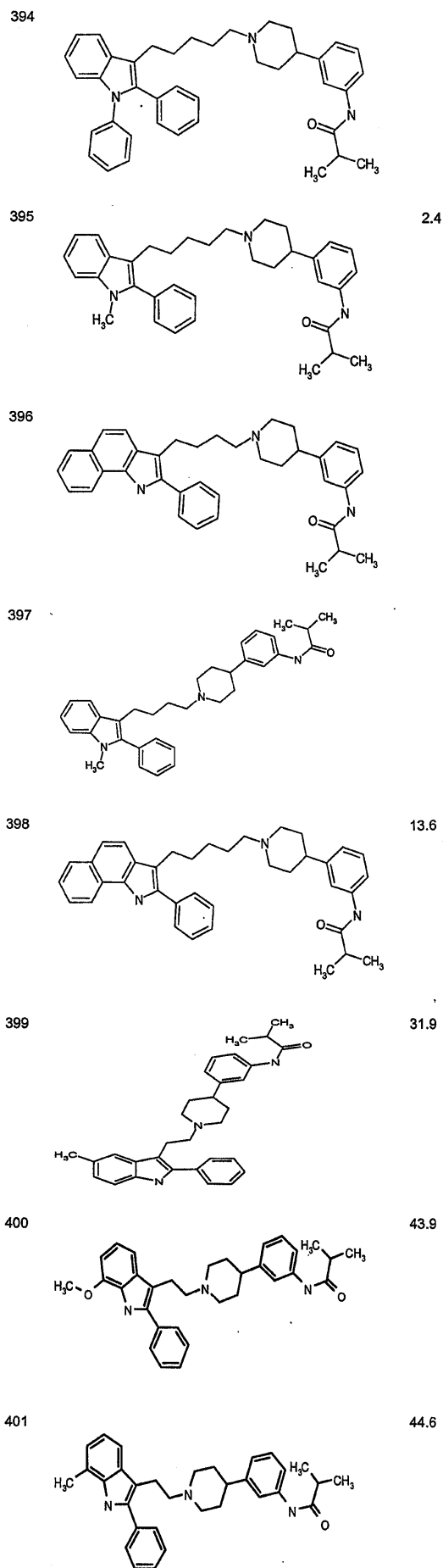
실시예 번호

구조

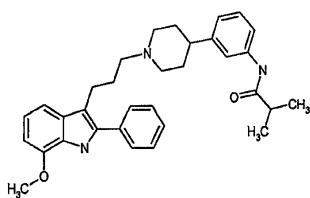
nMCH1  
Ki (nM)



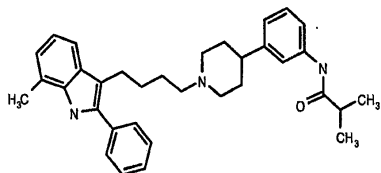




402

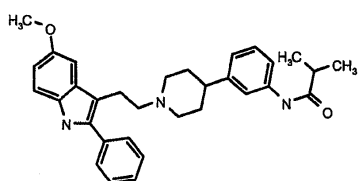


403

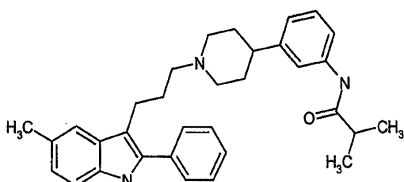


11.7

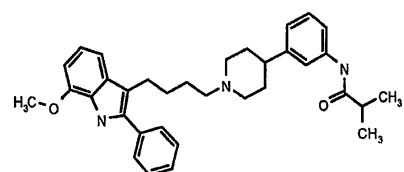
404



405

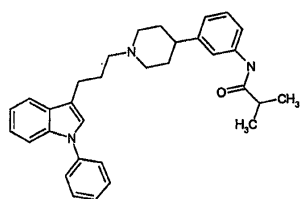


406



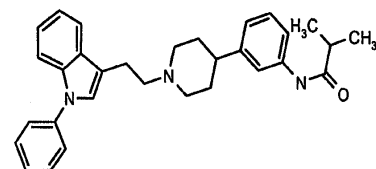
12.3

407



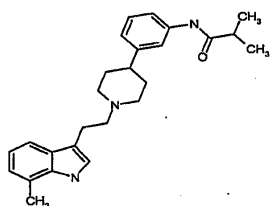
16.6

408

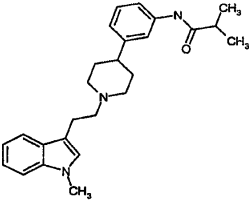
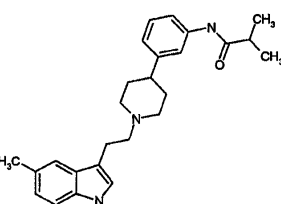
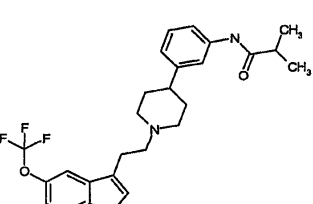
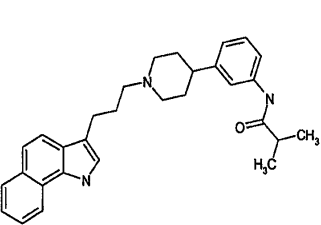
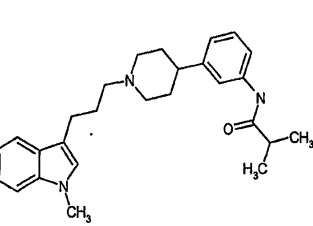
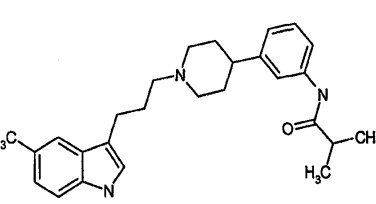
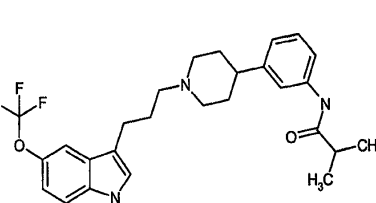
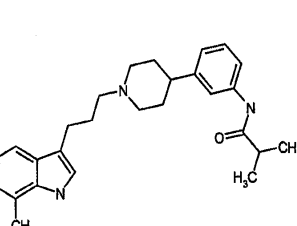


21.6

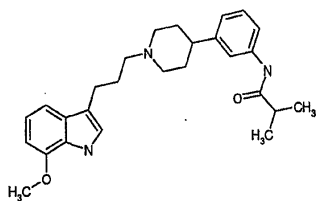
409



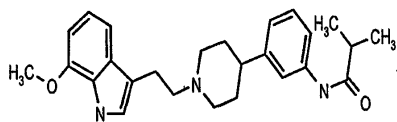
96.7

|     |                                                                                     |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 410 |    | 262.7 |
| 411 |    | 82.3  |
| 412 |    | 27.0  |
| 413 |   | 76.8  |
| 414 |  | 2.9   |
| 415 |  | 8.1   |
| 416 |  | 12.6  |
| 417 |  | 20.5  |

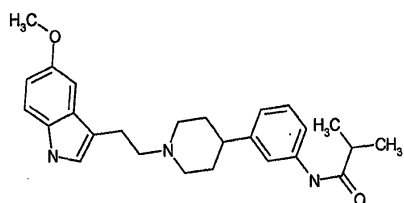
418 51.6



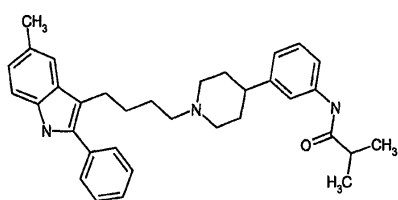
419 83.9



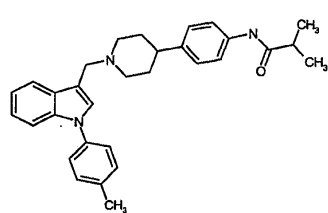
420



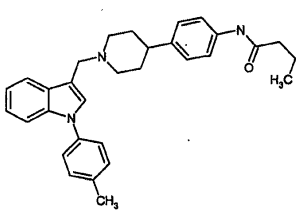
421 1.8



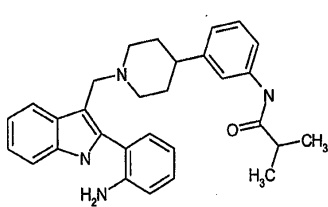
422 173.0



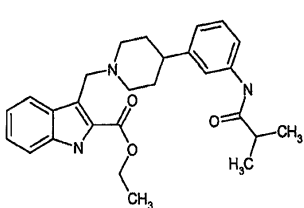
423 405.2



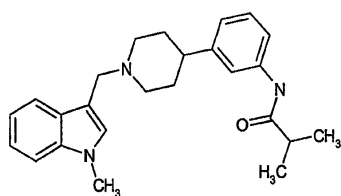
424 114.2



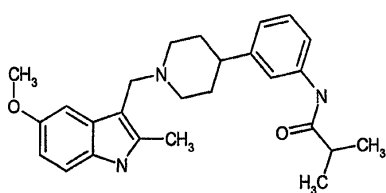
425 599.3



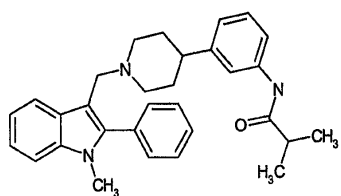
426 556.1



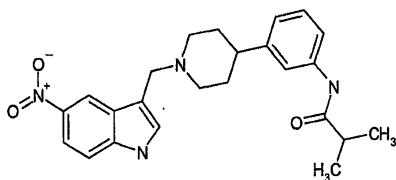
427 248.3



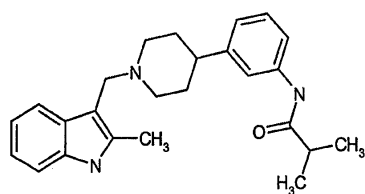
428 132.4



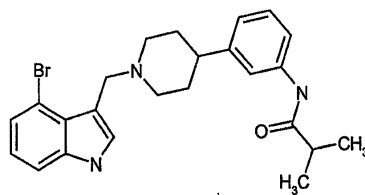
429 121.4



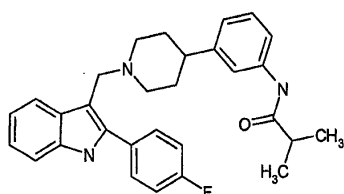
430 647.4



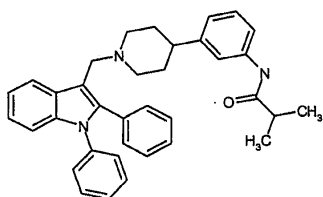
431 967.7



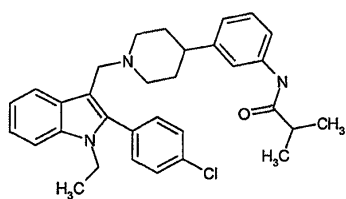
432 198.2



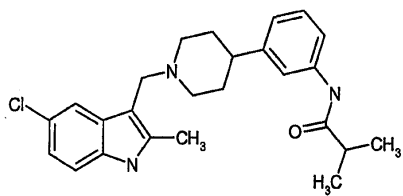
433 30.4



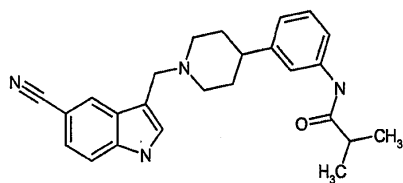
434 214.2



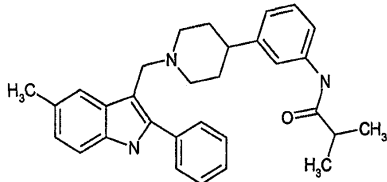
435 215.4



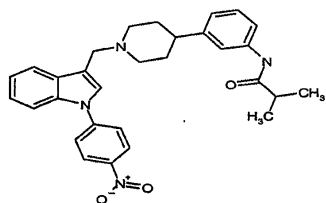
436 434.3



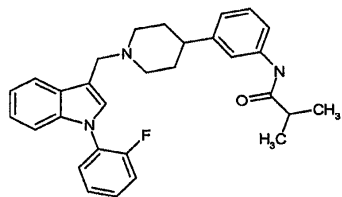
437 552.1



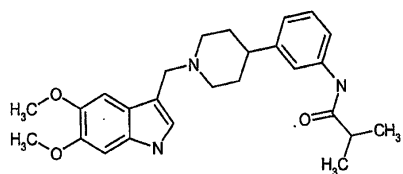
438 1.3



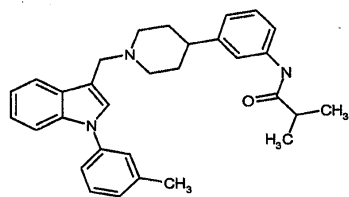
439 8.5



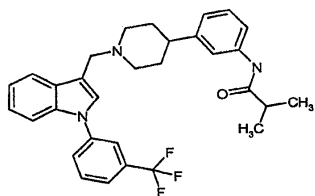
440 106.9



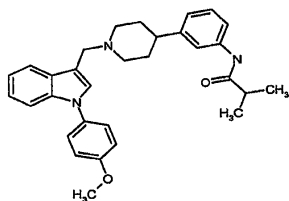
441 10.1



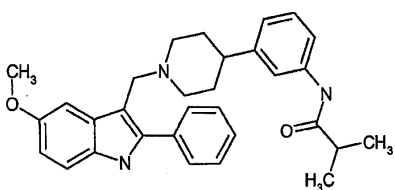
442 7.8



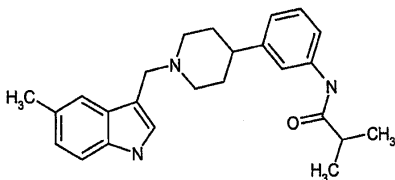
443 23.4



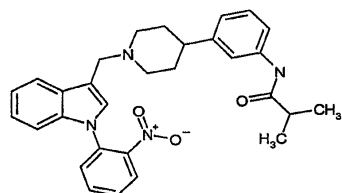
444 544.7



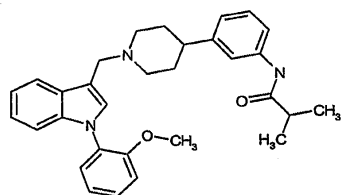
445 486.3



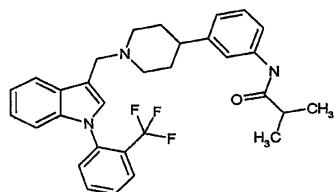
446 17.9



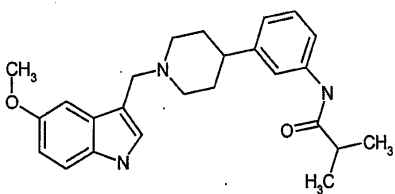
447 9.8



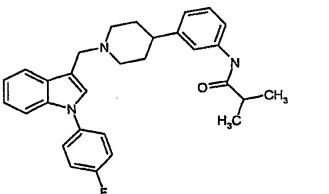
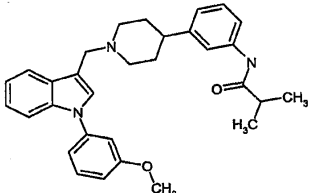
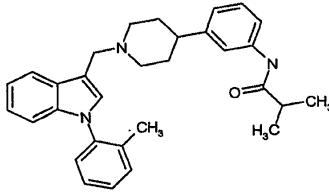
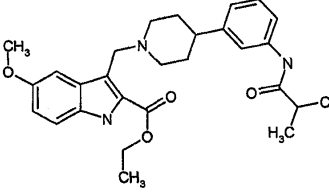
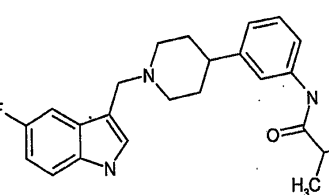
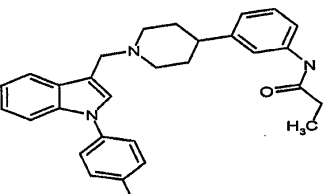
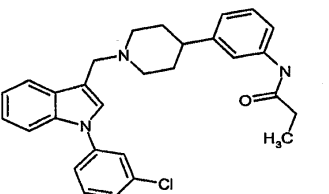
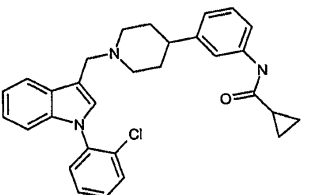
448 61.0

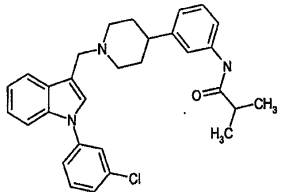
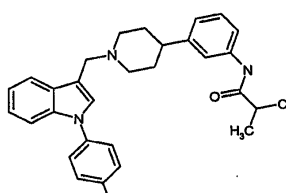
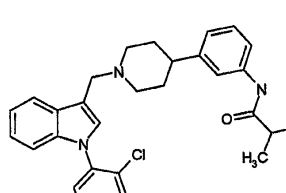
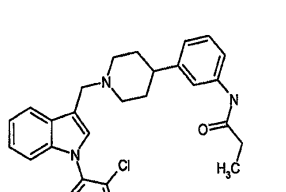
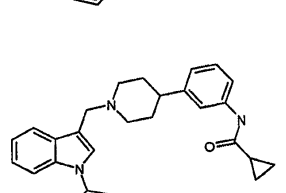
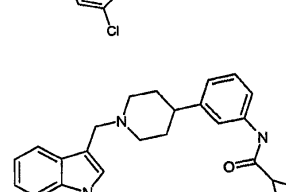
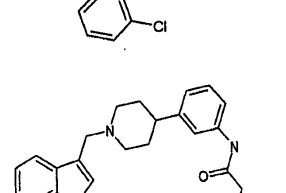
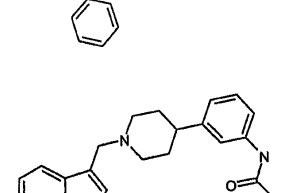


449 623.4

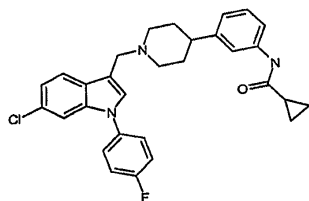




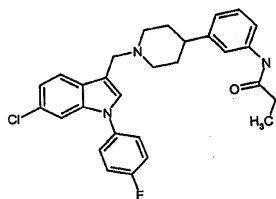
|     |                                                                                     |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 450 |    | 7.1   |
| 451 |    | 18.7  |
| 452 |    | 12.7  |
| 453 |   | 194.8 |
| 454 |  | 772.0 |
| 455 |  | 10.6  |
| 456 |  | 28.0  |
| 457 |  | 27.4  |

|     |                                                                                     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 458 |    | 15.3 |
| 459 |    | 10.4 |
| 460 |    | 9.1  |
| 461 |   | 35.6 |
| 462 |  | 12.4 |
| 463 |  | 17.2 |
| 464 |  | 84.1 |
| 465 |  | 10.7 |

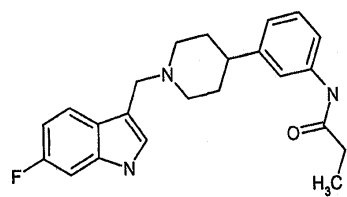
466



467

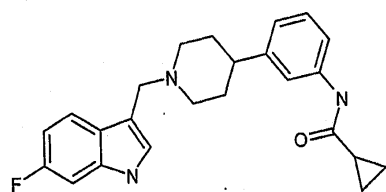


468



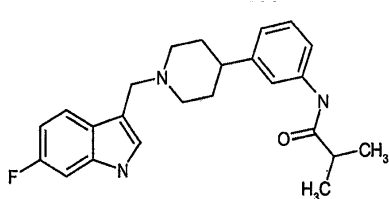
912.3

469



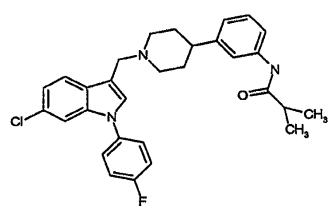
479.5

470



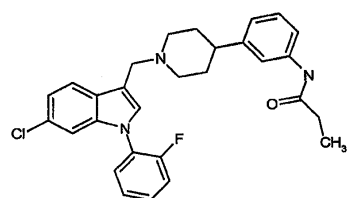
654.1

471



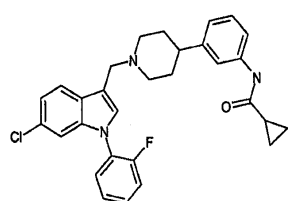
4.3

472



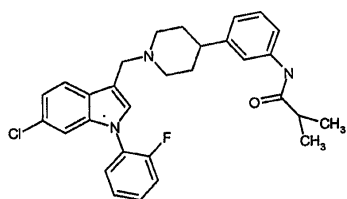
12.2

473

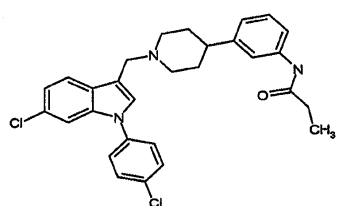


11.3

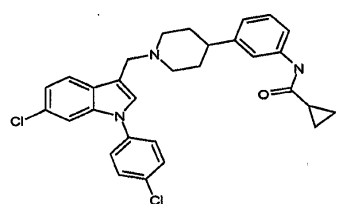
474 13.3



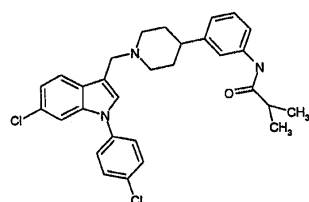
475 12.4



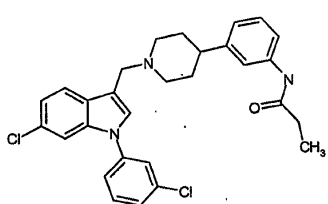
476 12.7



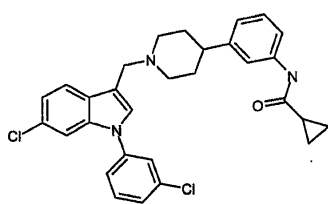
477 14.9



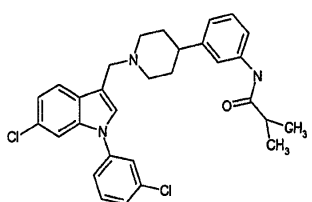
478 11.7



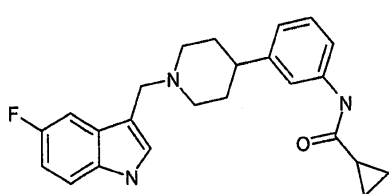
479 8.1



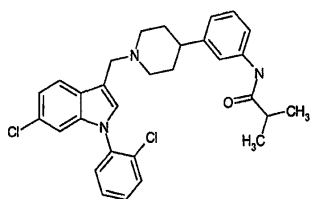
480 9.0



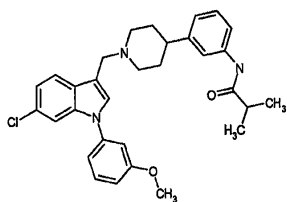
481 664.0



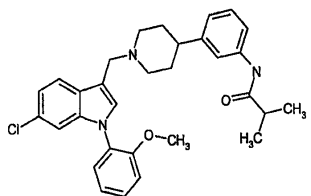
482



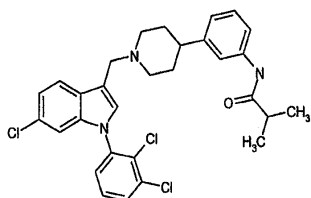
483



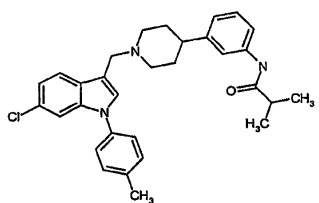
484



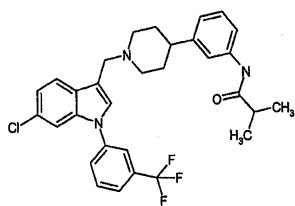
485



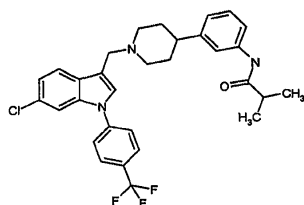
486



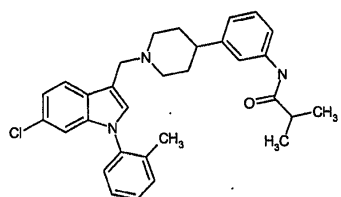
487



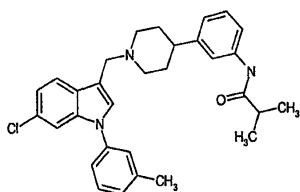
488



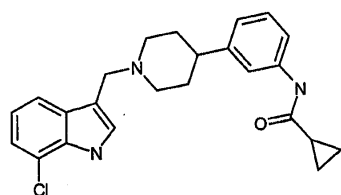
489



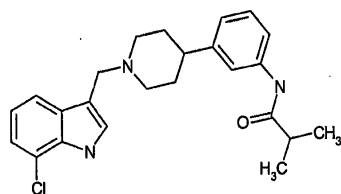
490



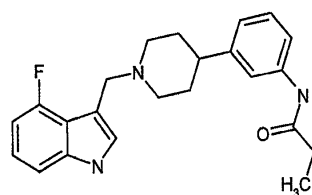
491



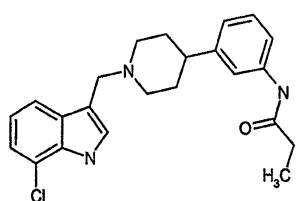
492



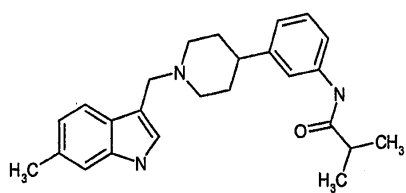
493



494

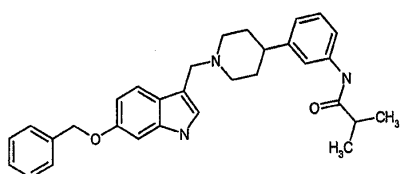


495



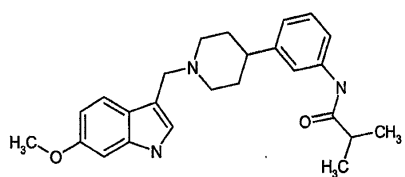
95.1

496

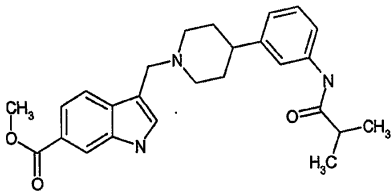
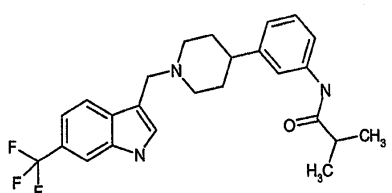
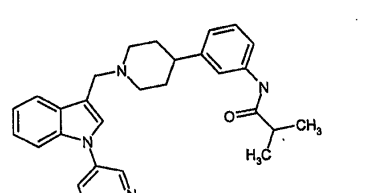
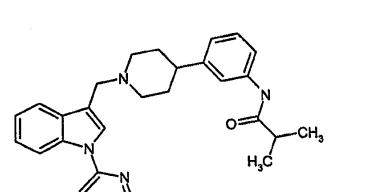
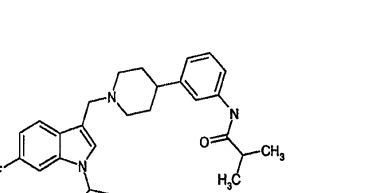
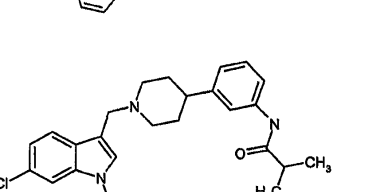
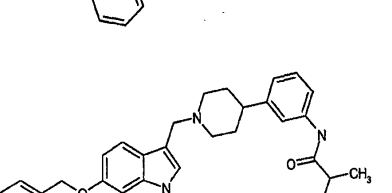
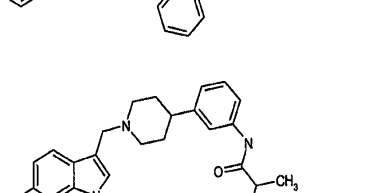


288.0

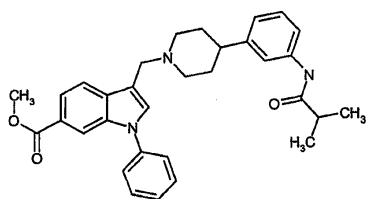
497



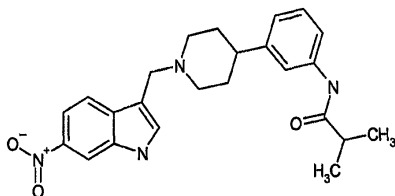
97.7

|     |                                                                                     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 498 |    | 52.2 |
| 499 |    | 11.9 |
| 500 |    | 29.4 |
| 501 |   | 22.1 |
| 502 |  | 4.6  |
| 503 |  | 6.0  |
| 504 |  | 22.5 |
| 505 |  | 6.5  |

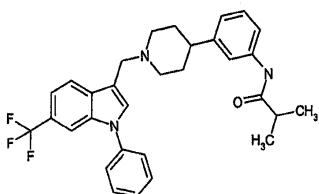
506 2.5



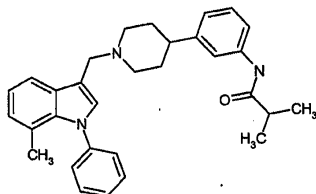
507 57.9



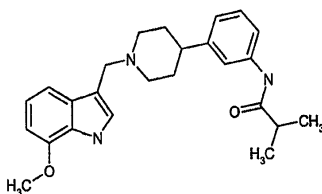
508 8.5



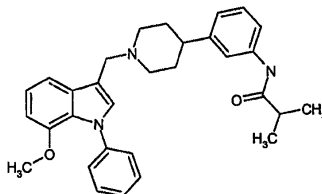
509 24.3



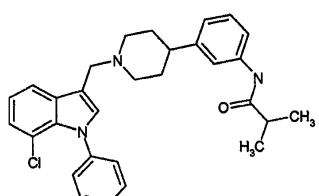
510 304.9



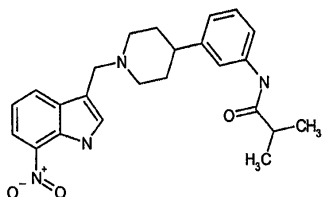
511 6.0



512 42.7

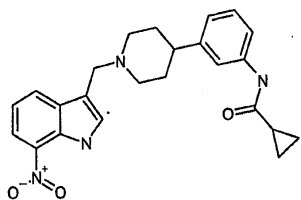


513 178.7

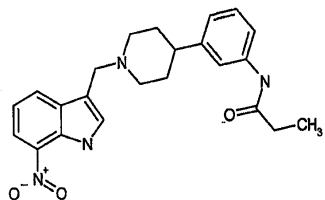




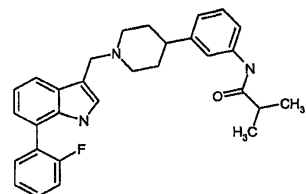
514 151.4



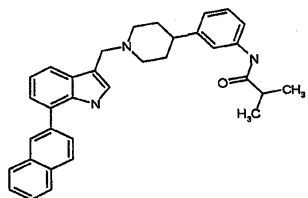
515 296.2



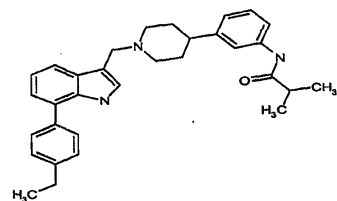
516 90.9



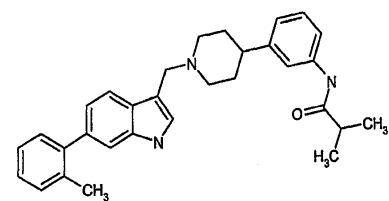
517 286.9



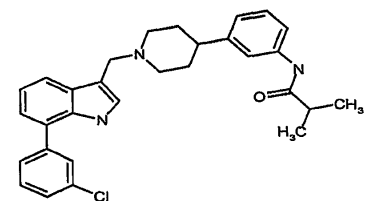
518 226.2



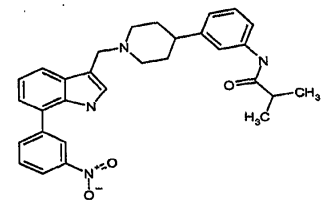
519 80.9



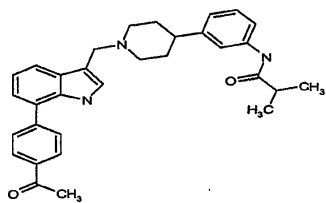
520 135.1



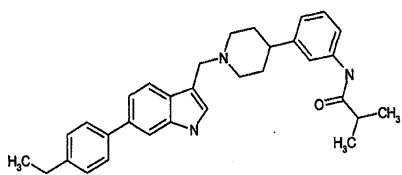
521 27.0



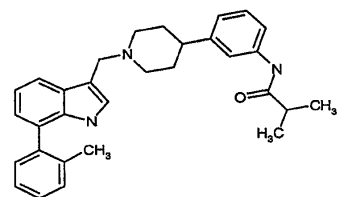
522 247.0



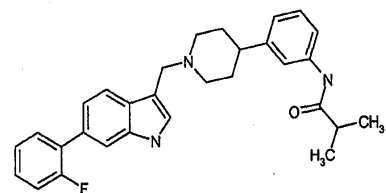
523 54.8



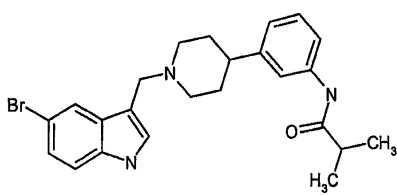
524 198.7



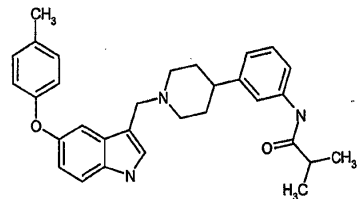
525 91.4



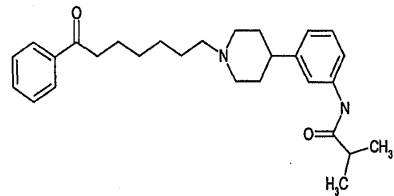
526 410.6



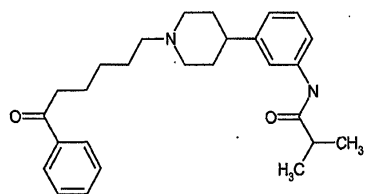
527 226.5

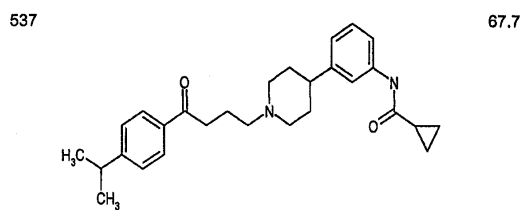
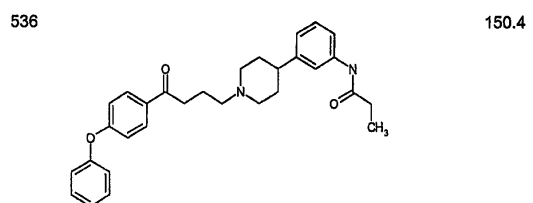
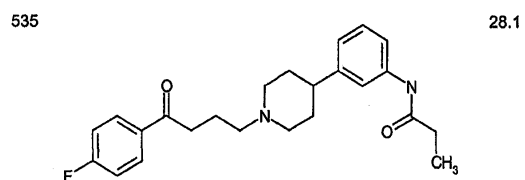
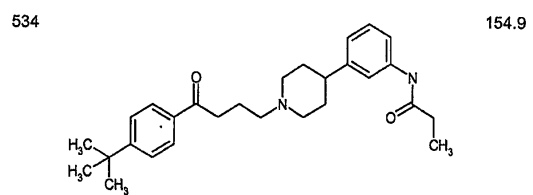
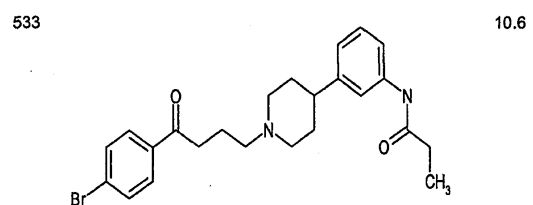
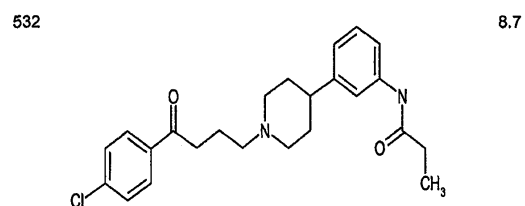
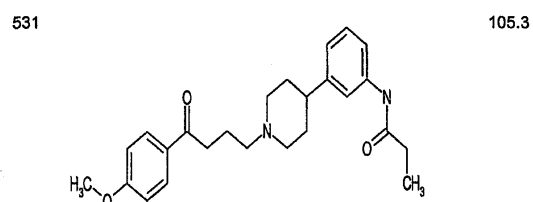
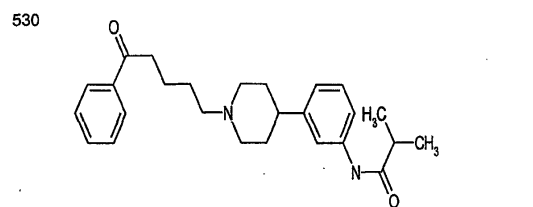


528 115.1

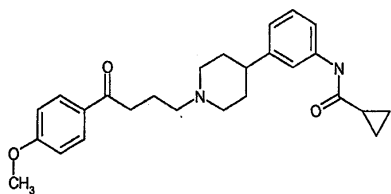


529 42.4

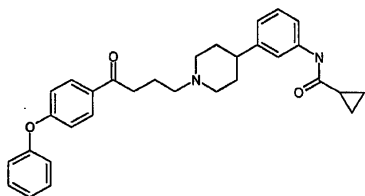




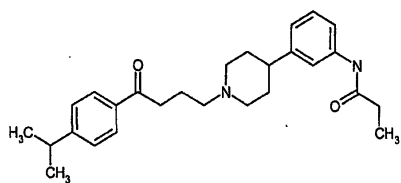
538 36.3



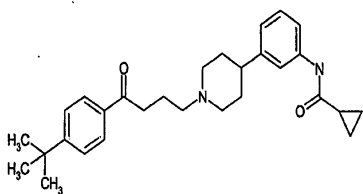
539 268.4



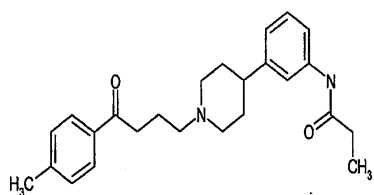
540 172.3



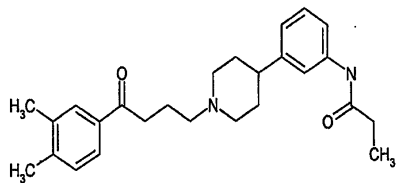
541 318.6



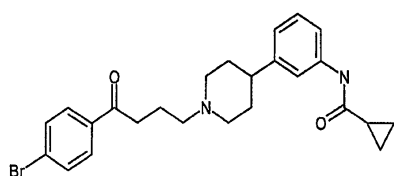
542 31.3



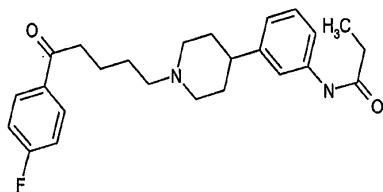
543 27.6



544 16.2

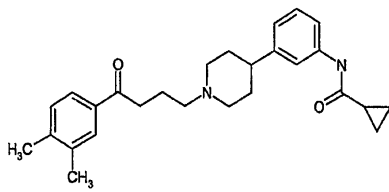


545 52.0



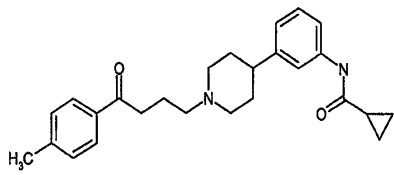
546

87.9



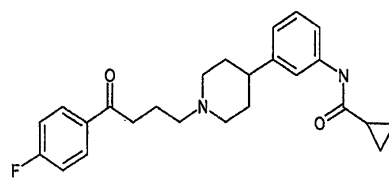
547

75.5



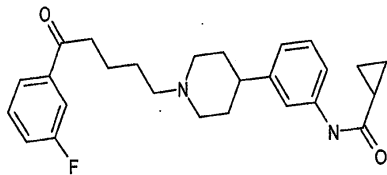
548

125.6



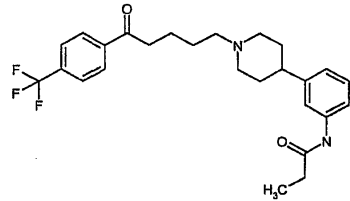
549

39.7



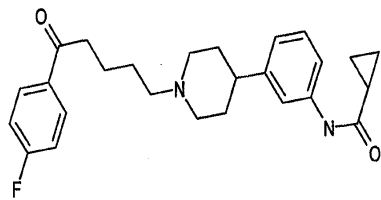
550

60.9



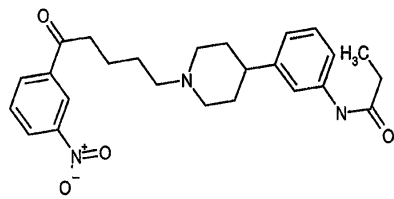
551

21.6



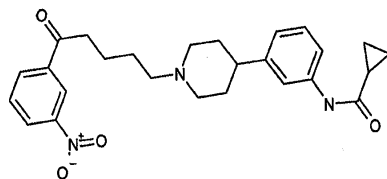
552

24.7

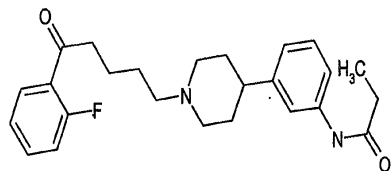


553

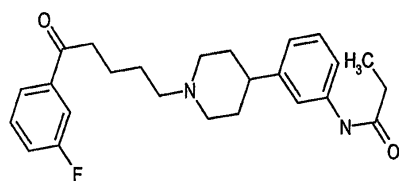
27.5



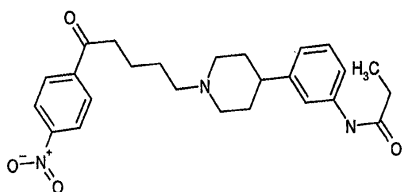
554 70.9



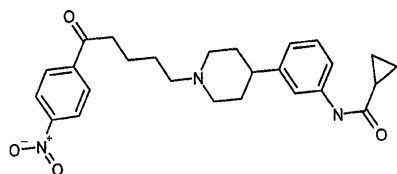
555 50.3



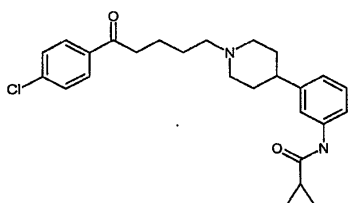
556 35.6



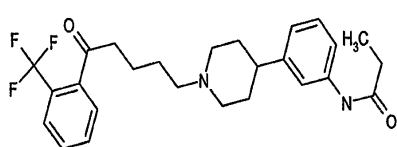
557 25.6



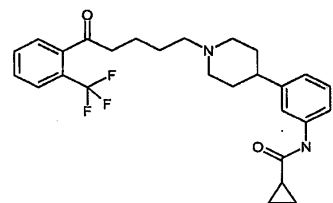
558 20.2



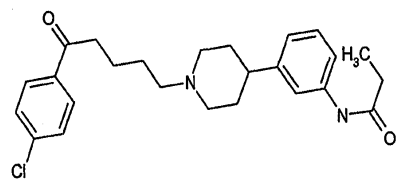
559 62.3



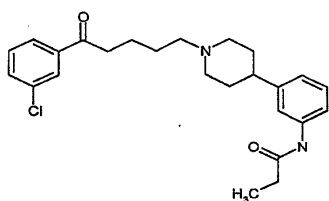
560 55.7



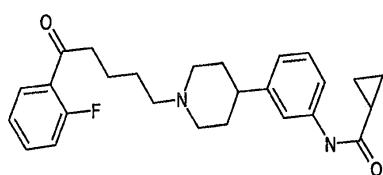
561 92.9



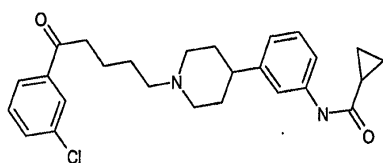
562 48.1



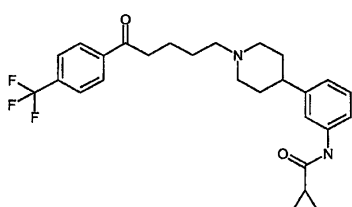
563 50.2



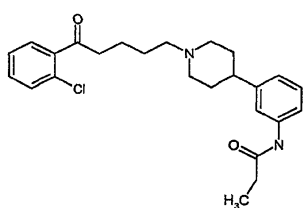
564 28.9



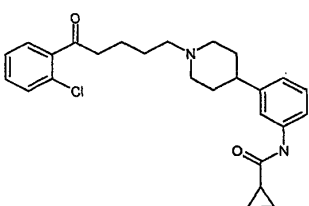
565 49.2



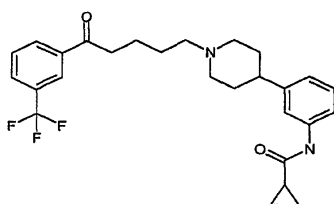
566 77.8



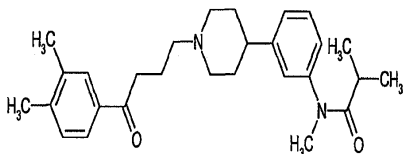
567 92.2

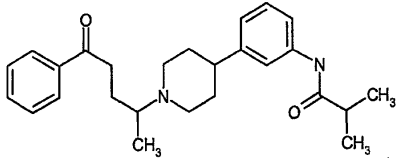
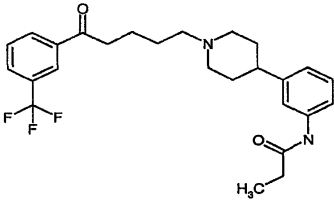
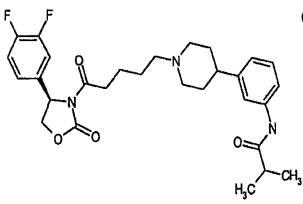
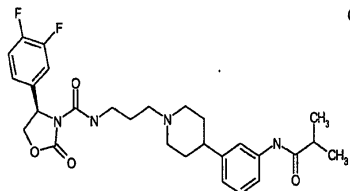
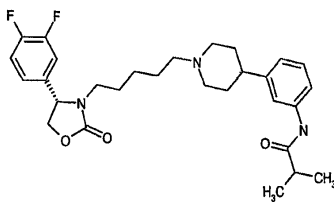
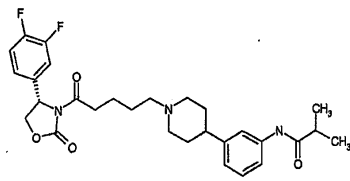
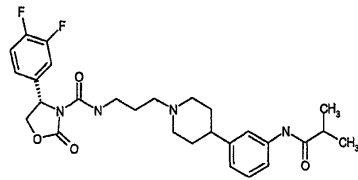
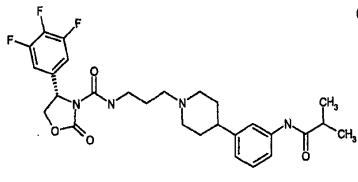


568 68.8

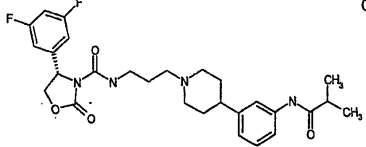
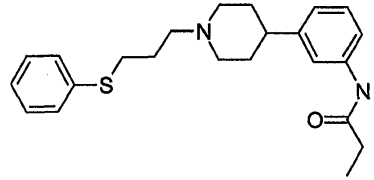
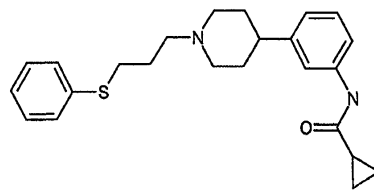
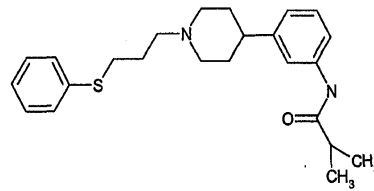
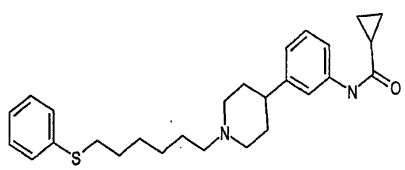
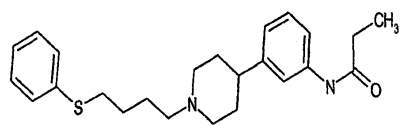
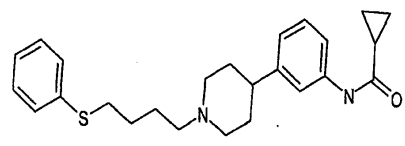
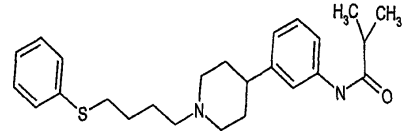


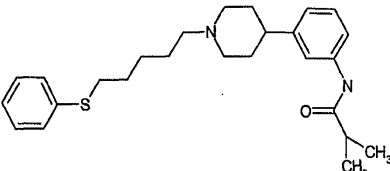
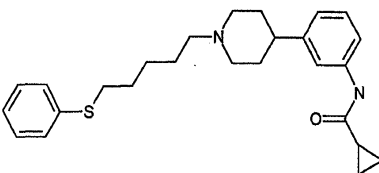
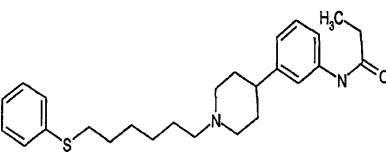
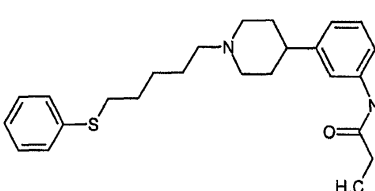
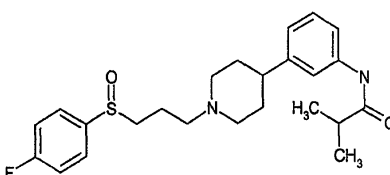
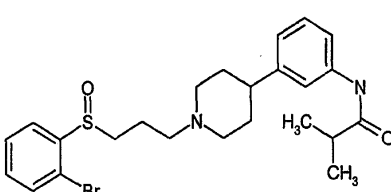
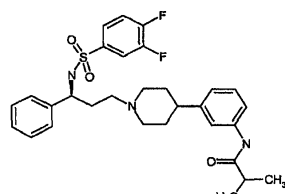
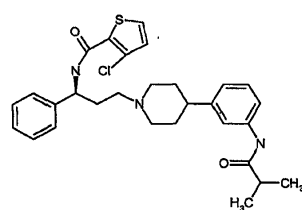
569 549.3



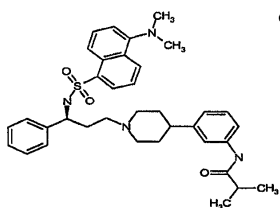
|        |                                                                                     |                  |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 570    |    | 136.3            |
| 571    |    | 86.3             |
| 실시에 번호 | 구조                                                                                  | rMCH1<br>Ki (nM) |
| 572    |    | Chiral<br>181.5  |
| 573    |   | Chiral<br>114.3  |
| 574    |  | Chiral<br>87.1   |
| 575    |  | Chiral<br>192.6  |
| 576    |  | Chiral<br>74.3   |
| 577    |  | Chiral<br>64.7   |



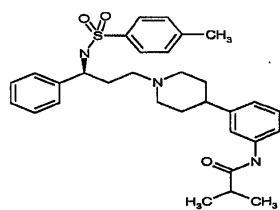
|        |                                                                                     |                  |       |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------|
| 578    |    | Chiral           | 98.8  |
| 실시예 번호 | 구조                                                                                  | rMCH1<br>Ki (nM) |       |
| 579    |    |                  | 131.1 |
| 580    |    |                  | 54.0  |
| 581    |   |                  | 86.4  |
| 582    |  |                  | 58.3  |
| 583    |  |                  | 55.5  |
| 584    |  |                  | 51.8  |
| 585    |  |                  | 37.2  |

|        |                                                                                     |                  |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 586    |    | 42.9             |
| 587    |    | 46.9             |
| 588    |    | 283.9            |
| 589    |   | 66.6             |
| 590    |  | 157.1            |
| 591    |  | 137.5            |
| 실시에 번호 | 구조                                                                                  | rMCH1<br>Ki (nM) |
| 592    |  | Chiral<br>185.6  |
| 593    |  | Chiral<br>7.6    |

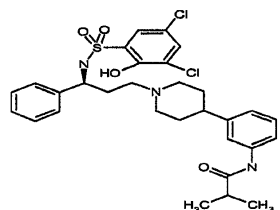
594 Chiral 67.0



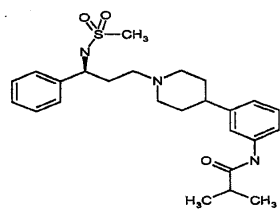
595 Chiral 36.3



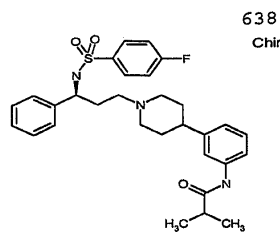
596 Chiral 596.7



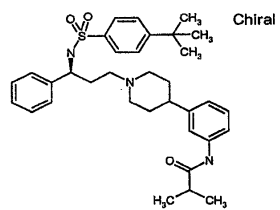
597 Chiral 222.7



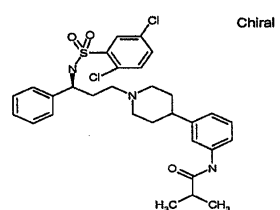
598 638 Chiral 25.3



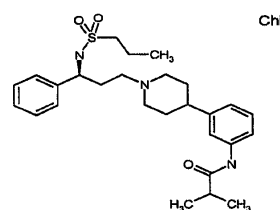
599 Chiral 50.0

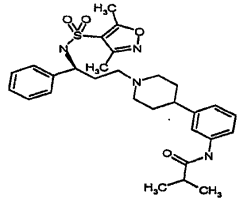
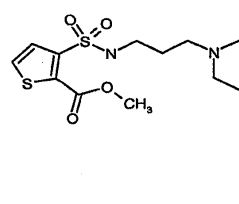
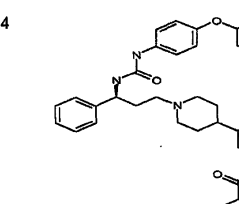
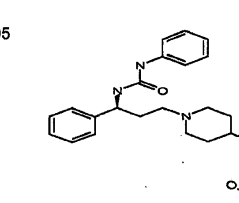
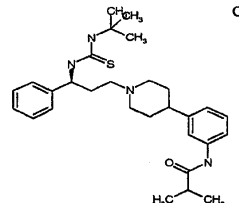
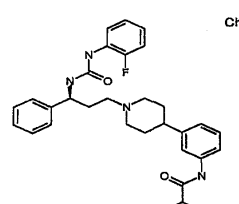
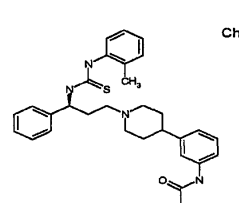
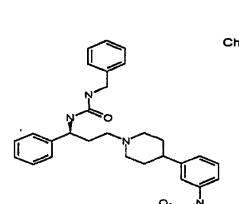


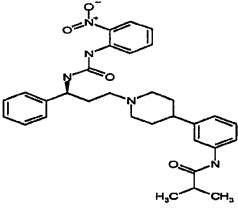
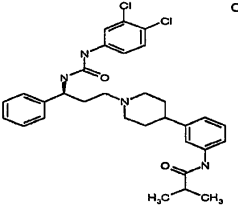
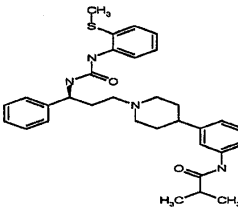
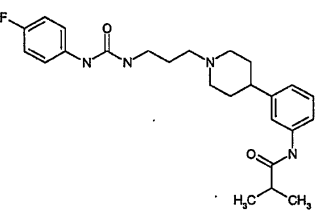
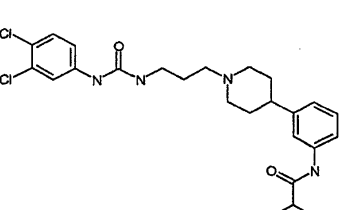
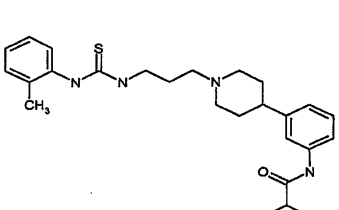
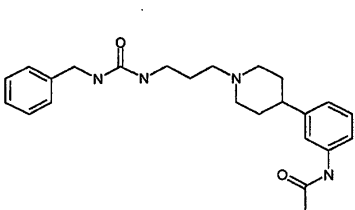
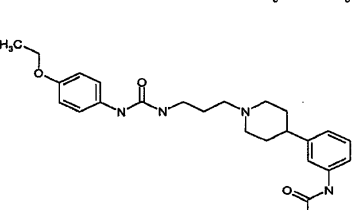
600 Chiral 41.3

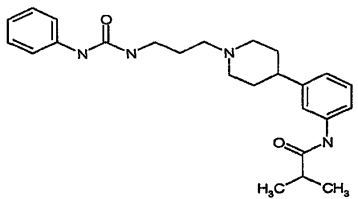
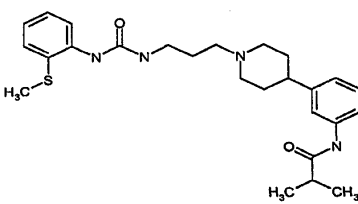
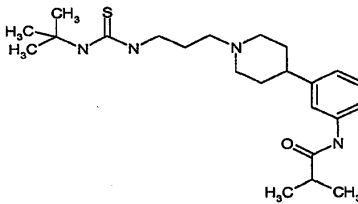
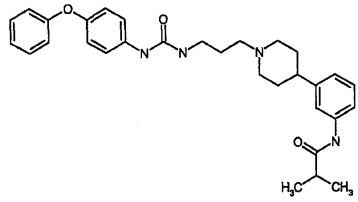
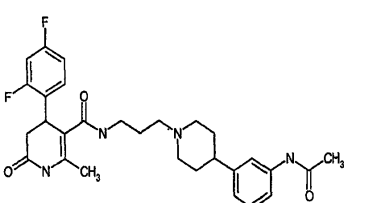
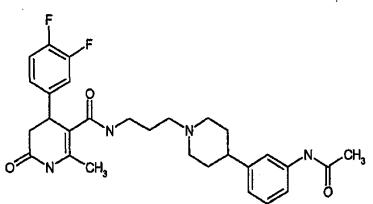
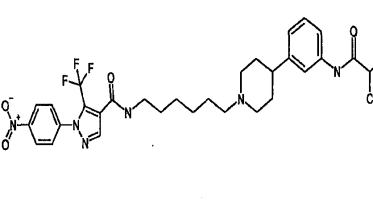
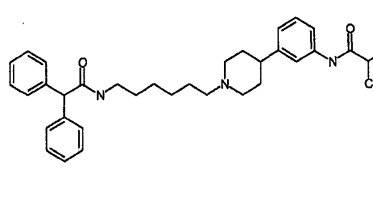


601 Chiral 144.2

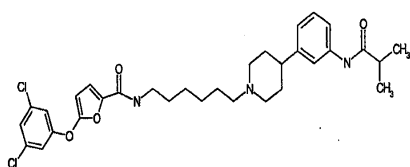


|        |                                                                                     |                  |       |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------|
| 602    |    | Chiral           | 44.6  |
| 603    |    | Chiral           | 286.8 |
| 실시예 번호 | 구조                                                                                  | rMCH1<br>Ki (nM) |       |
| 604    |    | Chiral           | 36.8  |
| 605    |   | Chiral           | 94.5  |
| 606    |  | Chiral           | 40.4  |
| 607    |  | Chiral           | 142.1 |
| 608    |  | Chiral           | 34.9  |
| 609    |  | Chiral           | 35.4  |

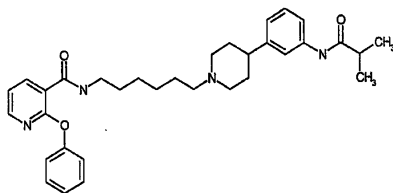
|     |                                                                                     |        |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| 610 |    | Chiral | 529.8 |
| 611 |    | Chiral | 65.1  |
| 612 |    | Chiral | 121.0 |
| 613 |   |        | 34.9  |
| 614 |  |        | 84.8  |
| 615 |  |        | 210.5 |
| 616 |  |        | 405.6 |
| 617 |  |        | 608.9 |

|     |                                                                                     |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 618 |    | 399.5 |
| 619 |    | 177.5 |
| 620 |    | 223.3 |
| 621 |   | 204.6 |
| 622 |  | 162.4 |
| 623 |  | 23.1  |
| 624 |  | 47.8  |
| 625 |  | 29.5  |

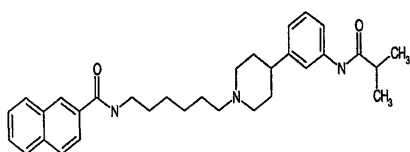
626 20.9



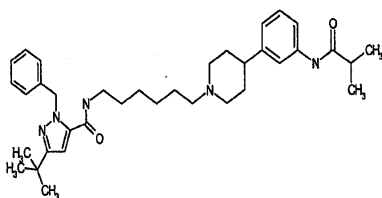
627 109.1



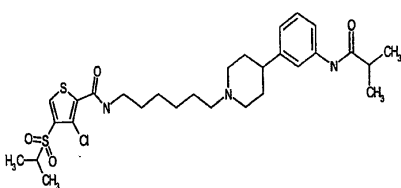
628 160.6



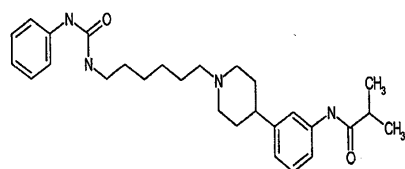
629 42.9



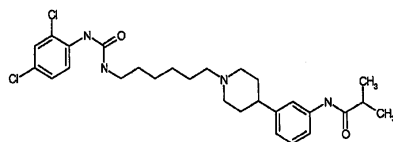
630 201.8



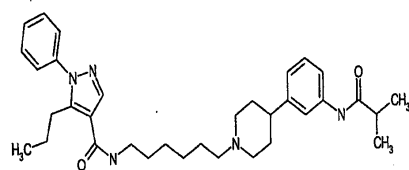
631 258.8



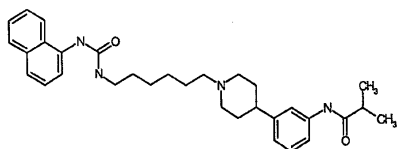
632 76.6



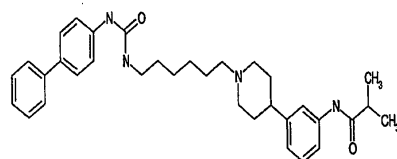
633 107.9



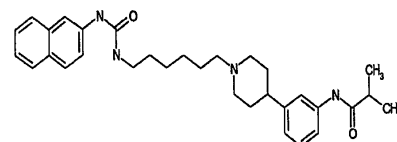
634 116.1



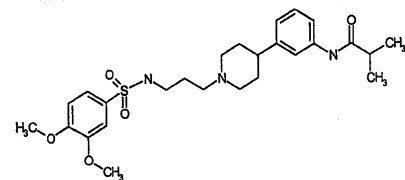
635 73.6



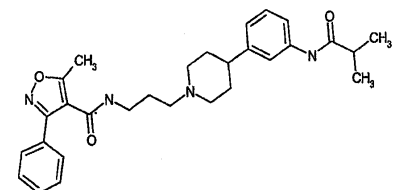
636 40.8



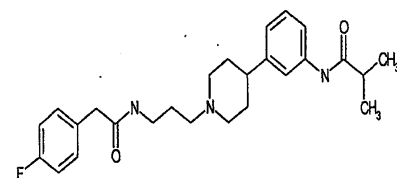
637 105.6



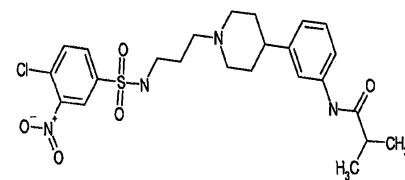
638 29.8



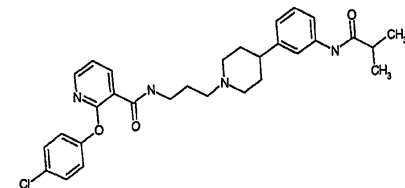
639 36.3



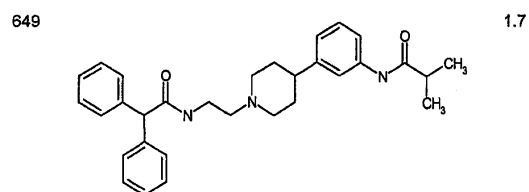
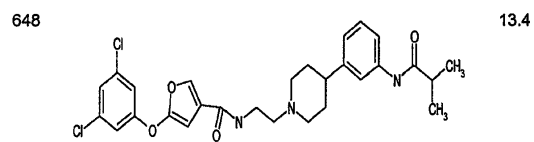
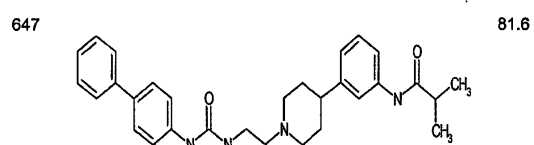
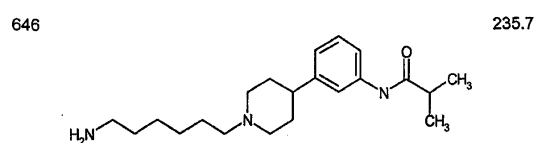
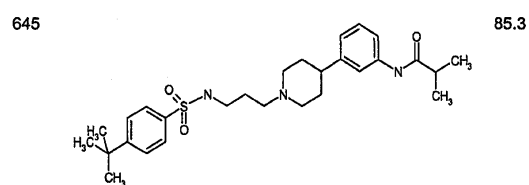
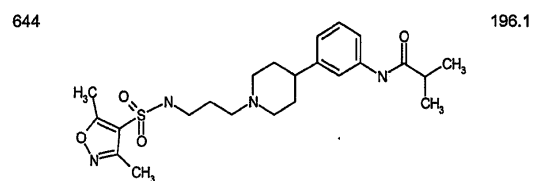
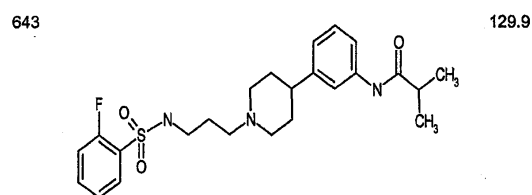
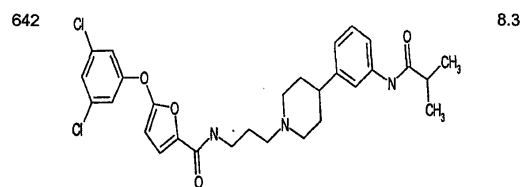
640 11.2



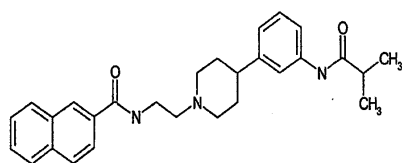
641 14.2



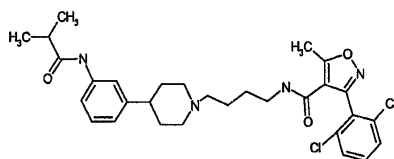




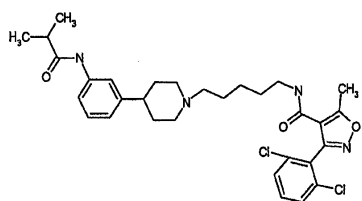
650 21.1



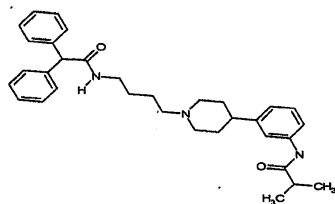
651 16.7



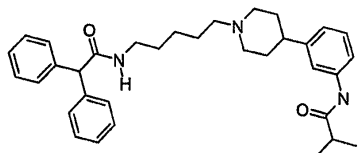
652 7.1



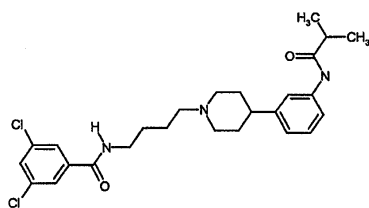
653 48.8



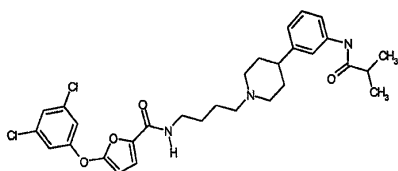
654 43.6



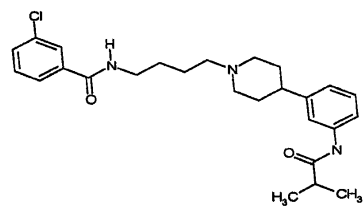
655 31.1



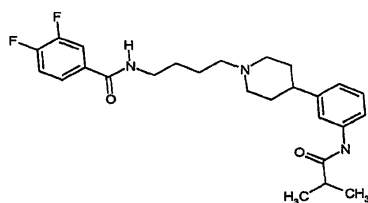
656 49.7



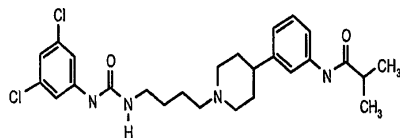
657 77.9



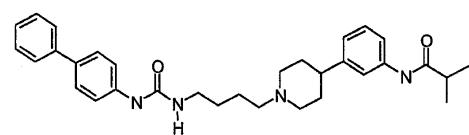
658 12.0



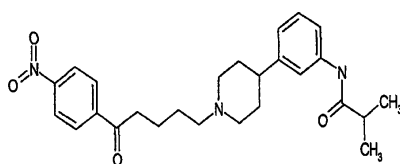
659 40.2



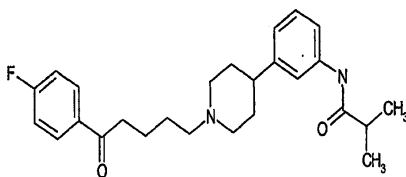
660 128.9



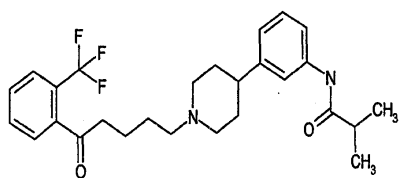
661 33.3



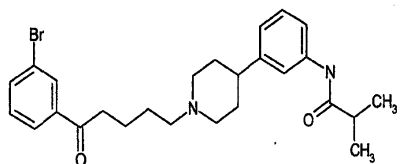
662 50.3



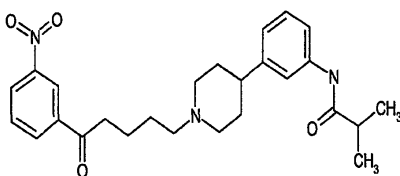
663 73.4



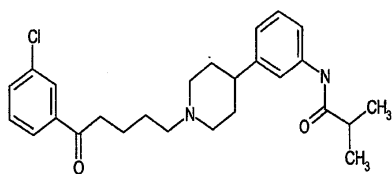
664 21.9



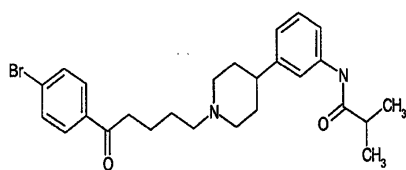
665 38.4



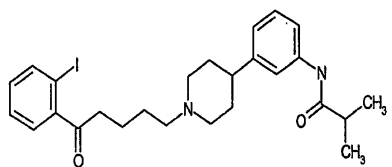
666 21.9



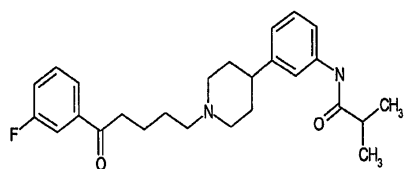
667 43.9



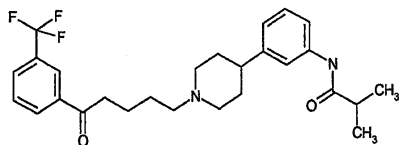
668 25.8



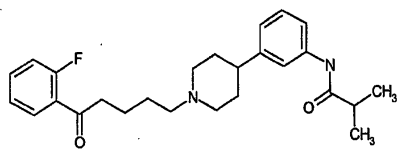
669 42.2



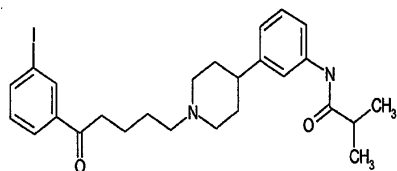
670 57.6



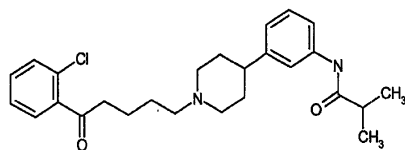
671 88.6



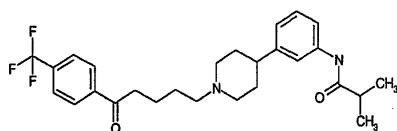
672 19.7



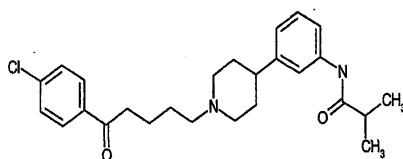
673 32.5



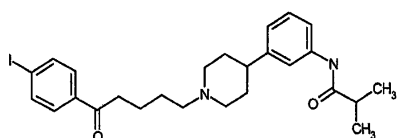
674 39.6



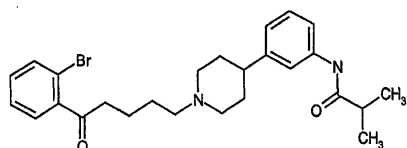
675 32.6



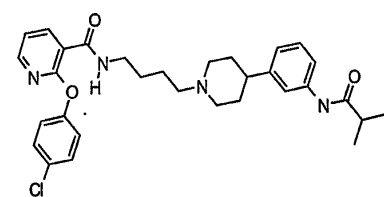
676 21.9



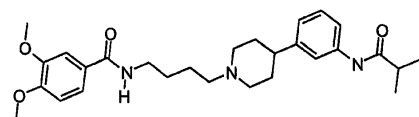
677 52.3



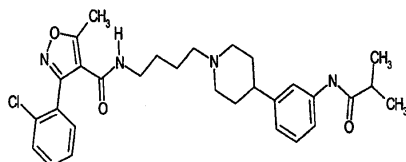
678 14.7



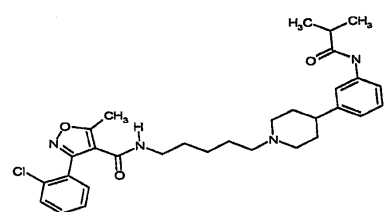
679 97.9

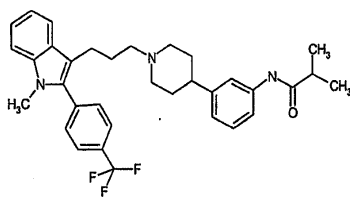
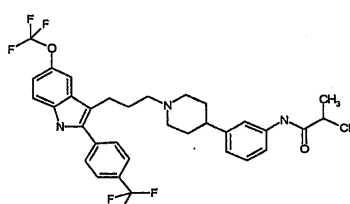
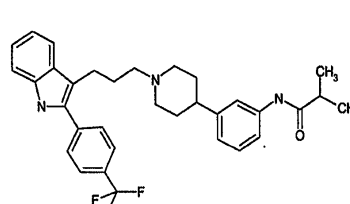
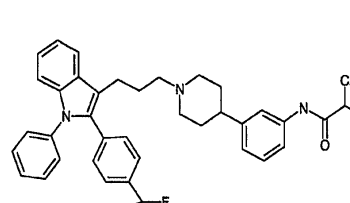
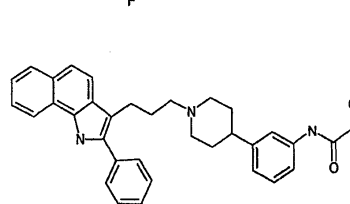
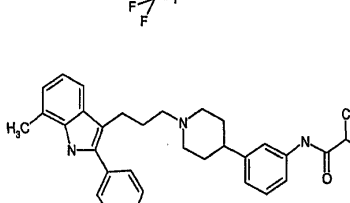
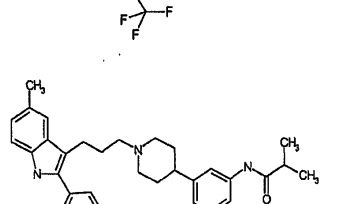
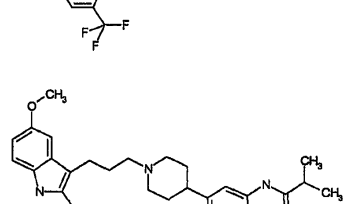


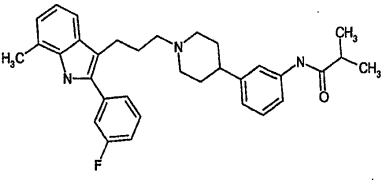
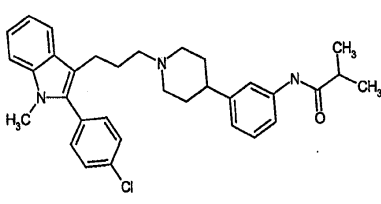
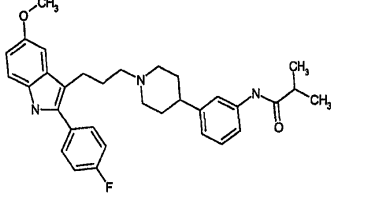
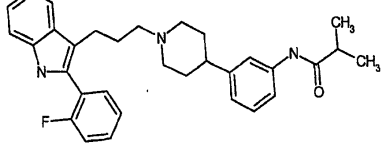
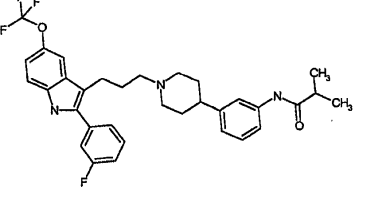
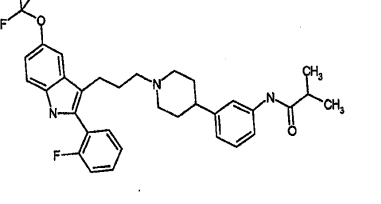
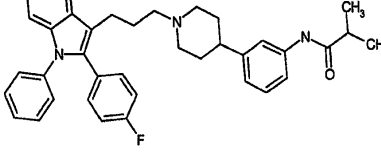
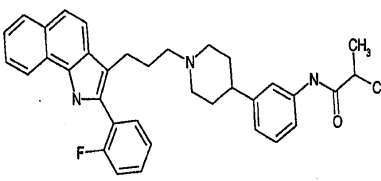
680 28.1

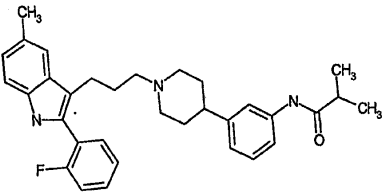
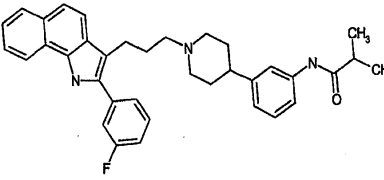
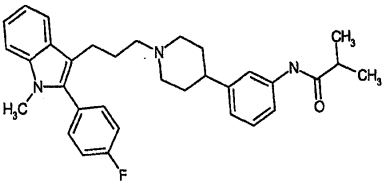
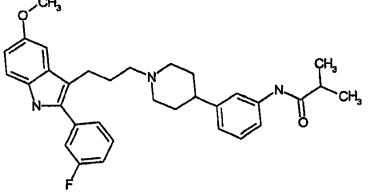
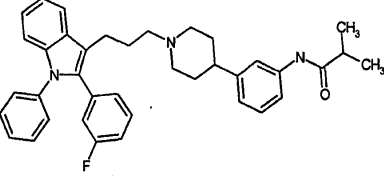
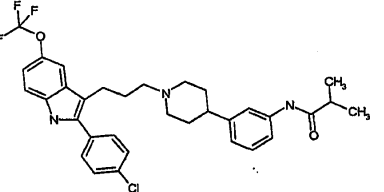
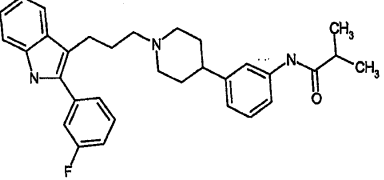
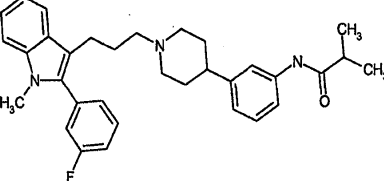


681 23.9

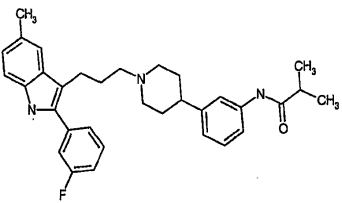
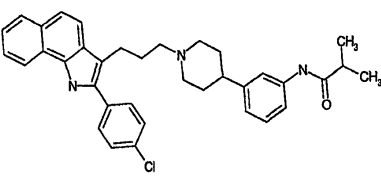
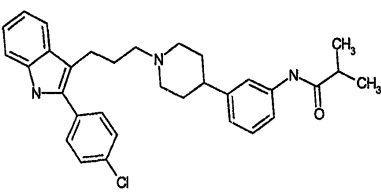
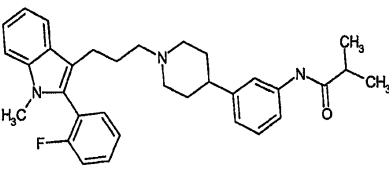
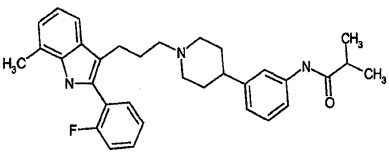
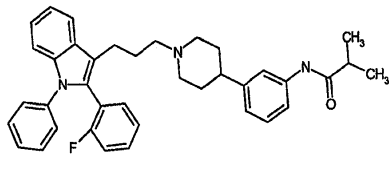
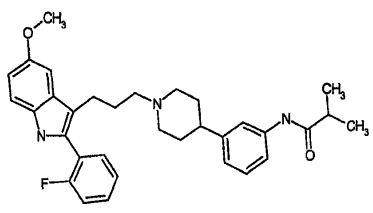
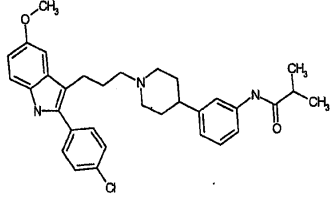


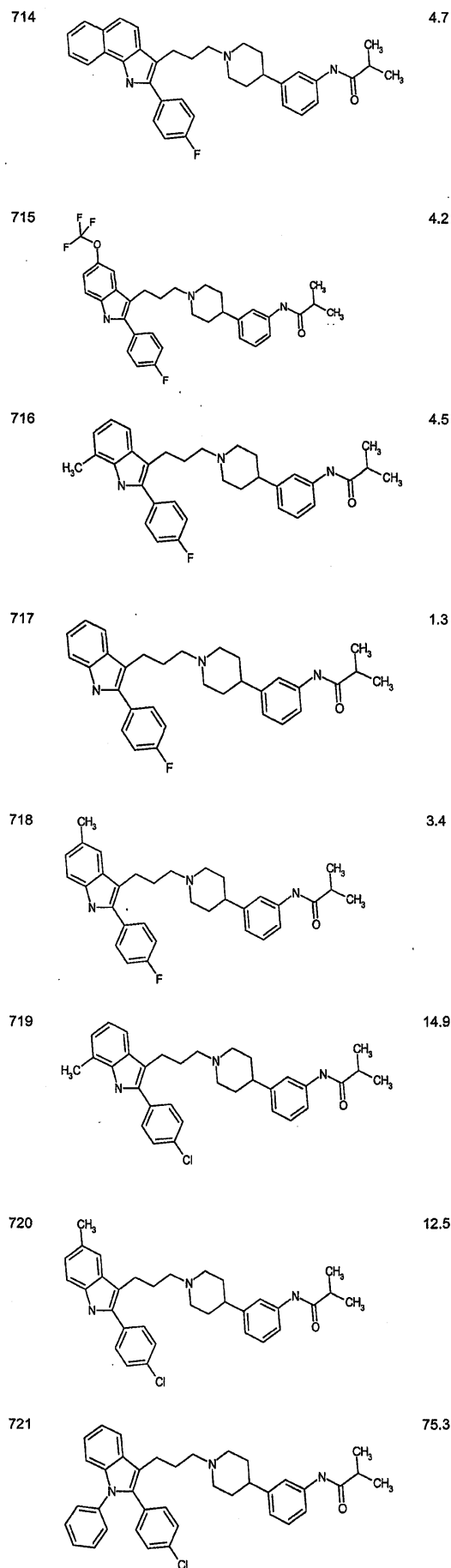
|     |                                                                                     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 682 |    | 7.1  |
| 683 |    | 54.2 |
| 684 |    | 5.4  |
| 685 |   | 82.4 |
| 686 |  | 33.9 |
| 687 |  | 20.6 |
| 688 |  | 41.0 |
| 689 |  | 11.3 |

|     |                                                                                     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 690 |    | 5.2  |
| 691 |    | 16.3 |
| 692 |    | 2.0  |
| 693 |   | 0.4  |
| 694 |  | 6.4  |
| 695 |  | 2.1  |
| 696 |  | 48.3 |
| 697 |  | 3.0  |

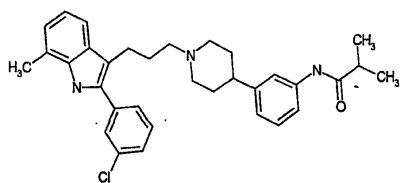
|     |                                                                                     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 698 |    | 3.0  |
| 699 |    | 5.4  |
| 700 |    | 2.0  |
| 701 |   | 2.5  |
| 702 |  | 27.0 |
| 703 |  | 16.6 |
| 704 |  | 1.2  |
| 705 |  | 8.5  |



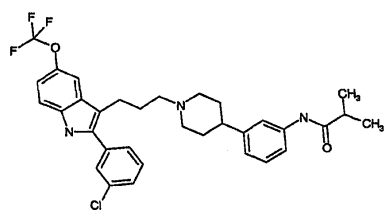
|     |                                                                                     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 706 |    | 4.2  |
| 707 |    | 19.6 |
| 708 |    | 3.8  |
| 709 |   | 1.3  |
| 710 |  | 6.9  |
| 711 |  | 90.5 |
| 712 |  | 8.6  |
| 713 |  | 7.7  |



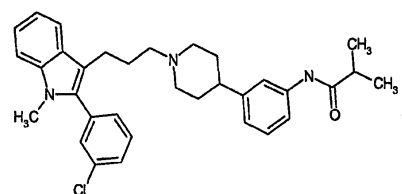
722 6.4



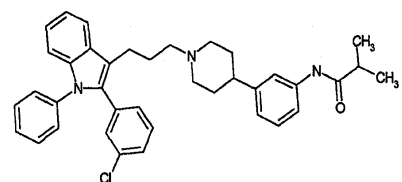
723 9.2



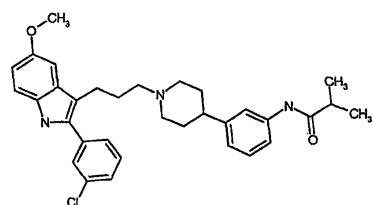
724 5.0



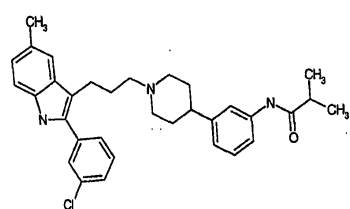
725 151.6



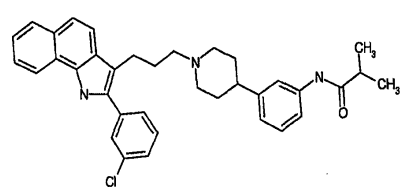
726 5.0



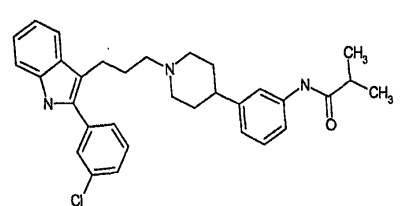
727 3.4

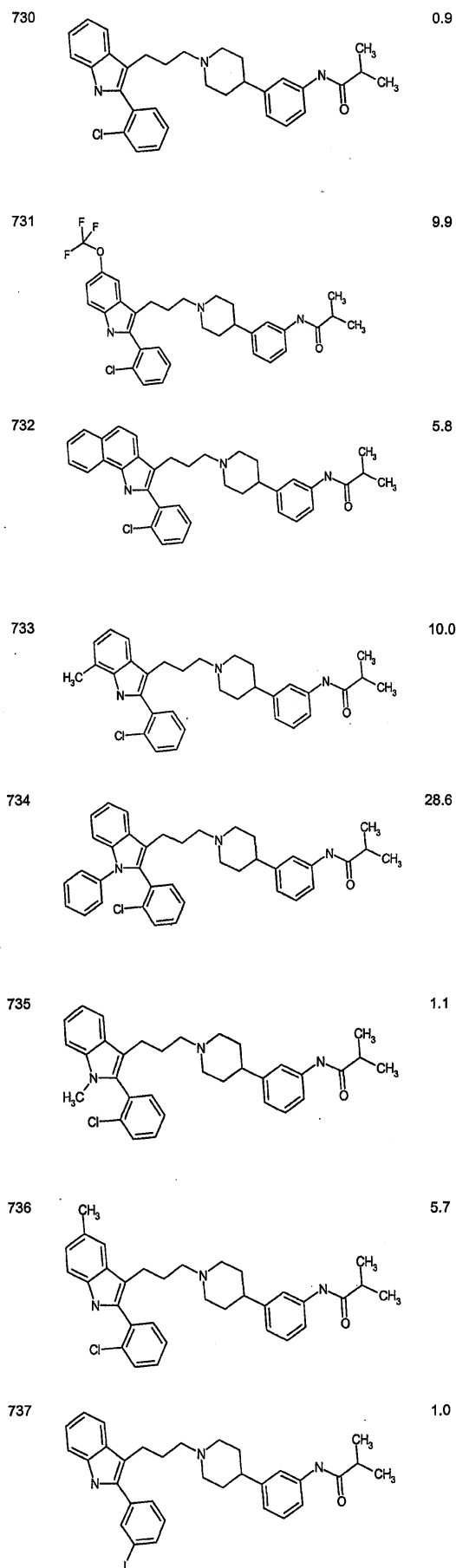


728 16.3

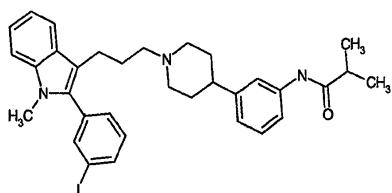


729 1.7

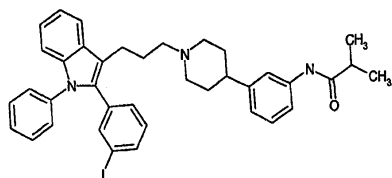




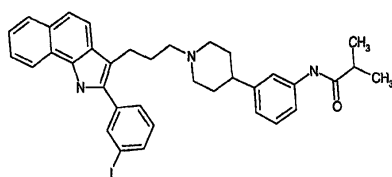
738 10.2



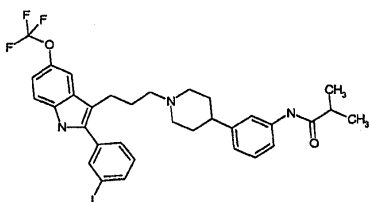
739 213.6



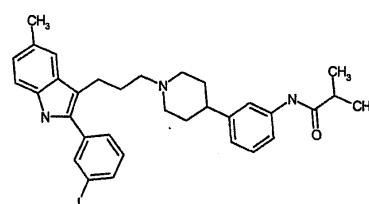
740 12.2



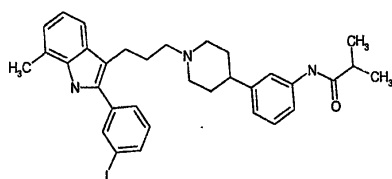
741 2.8



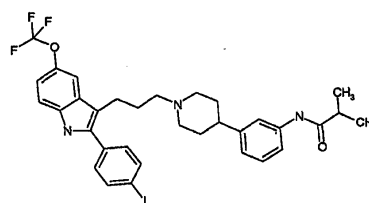
742 1.4



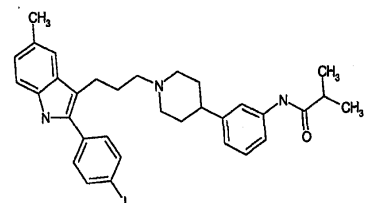
743 4.1



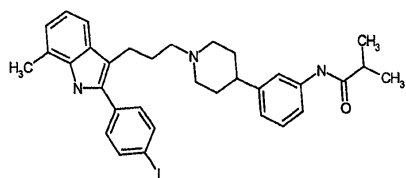
744 47.1



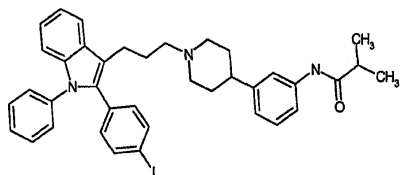
745 15.8



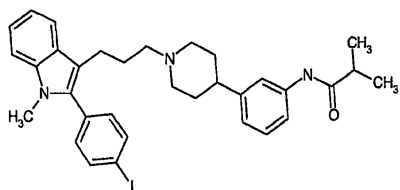
746 8.0



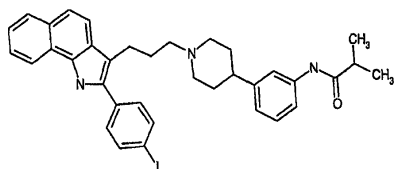
747 160.6



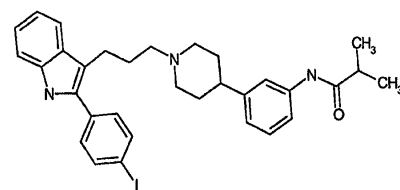
748 3.1



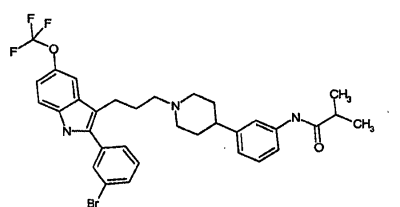
749 23.2



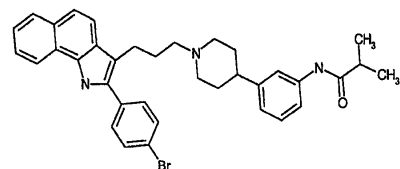
750 2.6



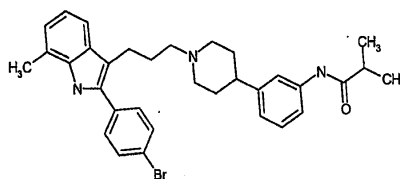
751 12.4



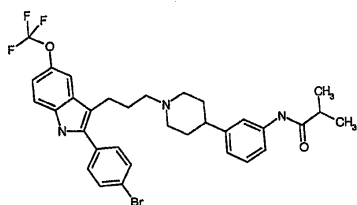
752 21.7



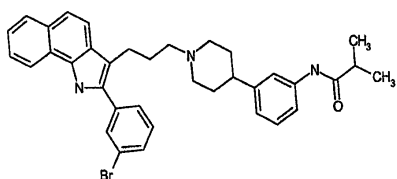
753 16.6



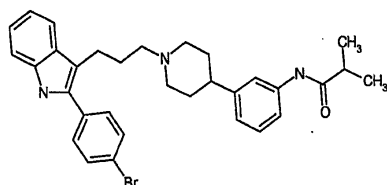
754 49.2



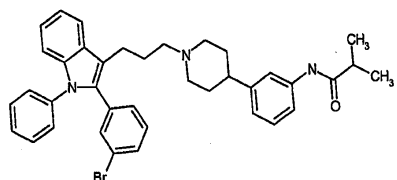
755 23.8



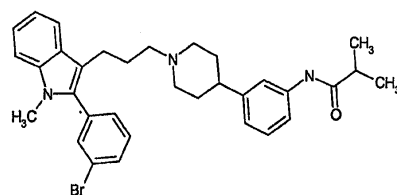
756 4.2



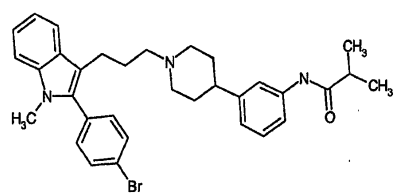
757 6.9



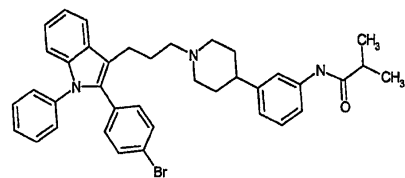
758 110.0



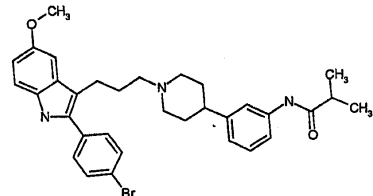
759 9.3



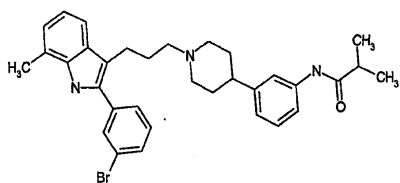
760 92.3



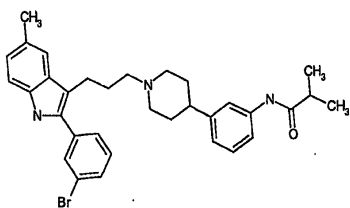
761 15.9



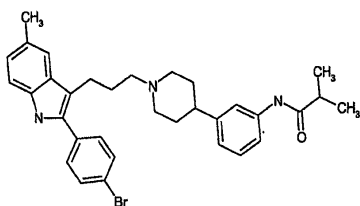
762 6.3



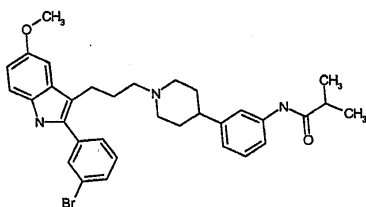
763 1.9



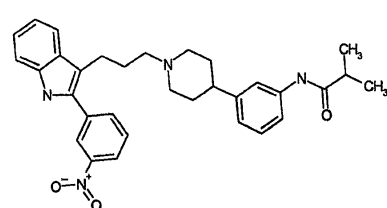
764 14.6



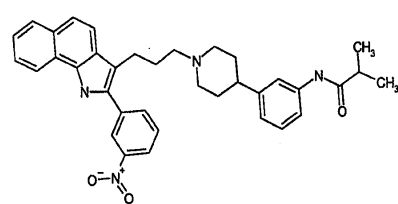
765 6.5



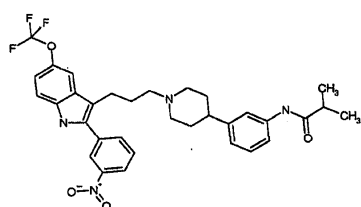
766 7.6



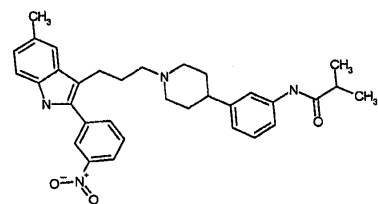
767 34.8



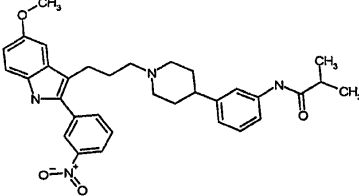
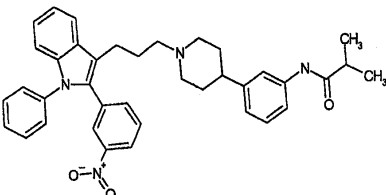
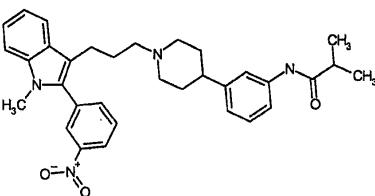
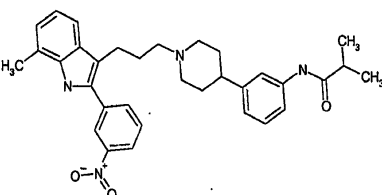
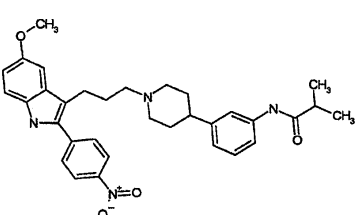
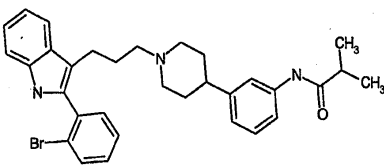
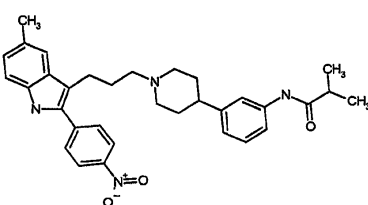
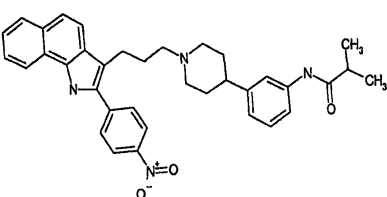
768 17.5



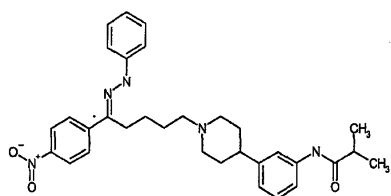
769 12.4



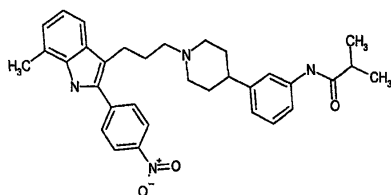


|     |                                                                                     |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 770 |    | 12.7  |
| 771 |    | 189.0 |
| 772 |    | 14.9  |
| 773 |   | 23.8  |
| 774 |  | 7.9   |
| 775 |  | 4.9   |
| 776 |  | 18.2  |
| 777 |  | 8.5   |

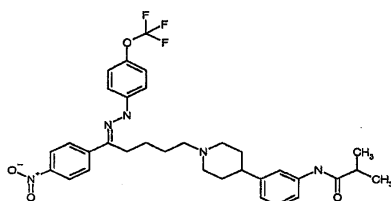
778 26.5



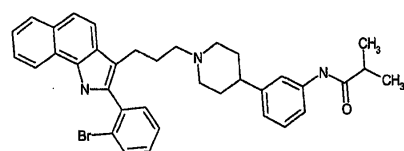
779 7.6



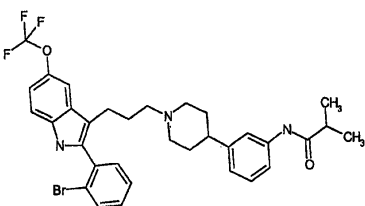
780 64.3



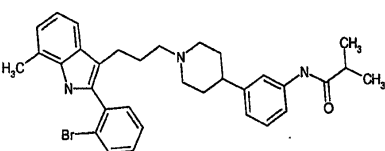
781 7.6



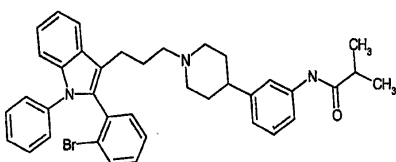
782 18.1



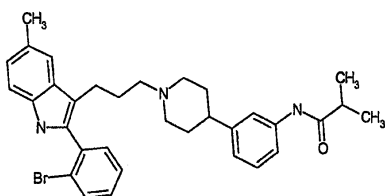
783 18.0



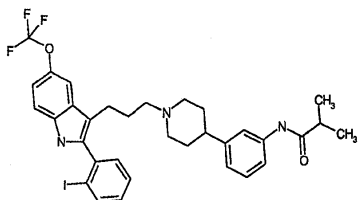
784 121.2



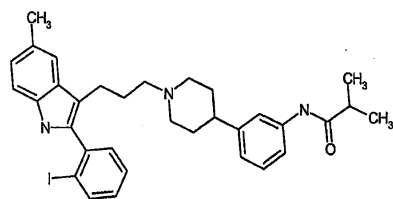
785 22.7



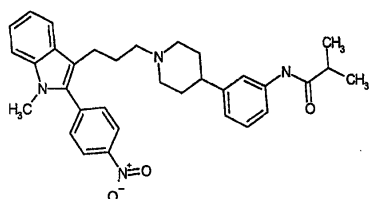
786 19.7



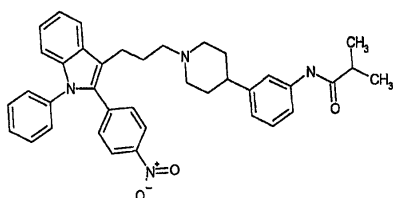
787 21.6



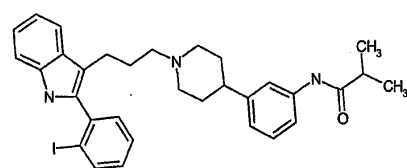
788 11.1



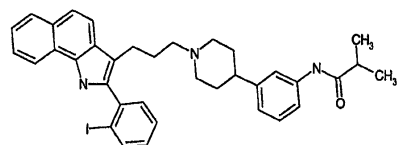
789 36.4



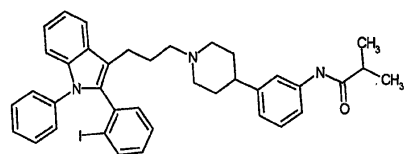
790 4.4



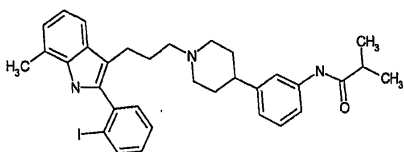
791 12.7

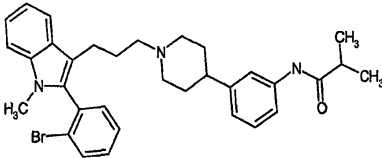
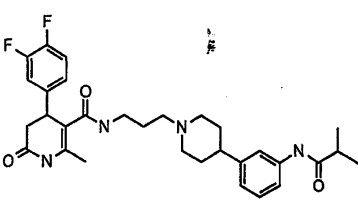
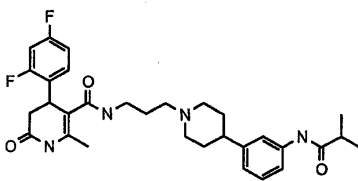
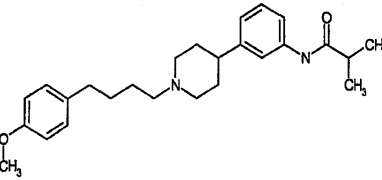
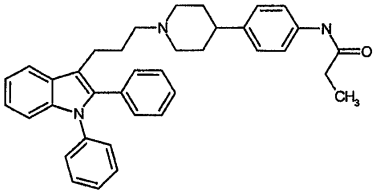
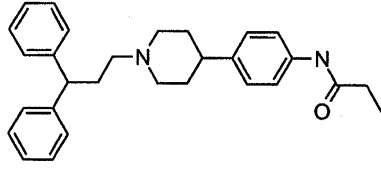
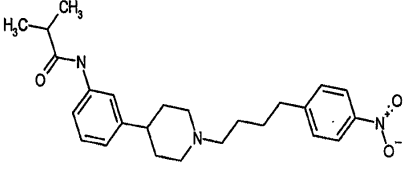
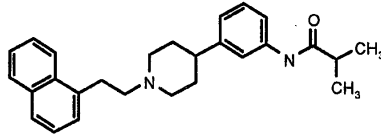


792 122.0

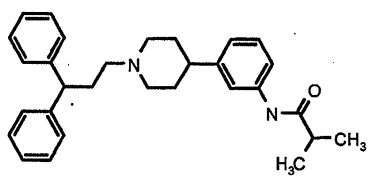


793 16.3

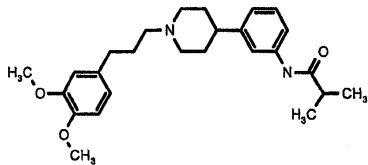


|        |                                                                                     |                  |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 794    |    | 4.9              |
| 795    |    | 51.1             |
| 796    |    | 43.0             |
| 실시예 번호 | 구조                                                                                  | rMCH1<br>Ki (nM) |
| 797    |   | 42.4             |
| 798    |  | 474.7            |
| 799    |  | 370.6            |
| 800    |  | 9.9              |
| 801    |  | 311.1            |

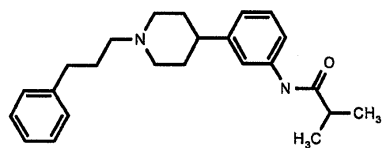
802 36.7



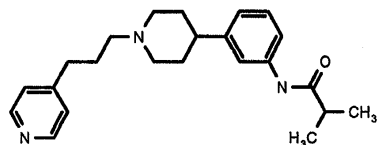
803 298.6



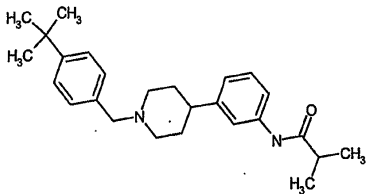
804 89.2



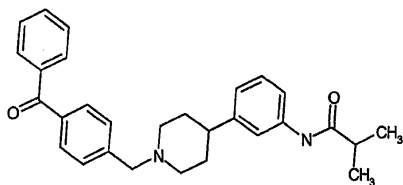
805 903.9



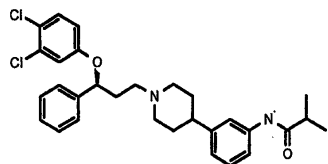
806 14.1



807 2.7

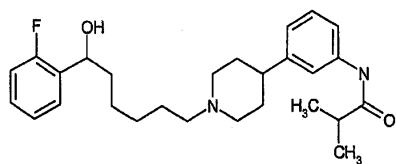


808 Chiral 10.8

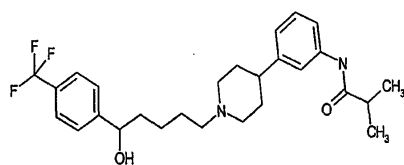


실시예 번호 구조 rMCH1 KI (nM)

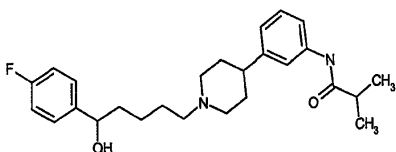
809 56.8



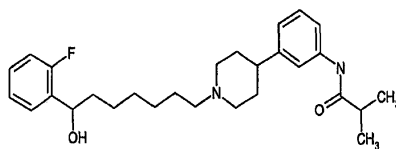
810 191.2



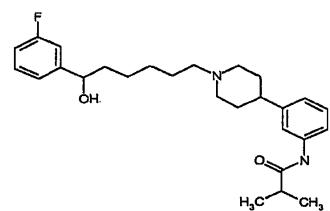
811 190.8



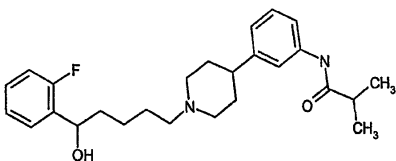
812 244.8



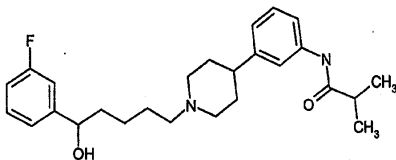
813 57.3



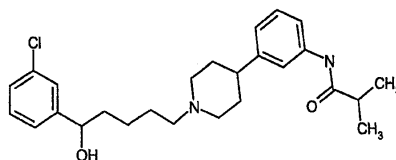
814 159.5



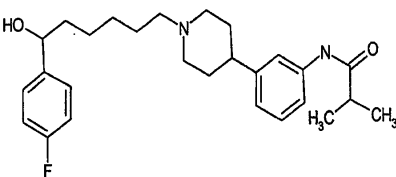
815 126.9

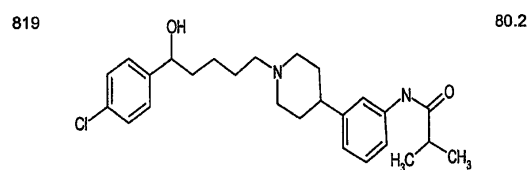
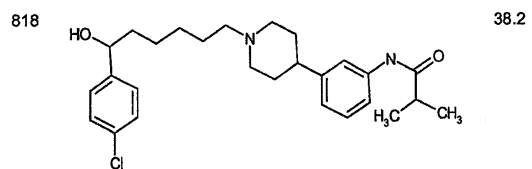


816 89.6



817 34.9

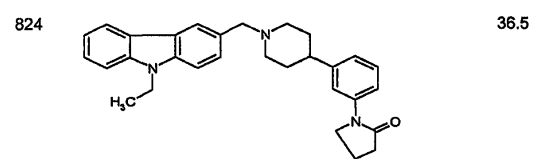
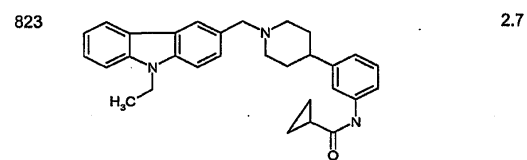
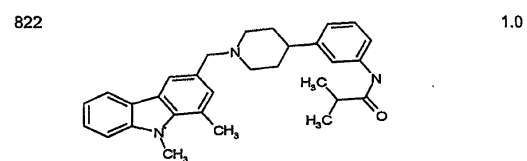
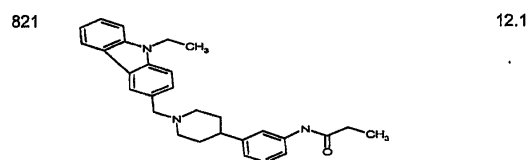
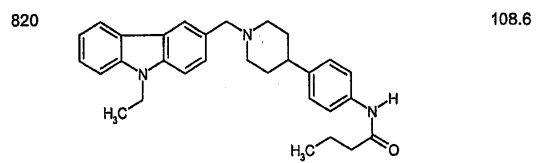




실시예 번호

구조

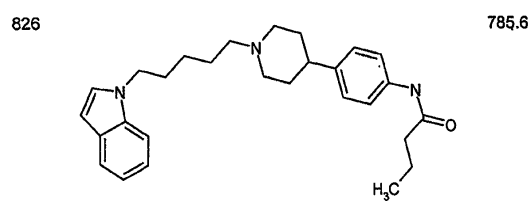
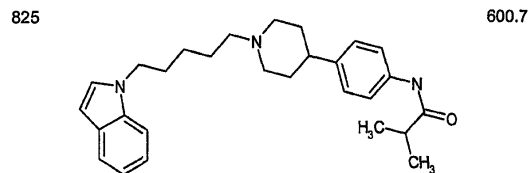
rMCH1  
Ki (nM)

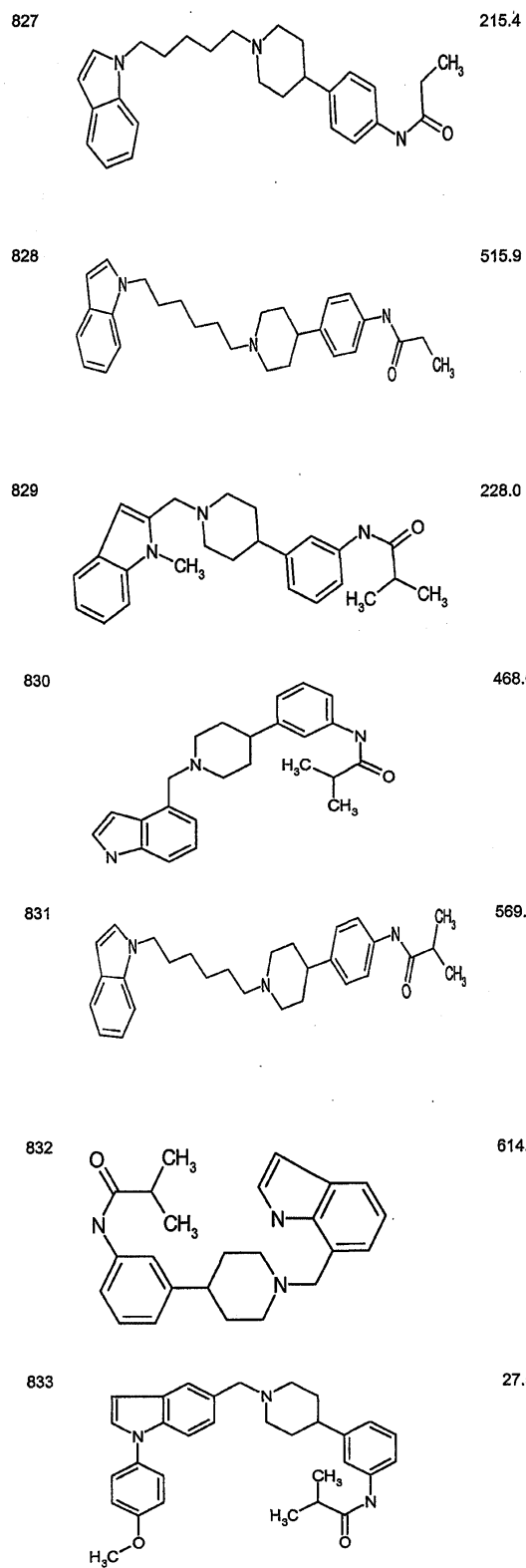


실시예 번호

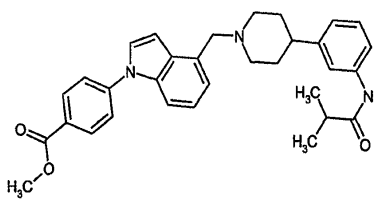
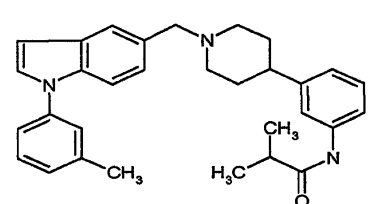
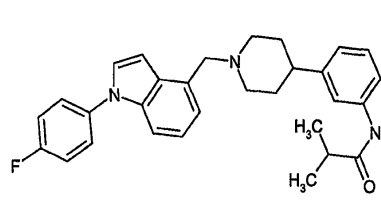
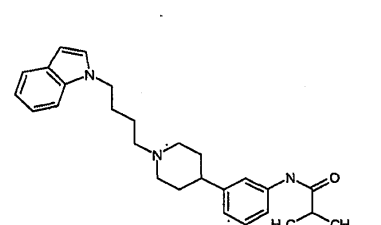
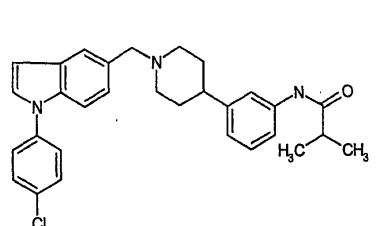
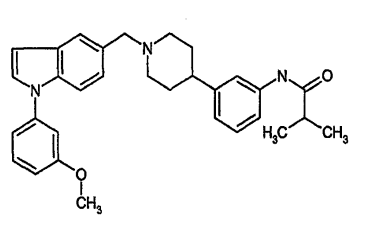
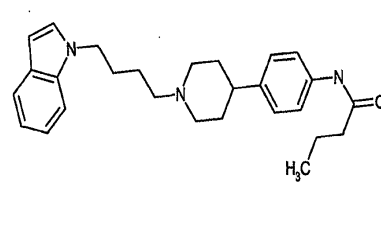
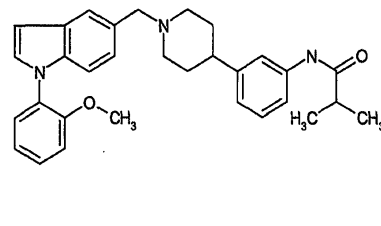
구조

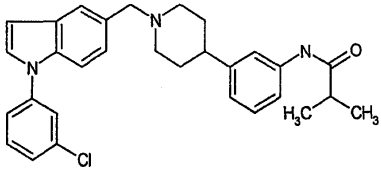
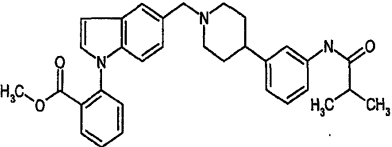
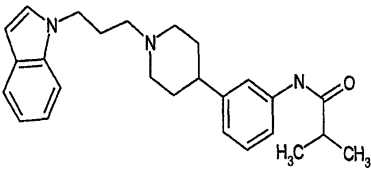
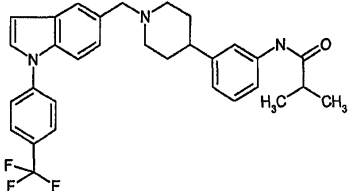
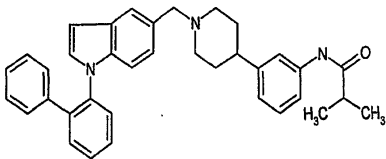
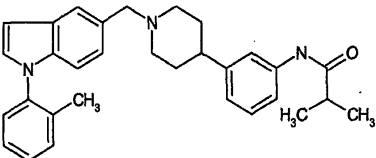
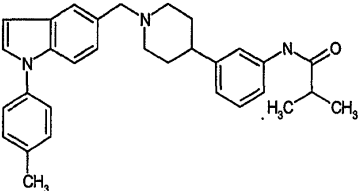
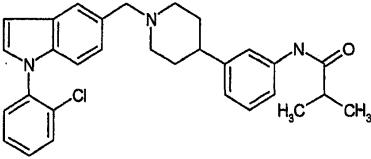
rMCH1  
Ki (nM)

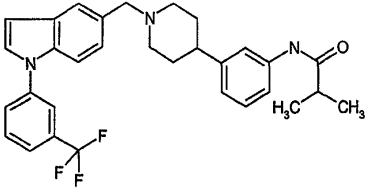
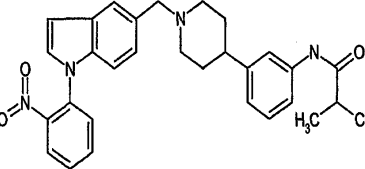
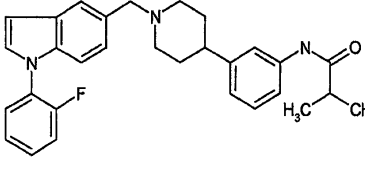
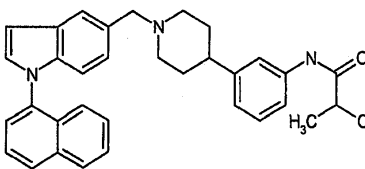
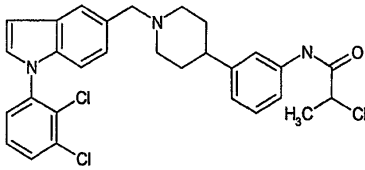
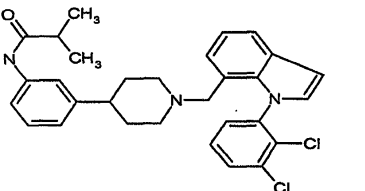
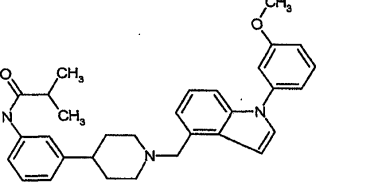
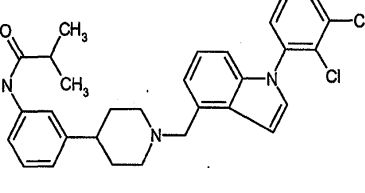




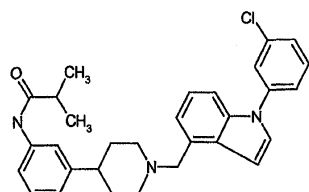


|     |                                                                                     |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 834 |    | 38.3  |
| 835 |    | 21.3  |
| 836 |    | 7.8   |
| 837 |   | 35.9  |
| 838 |  | 11.2  |
| 839 |  | 62.2  |
| 840 |  | 663.5 |
| 841 |  | 25.0  |

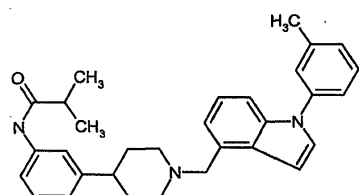
|     |                                                                                     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 842 |    | 15.8 |
| 843 |    | 15.5 |
| 844 |    | 37.8 |
| 845 |   | 43.1 |
| 846 |  | 18.4 |
| 847 |  | 10.2 |
| 848 |  | 19.1 |
| 849 |  | 9.4  |

|     |                                                                                     |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 850 |    | 9.5   |
| 851 |    | 27.4  |
| 852 |    | 14.5  |
| 853 |   | 48.0  |
| 854 |  | 13.8  |
| 855 |  | 256.0 |
| 856 |  | 122.6 |
| 857 |  | 89.8  |

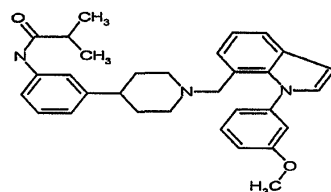
858 44.9



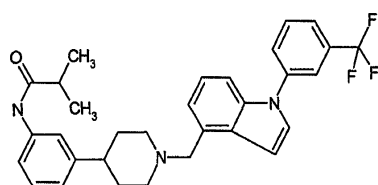
859 320.7



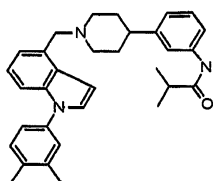
860 40.5



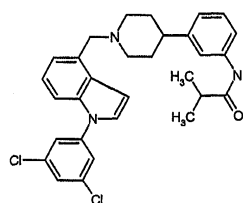
861 94.1



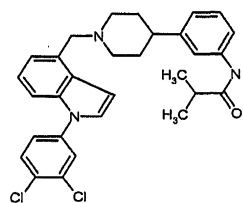
862 437.6



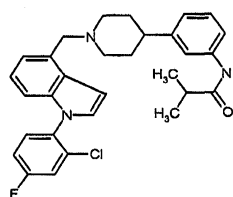
863 #NAME? 269.0



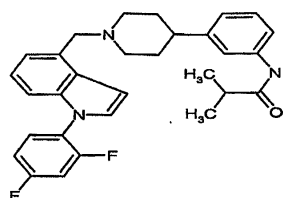
864 292.0



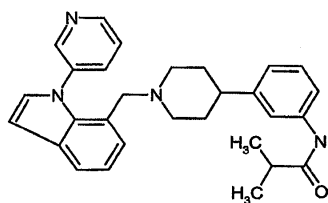
865 94.6



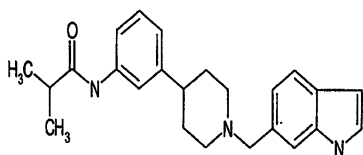
866 169.2



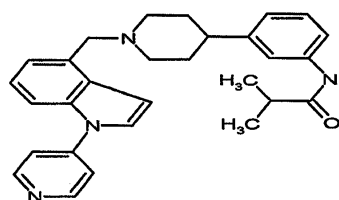
867 891.9



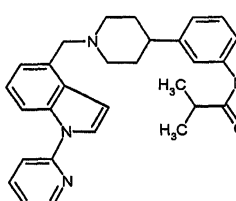
868 403.4



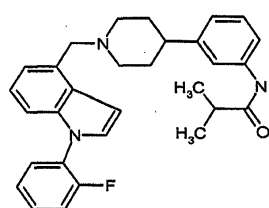
869 430.9



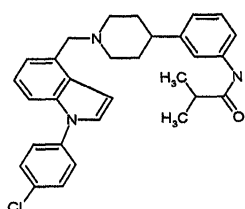
870 166.7



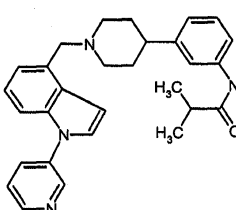
871 251.7

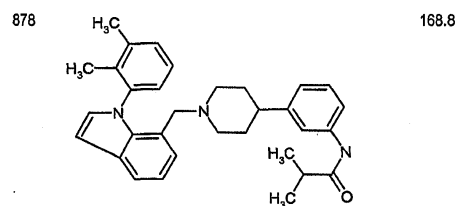
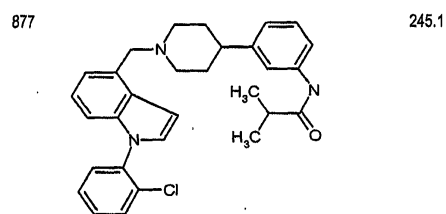
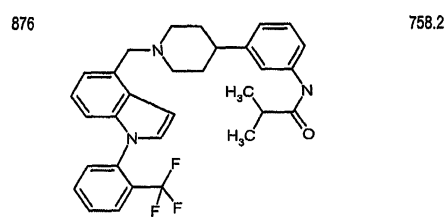
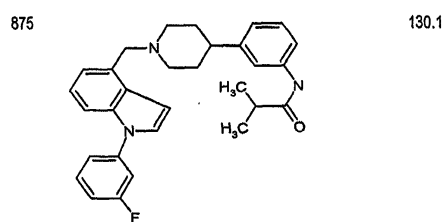
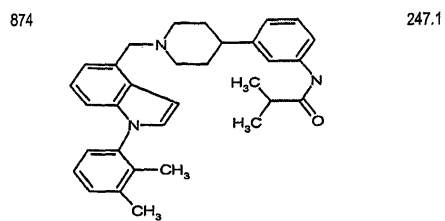


872 306.3

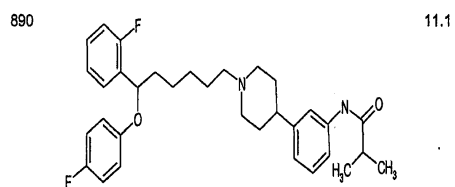
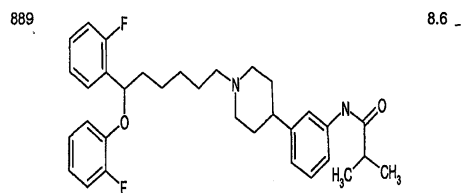
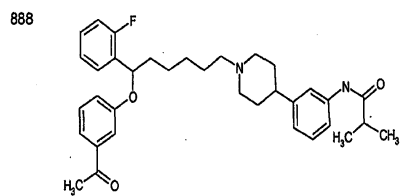


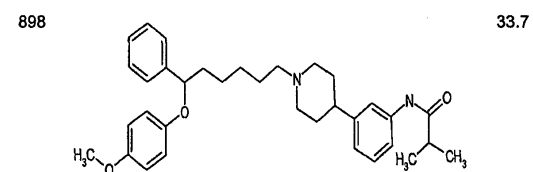
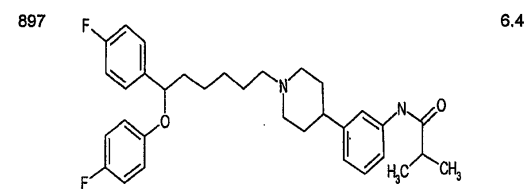
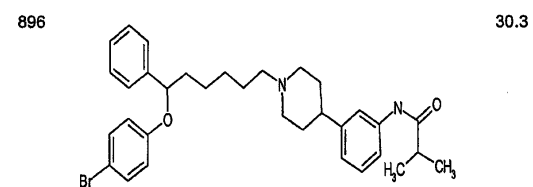
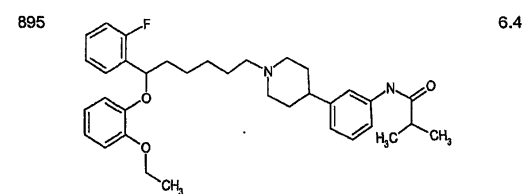
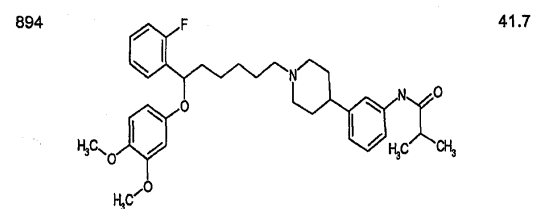
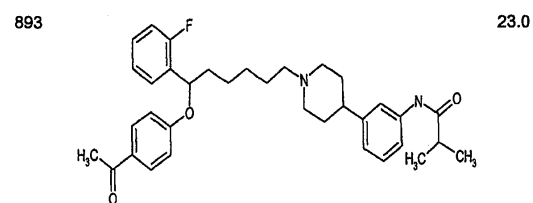
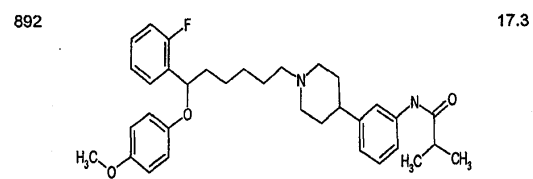
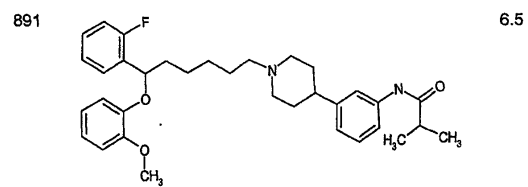
873 345.0



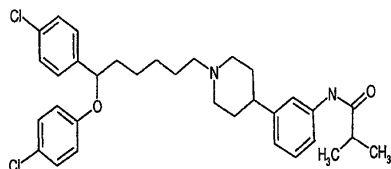


| 실시예 번호 | 구조 | rMCH1<br>Ki (nM) |
|--------|----|------------------|
| 888    |    | 19.8             |
| 889    |    | 8.6              |
| 890    |    | 11.1             |

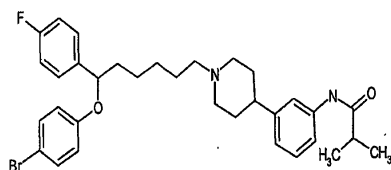




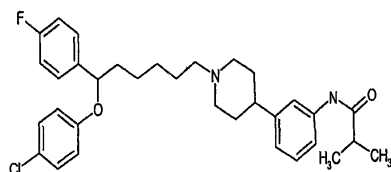
899 18.0



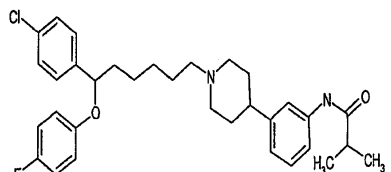
900 11.2



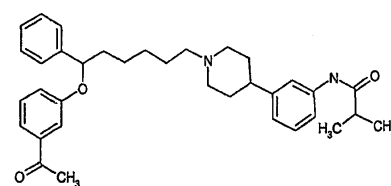
901 8.2



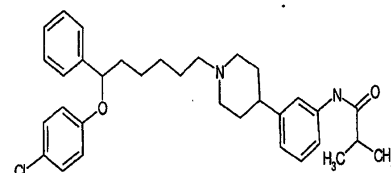
902 11.0



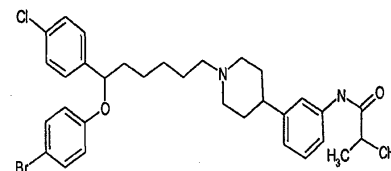
903 12.2



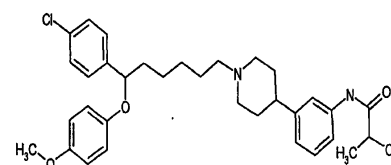
904 14.2



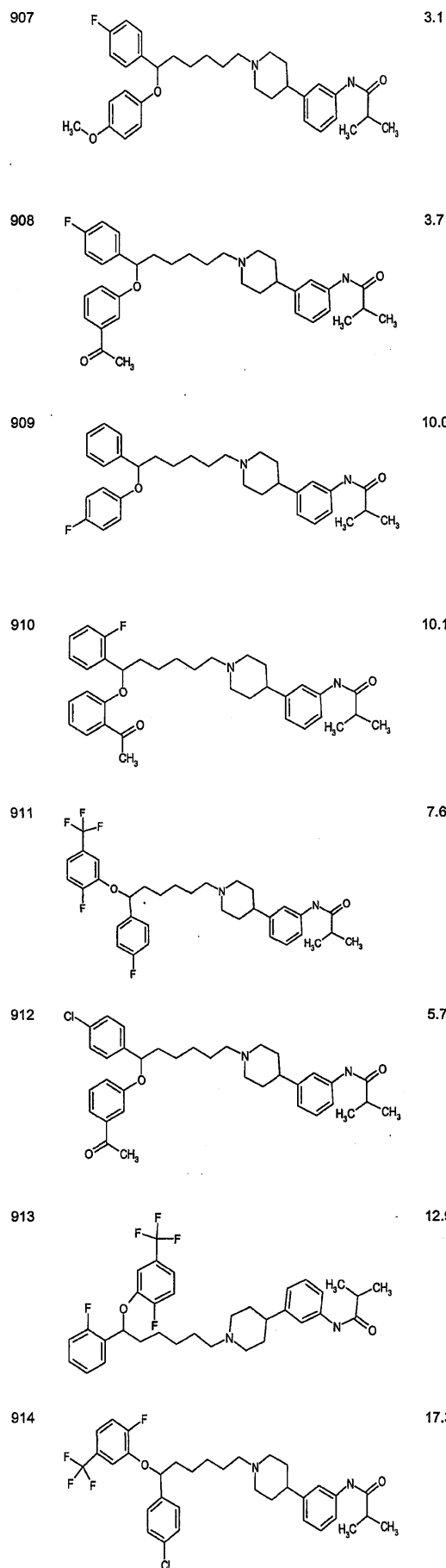
905 5.9

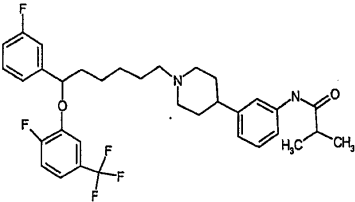
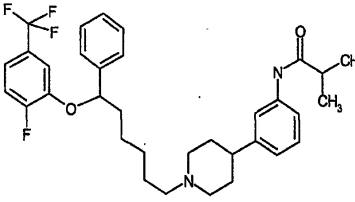
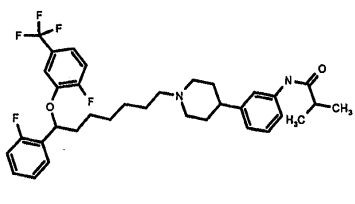
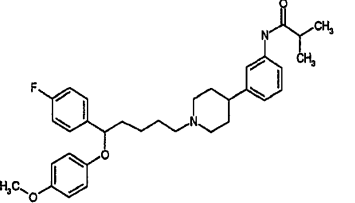
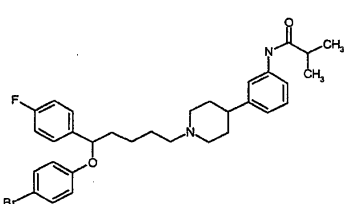
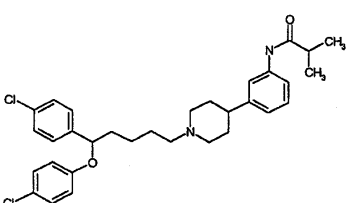
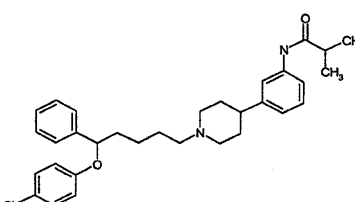
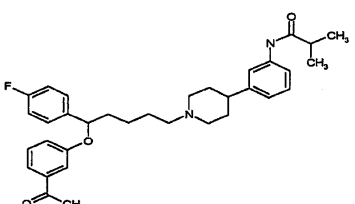


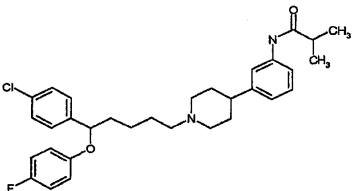
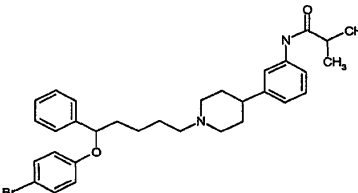
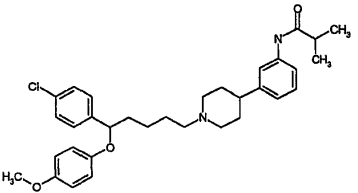
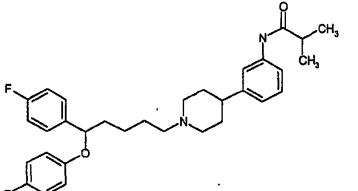
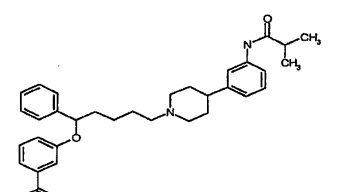
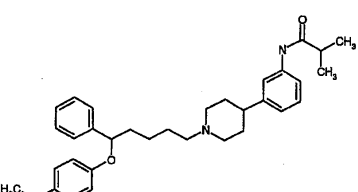
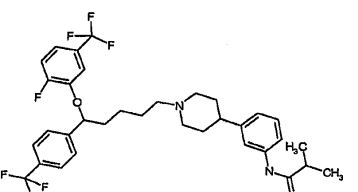
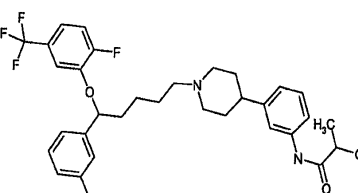
906 5.7



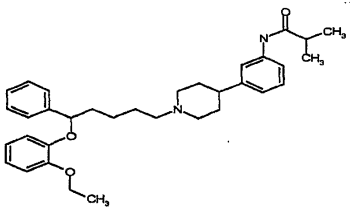
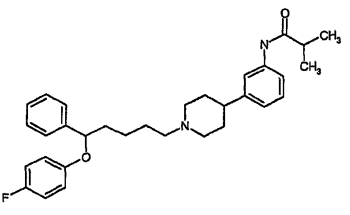
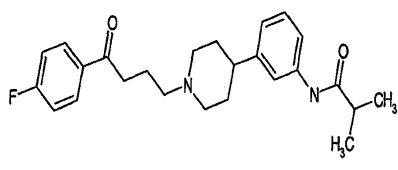
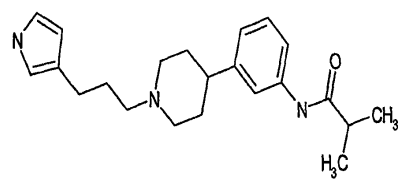
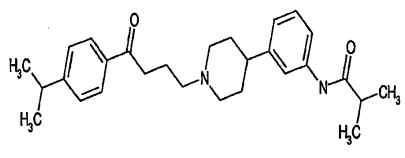
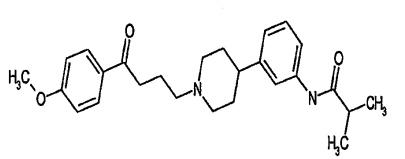
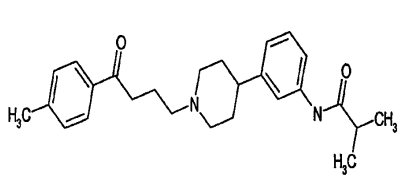
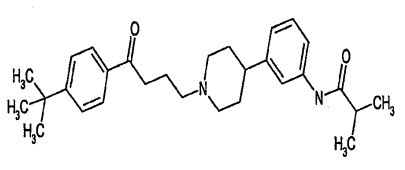


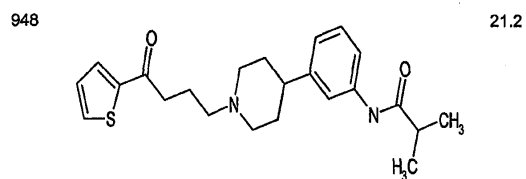
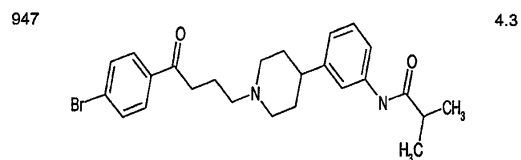


|     |                                                                                     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 915 |    | 22.6 |
| 916 |    | 20.2 |
| 917 |    | 78.0 |
| 918 |   | 29.3 |
| 919 |  | 14.0 |
| 920 |  | 6.9  |
| 921 |  | 6.8  |
| 922 |  | 25.0 |

|     |                                                                                     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 923 |    | 1.3  |
| 924 |    | 13.1 |
| 925 |    | 13.4 |
| 926 |   | 1.4  |
| 927 |  | 60.7 |
| 928 |  | 14.9 |
| 929 |  | 29.9 |
| 930 |  | 14.6 |

|     |  |       |
|-----|--|-------|
| 931 |  | 9.6   |
| 932 |  | 9.4   |
| 933 |  | 10.9  |
| 934 |  | 12.3  |
| 935 |  | 19.7  |
| 936 |  | 11.6  |
| 937 |  | 28.4  |
| 938 |  | 608.6 |

|        |                                                                                     |                  |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 939    |    | 62.0             |
| 940    |    | 1.8              |
| 실시예 번호 | 구조                                                                                  | rMCH1<br>KI (nM) |
| 941    |    | 15.2             |
| 942    |   | 187.9            |
| 943    |  | 101.7            |
| 944    |  | 38.8             |
| 945    |  | 31.2             |
| 946    |  | 336.6            |



랫 MCH1, 인간 도파민 D2, 인간 히스타민 H1 및 인간 알파-1a 아드레날린성 수용체에서의 결합 친화력 (Ki)

| 화합물 | rMCH1<br><i>Ki</i> (nM) | hD2<br><i>Ki</i> (nM) | hH1<br><i>Ki</i> (nM) | hAlpha-1a<br><i>Ki</i> (nM) |
|-----|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 1   | 90                      | 6092                  | 823                   | 49                          |
| 2   | 3.9                     | 2839                  | 700                   | 32.1                        |
| 3   | 768                     | ND                    | ND                    | ND                          |
| 4   | 357                     | ND                    | ND                    | ND                          |
| 5   | 14.2                    | 1139                  | 1618                  | 9.1                         |
| 6   | 274                     | ND                    | ND                    | ND                          |
| 7   | 1000                    | ND                    | ND                    | ND                          |
| 8   | 627                     | ND                    | ND                    | ND                          |
| 9   | 69                      | 1430                  | 1733                  | 26.4                        |
| 10  | 2.8                     | 862                   | 461                   | 19.4                        |
| 11  | 197                     | ND                    | ND                    | ND                          |
| 12  | 84                      | 771                   | 571                   | 57                          |
| 13  | 11.9                    | 551                   | ND                    | 61                          |
| 14  | 167                     | ND                    | ND                    | ND                          |
| 15  | 720                     | ND                    | ND                    | ND                          |
| 16  | 272                     | ND                    | ND                    | ND                          |
| 17  | 342                     | ND                    | ND                    | ND                          |
| 18  | 29.5                    | 782                   | ND                    | 115                         |
| 19  | 506                     | ND                    | ND                    | ND                          |
| 20  | 21                      | 470                   | ND                    | 41.3                        |
| 21  | 630                     | ND                    | ND                    | ND                          |

|    |      |        |        |      |
|----|------|--------|--------|------|
| 22 | 52   | 5181   | 2277   | 284  |
| 23 | 1036 | ND     | ND     | ND   |
| 24 | 67   | 1252   | ND     | 127  |
| 25 | 463  | ND     | ND     | ND   |
| 26 | 192  | 1977   | ND     | 516  |
| 27 | 91   | 503    | ND     | 130  |
| 28 | 511  | ND     | ND     | ND   |
| 29 | 654  | ND     | ND     | ND   |
| 30 | 382  | ND     | ND     | ND   |
| 31 | 362  | ND     | ND     | ND   |
| 32 | 160  | ND     | ND     | ND   |
| 33 | 615  | ND     | ND     | ND   |
| 34 | 651  | ND     | ND     | ND   |
| 35 | 11.5 | 9654   | 2000   | 533  |
| 36 | 62   | 12,026 | 2454   | 1489 |
| 37 | 29.1 | 34,993 | 16,734 | 1087 |
| 38 | 18.2 | >50000 | 6595   | 1592 |
| 39 | 11.8 | >50000 | 6401   | 2937 |
| 40 | 50   | 7451   | 273    | 12.3 |
| 41 | 946  | ND     | ND     | ND   |
| 42 | 118  | ND     | ND     | ND   |
| 43 | 12   | 10,428 | 2560   | 434  |
| 44 | 11.5 | 8673   | 11,092 | 704  |

|    |       |        |        |        |
|----|-------|--------|--------|--------|
| 45 | 1.6   | 42.2   | 3.4    | 18     |
| 46 | 187   | ND     | ND     | ND     |
| 47 | 52    | >50000 | 36,907 | >50000 |
| 48 | 6.7   | 735    | 6390   | 452    |
| 49 | 7.1   | 471    | 39.1   | 140    |
| 50 | 3.9   | 1077   | 304    | 161    |
| 51 | 3.1   | 152    | 130    | 33.5   |
| 52 | 3.8   | 244    | 264    | 13.2   |
| 53 | 7.1   | 191    | 1320   | 221    |
| 54 | 4.9   | 83     | 283    | 187    |
| 55 | 5     | 162    | 1100   | 125    |
| 56 | 22.3  | 435    | 32.5   | 55     |
| 57 | 16.6  | 41,994 | 48,658 | 3206   |
| 58 | 20.1  | 390    | 590    | 233    |
| 59 | 12.9  | 262    | 46.9   | 49.1   |
| 60 | 0.923 | 52     | 546    | 22.3   |
| 61 | 13.6  | 281    | 969    | 310    |
| 62 | 12.8  | 319    | 25,320 | 719    |
| 63 | 22.4  | 766    | 25,307 | 1058   |
| 64 | 14.8  | 313    | 6994   | 1142   |
| 65 | 17    | 331    | 9390   | 1720   |
| 66 | 3.3   | 132    | 3473   | 944    |
| 67 | 5.9   | 133    | 2146   | 511    |

|    |      |        |        |        |
|----|------|--------|--------|--------|
| 68 | 9.3  | 66     | 329    | 204    |
| 69 | 32.5 | 46.6   | >50000 | 232    |
| 70 | 50   | 1050   | 7998   | 1521   |
| 71 | 6.6  | 119    | 1710   | 226    |
| 72 | 31.4 | 41,454 | 33,096 | 645    |
| 73 | 22.3 | 41,454 | 6522   | 381    |
| 74 | 48.6 | 39,511 | 1862   | 333    |
| 75 | 11.8 | 19,041 | 2844   | 2469   |
| 76 | 44.6 | 41,454 | 39,710 | 10,965 |
| 77 | 25.7 | 447    | 4178   | 167    |
| 78 | 22.2 | 37.6   | >50000 | 1313   |
| 79 | 19.4 | 244    | 507    | 722    |
| 80 | 14.3 | 833    | 9789   | 620    |
| 81 | 377  | ND     | ND     | ND     |
| 82 | 11.2 | ND     | ND     | ND     |
| 83 | 48.1 | ND     | ND     | ND     |
| 84 | 121  | ND     | ND     | ND     |
| 85 | 3.2  | 2449   | 3816   | 3021   |

## V. 화합물 A 의 합성

화합물 A 의 합성이 하기에 기술된다. 화합물 A 는 전술한 방사 리간드 결합 분석에 사용되었던 식별용 방사선 동위 화합물이다.

### N- [3-(1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐)페닐]아세트아미드 :

하룻 밤 동안 환류 온도에서, 디메톡시에탄 (40 mL) 내  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  포화 수용액 (25 mL), t-부틸 4-{[(트리플로로메틸)술포닐]옥시}-1,2,3,6-테트라히드로-1-피리딘-카르복실레이트 (20 mmol), 3-아세트아미도페닐보론산 (30 mmol) 및 테트라키스-트리페닐포스핀 팔라듐 (0) (1.15 g)의 반응이 t-부틸 4-[3-(아세틸아미노)페닐]-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트를 제공하였다. 디옥산 내의 HCl 사용하여 BOC 기를 탈보호화 한 후, 염기화(pH 11-12)에 의해 목적된 생성물을 제공하였다.

t-부틸 N-(3-브로모프로필)카르바메이트: 디클로로메탄 내에서 염기 존재하에 3-브로모프로필아민 브롬산 및  $\text{BOC}_2\text{O}$ 로부터 제조되었다.

N-{3-[1-(3-아미노프로필)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]페닐}아세트아미드 : 도식 A 에 기술된 촉매  $\text{Bu}_4\text{NI}$  및 염기와 환류하는 디옥산 내에서, t-부틸 N-(3-브로모프로필)카르바메이트 및 N-[3-(1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐)페닐]아세트아미드의 반응은 t-부틸 3-(4-[3-(아세틸아미노)페닐]-3,6-디히드로-1(2H)-피리디닐)프

로필카르바메이트를 제공하였다. 디옥산 내의 HCl 사용하여 BOC 기를 탈보호화 한 후, 염기화(pH 11-12)에 의해 목적된 생성물을 제공하였다.

**메틸 (4S)-3-([3-(4-[3-(아세틸아미노)페닐]-3,6-디히드로-1(2H)-피리디닐]프로필)아미노]카르보닐)-4-(3,4-디플로로페닐)-6-(메톡시메틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-5-피리미딘카르복실레이트**: 5-메틸 l-(4-니트로페닐) (6S)-6-(3,4-디플로로페닐)-4-(메톡시메틸)-2-옥소-3,6-디히드로-1,5(2H)-피리미딘카르복실레이트 (2000년 6월 29일에 공개된 PCT 공개 공보 제 WO 00/37026 호에 기재) 및 N-{3-[l-(3-아미노프로필)-l,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]페닐}아세트아미드의 반응으로부터 제조되었다:  $^1\text{H NMR}$   $\sigma$  8.90 (t, 1 H, J=3.6 Hz), 7.75 (s, 1 H), 7.50-7.00 (m, 8 H), 6.68 (s, 1 H), 6.03 (br s, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 3.38 (ABm, 2 H), 3.16 (m, 2 H), 2.71 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 2.56 (m, 4 H), 2.35-1.90 (br, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.82 (p, 2 H, J=7.2 Hz); ESMS, 612.25 (M+H)  $^+$

**중수소 메틸 (4S)-3-([3-(4-[3-(아세틸아미노)페닐]-l-피페리디닐]프로필)아미노]카르보닐)-4-(3,4-디플루오로페닐)-6-(메톡시메틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-5-피리미딘카르복실레이트 ([ $^3\text{H}$ ] 화합물 A)**: 상기 방사 화학 합성은 Amersham Pharmacia Biotech, Cardiff, Wales 에 의해 수행되었다. 하룻밤 동안 교반하면서, 탄소상의 5% 팔라듐 존재 하에 메틸 (4S)-3-([3-(4-[3-(아세틸아미노)페닐]-3,6-디히드로-l(2H)-피리디닐]프로필)아미노]카르보닐)-4-(3,4-디플로로페닐)-6-(메톡시메틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-5-피리미딘카르복실레이트의 메탄올 용액이, 1 대기압에서, 트리튬 가스에 노출되어, 중수소 메틸 (4S)-3-([3-(4-[3-(아세틸아미노)페닐]-l-피페리디닐]프로필)아미노]카르보닐)-4-(3,4-디플루오로페닐)-6-(메톡시메틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-5-피리미딘카르복실레이트(+) - 이성질체)를 제공하였다. 역상 HPLC (하이퍼실 ODS, 4.6×100 mm, 1.0 mL/분에서 15 분이 경과하여 메탄올:H<sub>2</sub>O:Et<sub>3</sub>N 이 10:90:1 내지 100:0:1, 방사화학 및 UV 탐지기를 가진)에 의해 정제된 후에, 상기 생성물은 MCH1 결합 분석에서 방사리간드로서 사용되었다. 동일한 방법이  $^3\text{H}$  대신에 H<sub>2</sub> 가스로 수행되어, 화합물 A 의 비방사성 형태를 제공하였다.

## VI. 체내 표지법

비만(3 일 체중 및 감미된 농축 우유), 우울(강제적인 수영 시험), 불안(사회적 상호 작용 시험) 및 비뇨기 장애(DIRC 및 CSTI)의 치료를 위한 MCH1 안타고니스트의 효과를 예상하기 위하여 하기의 체내 표지법이 수행되었다.

### 체중에 대한 MCH1 안타고니스트의 효과 (3일)

중량이 180-200 g 인 수컷의 롱 에반스 래트(Charles River)를, 음식과 물에의 접근을 자유롭게 하여 12 시간의 빛/어둠 순환 상에서, 4 개의 군으로 수용하였다. 3 일 동안, 하루에 2 번, 암순환 2 시간 전 및 빛이 들어온 후 2 시간 후에, 복강내 주사를 통해 시험 화합물을 투여하였다. 매일, 각 아침 주사 후에 모든 래트의 중량을 잰다. 전체 결과를 일일 당 수득한 체중(그램)(평균±표준편차)으로 나타냈고, 두 방식의 아노바(ANOVA)로 분석하였다. 각 시점의 데이터를 한가지 방식의 아노바로 분석하였고, 이 후, 뉴만-케울스(Newman-Keuls) 사후 검증법을 수행하였다. 상기 데이터는 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) (v2.0l) (GraphPad Software, Inc. 사, San Diego, CA)을 사용하여 분석되었다. 모든 데이터는 평균±표준편차로 제시되었다.

### 감미된 농축 우유에 대한 MCH1 안타고니스트의 효과

실험 개시 시에 중량 17-19 그램의 수컷 C57BL/6 생쥐(Charles River)를 음식과 물에의 접근을 자유롭게 하여, 12 시간의 빛/어둠 순환 상에서, 4 개의 군으로 수용하였다. 7 일 동안, 생쥐의 중량을 재고, 개별 우리안에 두고, 광순환 진입 후 2-4 시간이 지나, 1 시간 동안 감미된 농축 우유(물로 1:3으로 묶힌 네슬레(Nestle))를 마시도록 하였다. 소비된 우유 함량을 각각 한 차례 마시기 전후의 우유병의 중량을 재서 결정하였다. 시험 당일, 생쥐는 우유에 노출되기 30 분 전에 시험 화합물(0.01 % 락트산 중 3, 10 또는 30 mg/kg) 및 d-펜플루라민(0.01 % 락트산 중 10 mg/kg)의 운반체(0.01% 락트산)의 복강내 주사를 맞았다. 시험 당일에 소비된 우유 함량(우유 ml/체중 kg 으로)을 이틀 전에 결정된 각 생쥐의 바셀린 소비량과 비교하였다. 각 시점의 데이터는 한 방식의 아노바로 분석되었다.

### 래트의 강제 수영 시험(FST)

#### 동물

스프라게-돌레이(Sprague-Dawley) 래트 수컷(Taconic Farms, NY)이 모든 실험에 사용되었다. 래트가 우리당 5 마리씩 수용되었고, 12:12-시간 빛-어둠 순환상에서 보존되었다. 래트가 행동 시험 전 4 일동안 매일 1 분씩 다루어졌다.

#### 약물 투여



5 분간의 시험이 시작되기 60 분 전에, 운반체(2.5% EtOH/2.5% 트윈(Tween)-80), 이미프라민(양성 조절; 60 mg/kg) 또는 시험 화합물의 단일 i.p. 투여를 받도록, 동물이 무작위로 배정되었다. 26 3/8 게이지 바늘(Becton - Dickinson, VWR Scientific, Bridgeport, NJ)을 가진 1 cc 튜버쿨린 주사기를 사용하여 모든 주사액이 제공되었다. 주사액의 부피는 1 ml/kg 이었다.

### 실험 설계

상기 연구에서 사용된 방법은 상기 방법에서 물의 깊이가 31 cm 인 것을 제외하고는 전술한 것과 유사하다(Porsolt 등, 1978). 상기 실험에서 보다 깊은 깊이는 래트의 발이 실린더의 바닥에 닿아 래트 자신을 지지하는 것을 방지한다. 수영 활동은, 깊이 31 cm, 온도 23 - 25 °C의 물을 함유하는 개별 플렉시 유리 실린더(46 cm 높이 x 직경 20 cm)에 래트를 놓아두어 수행되었다. 수영 시험은 항 상 900 내지 1700 시간 동안 수행되었고, 초기 15 분의 적응 시험 및 2 4 시간 후에 5분간의 시험으로 이루어졌다. 약물 치료제는 5 분간의 시험 60 분 전에 투여되었다. 모든 수영 활동 이 후에, 래트를 실린더에서 꺼내어, 종이 수건으로 건조시키고, 15 분간 데워진 우리에 둔 후, 자신의 우리로 되돌려 났다. 컬러 비디오 카메라 및 레코더를 사용하여 모든 시험 활동을 비디오 녹화하였다.

### 행동 평가

래트의 행동이, 처리 상황을 모르는 1 인에 의해 5 분 시험 동안 5 초 간격으로 평가되었다. 평가된 행동은 하기와 같다:

1. 부동성 - 래트는 저항 없이 물에 뜬채로 있었고, 그 머리를 물 위로 올리기 위해 필요한 동작만을 하였고;
2. 오르기 - 래트는, 통상 벽 반대 방향으로, 물의 안과 밖에서, 앞발로 활동적으로 움직이고 있었고;
3. 수영 - 래트는 단지 그 머리를 물 위로 유지하는 것 이상으로 활동적인 수영 모션, 즉, 실린더 주위로 움직이고 있었고;
4. 다이빙 - 래트의 몸 전체가 물에 잠겼다.

### 데이터 분석

강제 수영 시험 데이터(부동성, 수영, 기어 오름, 다이빙)로 무작위의 일원배치 분산 분석을 하였고, 뉴만-케우이스(Newman-Keuls) 시험을 사용하여 사후 검증법을 실행하였다. 상기 데이터는 그래프패드 프리즘(v2.01) (Graphpad Software, Inc., San Diego, CA)을 사용하여 분석되었다. 모든 데이터는 평균 ± 표준 편차로 제시되었다.

### 생쥐의 강제 수영 시험 (FST)

#### 동물

DBA/2 생쥐(Taconic Farms, NY)가 모든 실험에 사용되었다. 12:12-시간 빛-어둠 순환하에 조절된 상황에서, 동물이 우리당 5 마리씩 수용되었다. 동물은 행동 실험 전 4 일동안 매일 1 분씩 다루어졌다. 상기 방법은 1.5 인치 급식 관으로의 모의 섭식(mock gavage)을 포함하였다.

#### 약물 투여

수영 시험 1 시간 전에, 운반체(5% EtOH/5% 트윈(Tween)-80), 시험 화합물, 이미프라민(양성 조절; 60 mg/kg)의 단일 투여를 받도록, 동물이 무작위로 배정되었다.

### 실험 설계

생쥐의 강제 수영 시험 방법은, 몇가지 변형 외에는, 래트에 대해 전술한 것과 유사하다. 시험에 사용된 실린더는 23 - 25 °C의 물 800 ml로 채워진 1 리터 비이커(10.5 cm 직경 x 15 cm 높이)였다. 1300 내지 1700 시간동안 단지 한 번의 5 분 수영 시험이 각 생쥐에 대해 수행되었다. 약물 치료제가 5 분간의 시험 30-60 분 전에 투여되었다. 모든 수영 활동 이후에, 생쥐를 실린더에서 꺼내어, 종이 수건으로 건조시키고, 15 분간 데워진 우리에 두었다. 후에 자신의 우리로 되돌려 놓았다. 이후 평가를 위해 소니 컬러 비디오 카메라 및 레코더를 사용하여 모든 시험 활동을 비디오 녹화하였다.

### 행동 평가

시험의 2-5 분 동안의 행동이 TV 모니터에 재생되었고, 검시관에 의해 평가되었다. 부동(부유 상태를 유지하기 위한 최소한의 동작만으로 떠있는 동물) 및 활동(부유 상태를 유지하기 위해 필요한 것 이상인 수영 및 활동)에 소요된 총 시간을 기록하였다.

## 분석

강제 수영 시험 데이터 (부동성, 운동성을 나타내는 시간; 초)를 무작위의 일원분산분석 (ANOVA)으로 처리하고, 그 이후의 시험은 Newman-Keuls 시험을 이용하여 수행한다. 데이터는 GraphPad Prism (버전 2.01) (GraphPad Software, Inc. 사, San Diego, CA)을 사용하여 분석한다. 모든 데이터는 평균  $\pm$  S.E.M. 으로서 나타낸다.

## 사회적 상호작용 시험 (SIT)

랫트를 시험 전에 동물 보호 시설에서 5 일간 적응시킨 후, 5 일간 단독 수용한다. 동물은 매일 5 분간 처리한다. 사회적 상호작용 시험의 고안 및 절차는 앞서 Kennett 등 (1997)에 의해 기재된 바와 같이 수행한다. 시험 당일날, 서로 낮이 익지 않은, 무게가 비슷한 랫트의 쌍 ( $\pm$  5%)에게 동일한 처리를 하고, 각자의 원래 우리로 돌려보낸다. 동물을 처리군 당 5 쌍씩 5 개의 처리군으로 무작위적으로 나누고, 하기의 복강내 처리 중 하나를 수행한다: 시험 화합물 (10, 30 또는 100 mg/kg), 담체 (1 mL/kg) 또는 클로르디아제폭사이드 (5 mg/kg). 투여는 시험 시작 1 시간 전에 한다. 이어서 랫트를 바닥이 24 개의 동일한 정사각형으로 나뉘어진 백색 펄스펙스(perspex) 시험 상자 또는 활동장 (arena) (54 × 37 × 26 cm) 안에 15 분간 넣는다. 에어 컨디셔너를 사용하여 배경 잡음을 발생시키고, 실내를 대략 74°F로 유지한다. 모든 세션은 JVC 캠코더 (모델 GR-SZ1, Elmwood Park, NJ) 및 TDK (HG 최고 브랜드) 또는 Sony 사의 30 분짜리 비디오카세트틀 사용하여 비디오 촬영한다. 모든 세션은 1300 내지 1630 시간 동안 수행한다. 털다듬기, 쿵 쿵거리며 냄새맡기, 깨물기, 치고받기, 씨름하기, 쫓아다니기 및 위아래로 기어다니기 등으로 정의된 능동적인 사회적 상호작용을 스포츠라인 (Sportsline 모델 226 번, 1/100 초 구분가능)을 사용하여 스코어링하였다. 똑바로 서기 (동물이 뒷발로 서서 몸체를 완전히 일으킴), 털다듬기 (몸체의 핏기, 깨물기, 긁기) 및 세안 (즉, 손을 안면 위에서 반복적으로 움직임)의 횟수, 및 지나다니 정사각형의 수를 스코어링한다. 수동적인 사회적 상호작용 (동물이 서로의 옆에 또는 서로의 위에 눕기)은 스코어링하지 않는다. 모든 거동은 각 쌍의 처리에 대해 알지 못하는 관찰자에 의해 후에 분석된다. 각 시험의 종료시에는 상자를 젖은 종이 타월로 철저히 닦는다.

## 동물

수컷 백변종(albino) Sprague-Dawley 랫트 (Taconic Farms, NY)를 쌍으로 12 시간 명암 사이클 (0700 시각에 불이 켜짐) 하에, 음식과 물은 자유롭게 접근하게 하며 수용한다.

## 약물 투여

시험 화합물을 100 % DMSO 또는 5% 락트산 (v/v) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)에 용해시킨다. 클로르디아제폭사이드 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)를 2차 증류수에 용해시킨다. 담체는 50% DMSO (v/v) 또는 100% 디메틸아세트아미드 (DMA)로 이루어진다. 모든 약물 용액은 주사 전 10 분 전에 만들어지며, 용액은 시험 당일의 마지막에 폐기된다. 투여된 약물 용액의 부피는 1 mL/kg 이다.

## 데이터 분석

사회적 상호작용 데이터 (상호작용하는 시간, 똑바로 서기 및 지나다니 정사각형)를 무작위의 일원분산분석 (ANOVA)으로 처리하고, 그 이후의 시험은 Student-Newman-Keuls 시험을 이용하여 수행한다. 데이터는 정규성 시험 (Shapiro-Wilk 시험) 처리한다. 데이터는 GBSTAT 프로그램, 버전 6.5 (Dynamics Microsystems, Inc., Silver Spring, MD, 1997)를 사용하여 분석한다.

## 배뇨 반사작용의 체내 모델

배뇨 반사작용에 대한 화합물의 효과를 랫트에서, 이전 공개 문헌 (예를 들면, Maggi 등, 1987; Morikawa 등, 1992)에 기재된 바와 같은 '팽창-유도성 규칙적 수축 (distension-induced rhythmic contraction; DIRC)', 및 연속적 혈관 통과 서행 수혈 (Continuous Slow Transvesicular Infusion; CSTI) 모델로서 분석하였다.

## DIRC 모델

대략 300 g의 무게가 나가는 암컷 Sprague Dawley 랫트를 피하 우레탄 (1.2 g/kg)으로 마취시켰다. 기관지에 PE240 튜브로 캐놀라를 꽂아(cannulate), 실험 기간 내내 깨끗한 기도를 제공하였다. 중간선 복강 절개를 수행하고, 좌요관 및 우요관을 분리하였다. 요관을 말단에서 결찰 (방광으로부터 체액의 유출을 방지하기 위해)하고, PE10 튜브로써

앞부분에 캐놀라를 꽂았다. 소변의 제거를 위해 PE10 관을 외부로 향하게 한 채로, 4-0 명주 봉합사를 사용하여 절개부분을 봉합하였다. 요도구로부터 2.5 cm 뒤로 삽입된 PE50 튜브를 사용하여 요도통과 경로를 통해 방광에 캐놀라를 꽂았다. 상기 캐놀라를 테이프로 꼬리에 고정시키고, 압력 변환기에 연결하였다. 방광으로부터의 누출을 방지하기 위해, 4-0 명주사를 이용하여 캐놀라를 외부요도구에 단단하게 고정하였다.

배뇨 반사작용을 개시하기 위해, 하복부에 압력을 가하여 방광을 먼저 비운 후, 자발적인 방광 수축이 발생 (통상적으로 매 2 내지 3 분마다 한 번의 수축의 속도로 20 - 40 mmHg)할 때까지 보통 식염수로 100 회 증분(increment) (최대 = 2 ml)으로 채웠다. 규칙적인 리듬이 성립되면, 담체 (식염수) 또는 시험 화합물을 정맥내 또는 복강내 투여하여, 방광 활성화에 대한 이들의 효과를 조사하였다. 5-HT<sub>1A</sub> 안타고니스트 WAY-100635를 포지티브 대조로서 제공하였다. 데이터는 약물 적용 전 (기본) 또는 담체 또는 시험 물품의 적용 후의 수축 간격 (초 단위)으로서 표시하였다.

### 연속적 혈관통과 서행 수혈 (CSTI) 랫트 모델

대략 300 g 의 무게가 나가는 수컷 Sprague Dawley 랫트를 연구에 사용하였다. 랫트를 펜토바르비톤 나트륨 (50 mg/kg, 복강내)으로써 마취하였다. 중간 복부 절개를 통해 방광을 노출시키고, 폴리에틸렌 캐놀라 (PE50)를 방광의 둥근 부분 (dome) 상의 작은 절개부위를 통해 방광에 도입하고, 캐놀라를 씌지봉합 (purse-string suture)으로 고정하였다. 캐놀라의 다른 쪽 말단은 목 뒷부분으로 피하적으로(subcutaneously) 몸밖으로 내놓았다. 유사하게, 또다른 캐놀라 (PE50)를 중간 근처 (paramedian) 복부 절개를 통해 위장으로 도입하고, 자유로운 말단은 목 부분에서 피하적으로 몸밖으로 내놓았다. 외과적 상처는 명주 4-0 봉합사로 봉합하고, 동물이 적절한 수술후 관리 하에 회복하게 하였다. 다음 날, 동물을 랫트 억제기 (rat restrainer)에 넣었다. 방광-캐놀라의 개방 말단을 삼구 코크마개를 통해 압력 변환기 및 수혈 펌프에 연결하였다. 100 µl/분의 속도로 통상적인 식염수의 연속적 수액에 의해 방광 배설(voiding) 사이클을 개시하였다. 반복적인 배설 수축을 Power Lab 온라인 데이터 습득 소프트웨어 상에 기록하였다. 기본 배설 패턴을 한 시간 동안 기록한 후, 시험 약물 또는 담체를 위장내 카테터를 통해 직접 투여하고, 배설 사이클을 5 시간 동안 관찰하였다. 각 동물에 대해 배뇨 압력 및 빈도수를 처리 전 및 처리 후 (매 30 분 간격으로)에 계산하였다. 방광 용량은 100 µl/분 의 일정 수액을 기준으로 배뇨 빈도수로부터 계산하였다. 시험 약물의 효과는 기본적인, 투약 전 방광 용량의 백분율로 나타내었다. WAY 100635를 비교용 포지티브 대조로서 사용하였다.

### 체내 결과

표 2

하기 체내 모델에서의 MCH1 안타고니스트 (실시에 번호)의 효과: 3-일간 체중 (3D BW), 마우스 감미 농축 우유 (mSwCM), 마우스 강제 수영 시험 (mFST), 랫트 강제 수영 시험 (rFST), DIRC 모델 또는 CSTI 모델

| 실시에 번호 | 3D BW | mSwCM | mFST  | rFST | DIRC | CSTI |
|--------|-------|-------|-------|------|------|------|
| 2      | A     | B     | C     | D    | E    | F    |
| 10     | 미수행   | 미수행   | C     | 미수행  | E    | F    |
| 39     | A     | B     | 미수행   | D    | 미수행  | 미수행  |
| 43     | 미수행   | B     | C     | 미수행  | 미수행  | 미수행  |
| 44     | 미수행   | 미수행   | 효과 없음 | 미수행  | 미수행  | 미수행  |
| 89     | 미수행   | B     | 효과 없음 | 미수행  | 미수행  | 미수행  |
| 90     | 미수행   | 효과 없음 | 효과 없음 | 미수행  | 미수행  | 미수행  |
| 91     | 미수행   | 미수행   | C     | 미수행  | E    | F    |
| 93     | 미수행   | 미수행   | 효과 없음 | 미수행  | 미수행  | 미수행  |
| 95     | 미수행   | B     | 효과 없음 | 미수행  | 미수행  | 미수행  |
| 99     | A     | 미수행   | C     | 미수행  | E    | F    |
| 105    | 미수행   | B     | C     | 미수행  | 미수행  | 미수행  |
| 106    | 미수행   | B     | C     | 미수행  | E    | FF   |
| 112    | 미수행   | 미수행   | 효과 없음 | 미수행  | 미수행  | 미수행  |
| 116    | A     | 미수행   | C     | 미수행  | E    | F    |

A = 담체 처리된 대조군에 비해 중량 습득의 상당한 감소를 유발

B = 담체 처리된 대조군에 비해 우유 소비의 상당한 감소를 유발

C = 경구 투여시, 담체 처리된 동물에 비해 부동성의 상당한 감소를 유발  
 D = 담체 처리된 동물에 비해 부동성의 상당한 감소 및 수영 활동의 상당한 증가 유발  
 E = 투약전 간격에 비해 수축 간격의 상당한 증가를 유발  
 F = 기저 용량에 비해 랫트의 방광 용량의 증가를 유발

#### 참고문헌:

- 미국 정신과협회 (1994a), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 제 4 판. Washington, DC: 미국 정신과협회.
- 미국 정신과협회 (1994b), American DSM - IV Sourcebook. Washington, DC: 미국 정신과협회.
- Auburger, G. 등, (1992) Assignment of the second (cuban) locus of autosomal dominant cerebellar ataxia to chromosome 12q23-24.1, between flanking markers D12S58 and PLA2. *Cytogenet. Cell. Genet.* 61 :252-256.
- Bahjaoui-Bouhaddi, M. 등, (1994) Insulin treatment stimulates the rat melanin- concentrating hormone-producing neurons. *Neuropeptides* 24 :251-258.
- Baker, B.I. (1991) Melanin-concentrating hormone: a general vertebrate neuropeptide. *Int. Rev. Cytol.* 126 :1-47.
- Baker, B.I. (1994) Melanin-concentrating hormone update: functional consideration. *TEM* 5 :120-126.
- Bassett, A.S. 등, (1988) Partial trisomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia. *Lancet* 1 :799-801.
- Bednarek, M.A. 등. 'Synthesis and biological evaluation in vitro of a selective, high potency peptide agonist of human melanin-concentrating hormone action at human melanin-concentrating hormone receptor 1' *J Biol Chem* 277(16) : 13821-13826 (2002).
- Bittencourt, J.C. 등, (1992) The melanin-concentrating hormone system of the rat brain: An immuno- and hybridization histochemical characterization. *J. Comp. Neurol.* 319 :218-245.
- Bobes, J. (1998) *J Clin Psychiatry* ; 59[suppl 17]:12-16.
- Borowsky, B. 등, *Nature Medicine* (in press).
- Bradford, M.M. (1976) A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 72 : 248-254.
- Burgaud, J.L. 등, (1997) Melanin-concentrating hormone binding sites in human SVK14 keratinocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 241 (3):622-629.
- Chambers, J. 등, 'Melanin-concentrating hormone is the cognate ligand for the orphan G-protein-coupled receptor SLC-1' *Nature* 400(6741) : 261-6 (1999).
- Chen, Y. 등, 'Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity' *Endocrinology* 143(7) : 2469-2477 (2002).
- Craddock, N. 등, (1993) The gene for Darier's disease maps to chromosome 12q23-g24.1. *Hum. Mol. Genet.* 2 :1941-1943.
- Dondoni, A. 등, (1995) *T. Synthesis* , 181.

- Drozd, R. 및 Eberle, A.N. (1995) Binding sites for melanin-concentrating hormone (MCH) in brain synaptosomes and membranes from peripheral tissues identified with highly tritiated MCH. *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* 15 (1-4):487-502.
- Drozd, R. 등, (1995) Melanin-concentrating hormone binding to mouse melanoma cells in vitro. *FEBS* 359 : 199-202 .
- Drozd, R. 등, (1998) Characterization of the receptor for melanin-concentrating hormone on melanoma 15 cells by photocrosslinking. *Ann. NY Acad. Sci.* 839 (1):210-213.
- Gale Group (2001) Gale Encyclopedia of Psychology, 제 2 판. Gale Group.
- Gilliam, T.C. 등, (1989) Deletion mapping of DNA markers to a region of chromosome 5 that cosegregates with schizophrenia. *Genomics* 5 :940-944.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA 등. (1989), The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. *Arch Gen Psychiatry* 46 :1006-1011.
- Gonzalez, M.I. 등, (1997) Stimulatory effect of melanin-concentrating hormone on luteinizing hormone release. *Neuroendocrinology* 66 (4):254-262.
- Gonzalez, K.I. 등, (1996) Behavioral effects of  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) and melanin-concentrating hormone (MCH) after central administration in female rats. *Peptides* 17 :171-177.
- Grillon, S. 등, (1997) Exploring the expression of the melanin-concentrating hormone messenger RNA in the rat lateral hypothalamus after goldthioglucose injection. *Neuropeptides* 31 (2):131-136.
- Herve, C. 및 Fellmann, D. (1997) Changes in rat 10 melanin-concentrating hormone and dynorphin messenger ribonucleic acids induced by food deprivation. *Neuropeptides* 31 (3):237-242.
- Hervieu, G. 등, (1996) Development and stage-dependent expression of melanin-concentrating hormone in mammalian germ cells. *Biology of Reproduction* 54 :1161-1172.
- Kauwachi, H. 등, (1983) Characterization of melanin-concentrating hormone in chum salmon pituitaries. *Nature* 305 :321-333.
- Knigge, K.M. 등, (1996) Melanotropic peptides in the mammalian brain: The melanin-concentrating hormone. *Peptides* 17 :1063-1073.
- Knigge, K.M. 및 Wagner, J.E. (1997) Melanin-concentrating hormone (MCH) involvement in pentylenetetrazole (PTZ)-induced seizure in rat and guinea pig. *Peptides* 18 (7):1095-1097.
- Lakaye, B. 등, 'Cloning of the rat brain cDNA encoding for the SLC-1 G protein-coupled receptor reveals the presence of an intron in the gene' *Biochem Biophys Acta* 1401(2) : 216-220 (1998).
- Ludwig, D.S. 등, (1998) Melanin-concentrating hormone: a functional melanocortin antagonist in the hypothalamus. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 274 (4):E627-E633.
- MacKenzie, F.J. 등, (1984) Evidence that the dopaminergic incerto-hypothalamic tract has a stimulatory effect on ovulation and gonadotropin release. *Neuroendocrinology* 39 :289-295.
- Maggi, C.A. 등, 'Spinal and supraspinal components of GABAergic inhibition of the micturition reflex in rats.' *J Pharmacol Exp Ther* 240 : 998-1005 (1987).
- Marsh, D.J. 등, 'Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism' *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(5) : 3240-3245 (2002).
- Martin, R. 등, (1997) *J. Tetrahedron Letters* , 38, 1633.

- McBride, R.B. 등, (1994) The actions of melanin-concentrating hormone (MCH) on passive avoidance in rats : A preliminary study. *Peptides* 15 :757-759.
- Medical Economics Company (2002), Physicians' Desk Reference, 제 56 판, Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc., pp. 1609-1615, 2751-2756, 3495-3504.
- Melki, J. 등, (1990) Gene for chronic proximal spinal muscular atrophies maps to chromosome 5q. *Nature* (London) 344 :767-768.
- Miller, C.L. 등, (1993)  $\alpha$ -MSH and MCH are functional antagonists in a CNS auditory paradigm. *Peptides* 14 :1-10.
- Morikawa, K. 등, 'Inhibitory effect of inaperisone hydrochloride (inaperisone), a new centrally acting muscle relaxant, on the micturition reflex.' *Eur J Pharmacol* 213 : 409-415 (1992).
- Nahon, J.-L. (1994) The melanin-concentrating hormone: from the peptide to the gene. *Critical Rev. in Neurobiol* 221 :221-262.
- Parkes, D.G. (1996) Diuretic and natriuretic actions of melanin concentrating hormone in conscious sheep. *Neuroendocrinol.* 8 :57-63.
- Pedeutour, F. 등, (1994) Assignment of the human pro-melanin-concentrating hormone gene (PMCH) to chromosome 12q23-24 and two variant genes (PMCHL1 and PMCHL2) to chromosome 5p14 and 5q12-q13. *Genomics* 19 :31-37.
- Porsolt, R.D. 등, 'Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments' *Eur J Pharmacol* 47(4) : 379-391 (1978).
- Presse, F. 등 (1992) Rat melanin-concentrating hormone messenger ribonucleic acid expression: marked changes during development and after stress and glucocorticoid stimuli. *Endocrinology* 131 :1241-1250.
- Qu, D. 등 (1996) A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 380 :243-247.
- Rossi, M. 등 (1997) Melanin-concentrating hormone acutely stimulates feeding, but chronic administration has no effect on body weight. *Endocrinology* 138 :351-355.
- Sahu, A. (1998) Evidence suggesting that galanin (GAL), melanin-concentrating hormone (MCH), neurotensin (NT), proopiomelanocortin (POMC) and neuropeptide Y (NPY) are targets of leptin signaling in the hypothalamus. *Endocrinology* 139 (2):795-798.
- Sakurai, T. 등, (1998) Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92 :573-585.
- Sanchez, M. 등, (1997) Melanin-concentrating hormone (MCH) antagonizes the effects of  $\alpha$ -MSH and neuropeptide E-I on grooming and locomotor activities in the rat. *Peptides* 18 :393-396.
- Saito, Y. 등, 'Molecular characterization of the melanin-concentrating-hormone receptor' *Nature* 400(6741) : 265-269 (1999).
- Schneier FR, Heckelman LR, Garfinkel R, 등. (1994) *J Clin Psychiatry* 55:322-331.
- Sherrington, R. 등, (1988) Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* (London) 336 :164-167.
- Srebnik, M. 등, (1988) *J. Org. Chem.* , 53, 2916-2920.

Takekawa, S. 등, 'T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist' *Eur J Pharmacol* **438(3)** : 129-35 (2002)

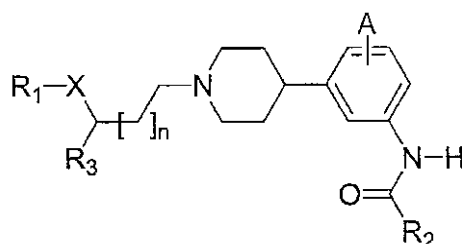
Twells, R. 등, (1992) Chromosomal assignment of the locus causing olivo-ponto-cerebellar atrophy (SCA2) in a cuban founder population. *Cytogenet. Cell. Genet.* **61** :262-265.

Westbrook, C.A. 등, (1992) Report of the second international workshop on human chromosome 5 mapping. *Cytogenet. Cell. Genet.* **61** :225-231.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

하기 구조를 갖는 화합물:



[식 중, R<sub>1</sub>은 수소, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로서, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, 페닐, 페녹시, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬로 치환될 수 있고;

R<sub>2</sub>는 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 시클로프로필이며;

R<sub>3</sub>은 아릴 또는 헤테로아릴로서, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬로 치환될 수 있고;

A는 -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COR<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬이며;

X는 O 또는 NH 이고; 그리고

n은 0 내지 5 (상기 숫자 포함)의 정수이다].

### 청구항 2.

제 1 항에 있어서, R<sub>1</sub>이 하나 이상의 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬로 치환될 수 있는 아릴이고;

R<sub>3</sub>이 페닐이며;

A가 H 이고;

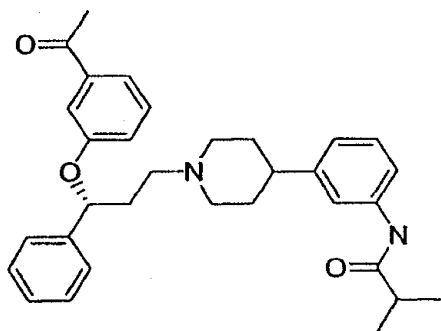
X가 O 인 화합물.

### 청구항 3.

제 2 항에 있어서, R<sub>2</sub>가 이소프로필인 화합물.

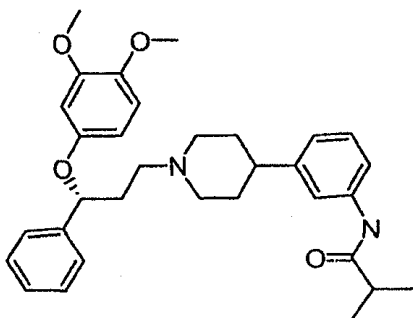
### 청구항 4.

제 3 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:



**청구항 5.**

제 3 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:



**청구항 6.**

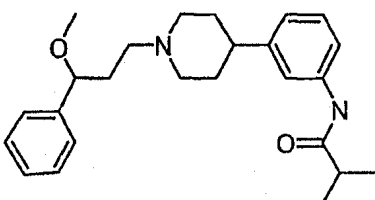
제 1 항에 있어서, R<sub>1</sub> 이 수소, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> 알킬이고; R<sub>3</sub> 이 아릴인 화합물.

**청구항 7.**

제 6 항에 있어서, R<sub>2</sub> 가 이소프로필이고; A 가 수소인 화합물.

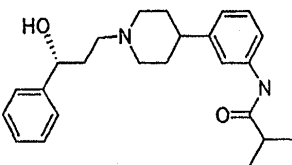
**청구항 8.**

제 7 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:



**청구항 9.**

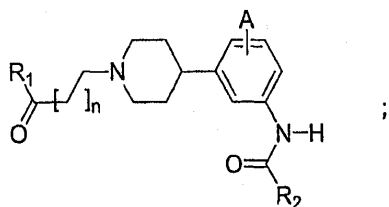
제 7 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:



**청구항 10.**

하기의 구조를 갖는 화합물:





[식 중,  $R_1$  은 하나 이상의 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, 페녹시, 융합 시클로펜타닐, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬로 치환될 수 있는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

$R_2$  는 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 또는 시클로프로필이며;

A 는 -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -NO<sub>2</sub>, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬이고;

n 은 1 내지 5 (상기 숫자 포함)의 정수이다].

#### 청구항 11.

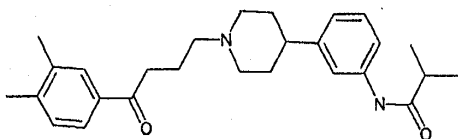
제 10 항에 있어서,  $R_1$  이 하나 이상의 -F, -Cl, -Br, -I, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고; A 가 H 인 화합물.

#### 청구항 12.

제 11 항에 있어서,  $R_2$  가 이소프로필이고; n 이 2 인 화합물.

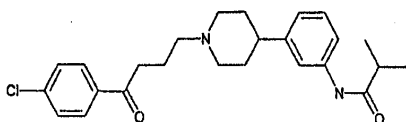
#### 청구항 13.

제 12 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:



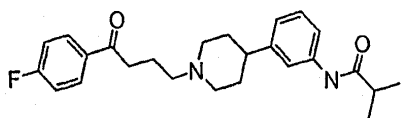
#### 청구항 14.

제 12 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:



#### 청구항 15.

제 12 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:



#### 청구항 16.

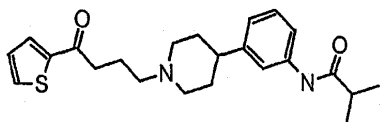
제 10 항에 있어서,  $R_1$  이 티에닐이고; A 가 H 인 화합물.

#### 청구항 17.

제 16 항에 있어서,  $R_2$  가 이소프로필인 화합물.

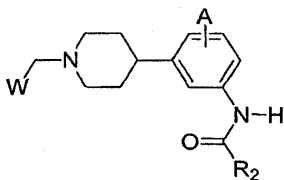
#### 청구항 18.

제 17 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:

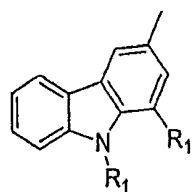


### 청구항 19.

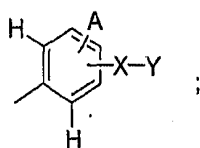
하기의 구조를 갖는 화합물:



[식 중, W 는 하기이고;



또는



$R_1$  은 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이며;

$R_2$  는 직쇄 또는 분지쇄  $C_3 - C_4$  알킬 또는 시클로프로필이고;

$R_3$  은 수소, 아릴 또는 헤테로아릴로서, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬로 임의 치환되며;

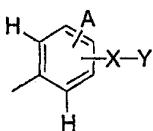
A 는 각각 독립적으로  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-COR_3$ ,  $-CO_2R_3$ , 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬이고;

X 는 O,  $NR_3$ , CO 이거나 부재할 수 있으며;

Y 는 수소, 아릴 또는 헤테로아릴로서, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬로 치환될 수 있다].

### 청구항 20.

제 19 항에 있어서, W 가 하기이고:



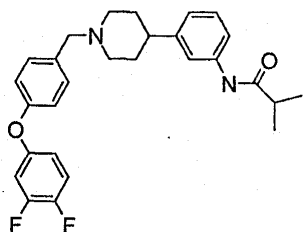
X 가 O 이거나 부재할 수 있는 화합물.

### 청구항 21.

제 20 항에 있어서,  $R_2$  가 이소프로필인 화합물.

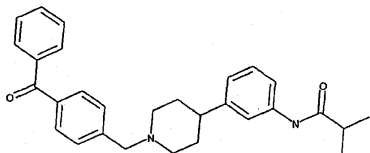
### 청구항 22.

제 21 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:



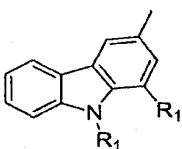
**청구항 23.**

제 21 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:



**청구항 24.**

제 19 항에 있어서, W 가 하기인 화합물:



**청구항 25.**

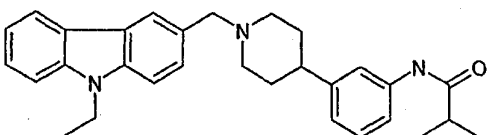
제 24 항에 있어서, A 가 -H, -F, -Cl, 또는 -Br 인 화합물.

**청구항 26.**

제 25 항에 있어서, R<sub>2</sub> 가 이소프로필이고; A 가 수소인 화합물.

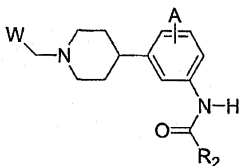
**청구항 27.**

제 26 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:

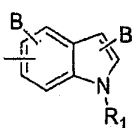


**청구항 28.**

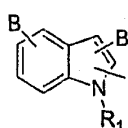
하기의 구조를 갖는 화합물:



[식 중, W 는 하기이고:



또는



R<sub>1</sub> 은 수소, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub> -C<sub>7</sub> 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로서, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 -F, -Cl, -Br, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, 페닐, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub> -C<sub>7</sub> 알킬로 치환될

수 있으며;

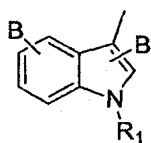
$R_2$  는 직쇄 또는 분지쇄  $C_3 - C_4$  알킬 또는 시클로프로필이고;

A 는  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-COR_1$ ,  $-CO_2R_1$ , 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬 또는 페닐이며;

B 는 각각 독립적으로  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-COR_1$ ,  $-CO_2R_1$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ , 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬 또는 아릴, 페녹시 또는 벤질옥시로서, 상기 아릴, 페녹시 또는 벤질옥시는 하나 이상의  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-COR_1$ ,  $-CO_2R_1$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ , 또는 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬로 치환될 수 있다].

#### 청구항 29.

제 28 항에 있어서, W 가 하기인 화합물:



#### 청구항 30.

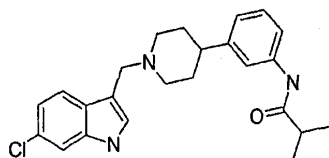
제 29 항에 있어서,  $R_1$  이 수소, 또는 하나 이상의  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬로 치환될 수 있는 페닐인 화합물.

#### 청구항 31.

제 30 항에 있어서,  $R_2$  가 이소프로필인 화합물.

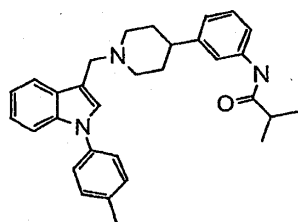
#### 청구항 32.

제 31 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:



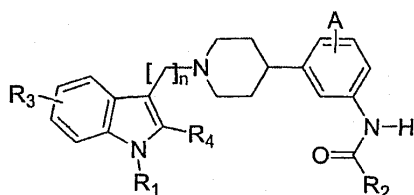
#### 청구항 33.

제 31 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:



#### 청구항 34.

하기의 구조를 갖는 화합물:



[식 중,  $R_1$  은 수소, 직쇄 또는 분지쇄  $C_1-C_7$  알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로서, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$ , 직쇄 또는 분지쇄  $C_1-C_3$  알킬로 치환될 수 있고;

$R_2$  는 직쇄 또는 분지쇄  $C_3-C_4$  알킬 또는 시클로프로필이며;

$R_3$  은  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$ , 또는 직쇄 또는 분지쇄  $C_1-C_3$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬, 또는 인돌 부분의  $C_6$  및  $C_7$  에 융합된 페닐 고리이고;

$R_4$  는 수소, 또는 하나 이상의  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ , 직쇄 또는 분지쇄  $C_1-C_3$  알킬로 치환될 수 있는 아릴이며;

A 는  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , 직쇄 또는 분지쇄  $C_1-C_7$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬이고; 그리고,

n 은 2 내지 4 (상기 숫자 포함)의 정수이다].

### 청구항 35.

제 34 항에 있어서,  $R_3$  이  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OCF_3$ , 또는  $-OCH_3$  이고;

$R_4$  가 수소, 또는 하나 이상의  $-F$ ,  $-Cl$ , 또는  $-CF_3$  로 치환될 수 있는 페닐인 화합물.

### 청구항 36.

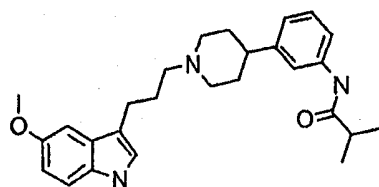
제 35 항에 있어서,  $R_1$  이 수소, 또는 하나 이상의  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$ , 또는 직쇄 또는 분지쇄  $C_1-C_3$  알킬로 치환될 수 있는 페닐인 화합물.

### 청구항 37.

제 36 항에 있어서,  $R_2$  가 이소프로필인 화합물.

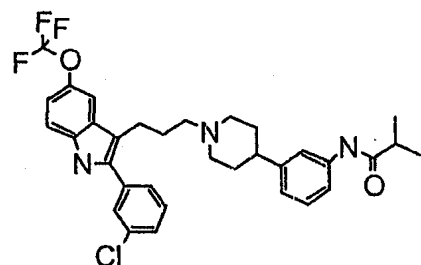
### 청구항 38.

제 37 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:



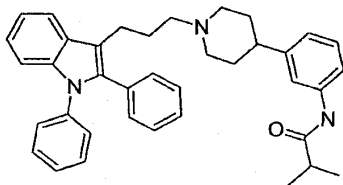
### 청구항 39.

제 37 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:



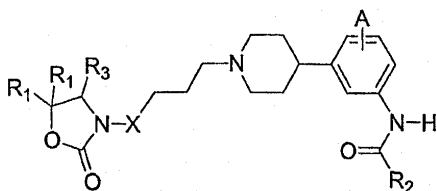
### 청구항 40.

제 37 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:



#### 청구항 41.

하기의 구조를 갖는 화합물:



[식 중,  $R_1$  은 각각 독립적으로 수소 또는  $CH_3$  이고;

$R_2$  는 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_4$  알킬 또는 시클로프로필이며;

$R_3$  은 벤질 또는 페닐로서, 상기 벤질 또는 페닐은 메틸렌디옥시 기 또는 하나 이상의  $-F$  또는  $-Cl$  로 치환될 수 있고;

A 는  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , 직쇄 또는 분지쇄  $C_1 - C_7$  알킬, 모노플루오로알킬 또는 폴리플루오로알킬이며;

X 는  $(CH_2)_2$ ,  $COCH_2$  또는  $CONH$  이다].

#### 청구항 42.

제 41 항에 있어서,  $R_3$  이 하나 이상의  $-F$  로 치환될 수 있는 페닐이고;

A 가 수소인 화합물.

#### 청구항 43.

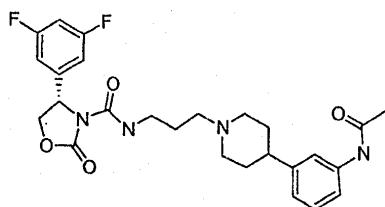
제 42 항에 있어서, X가  $CONH$  인 화합물.

#### 청구항 44.

제 43 항에 있어서,  $R_2$  가 메틸인 화합물.

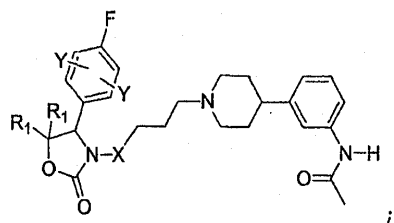
#### 청구항 45.

제 44 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:



#### 청구항 46.

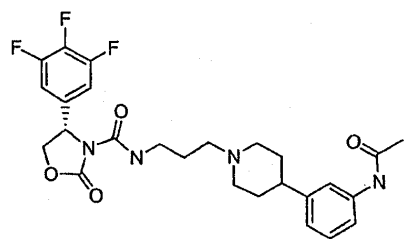
제 44 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:



[식 중, Y 는 각각 독립적으로 수소 또는 -F 이다].

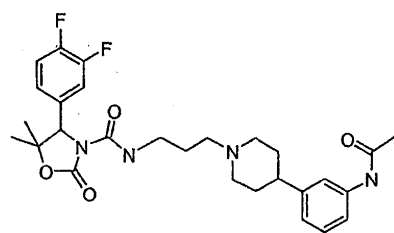
#### 청구항 47.

제 46 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:



#### 청구항 48.

제 46 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:

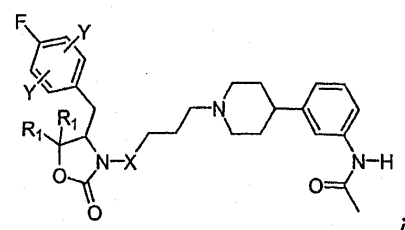


#### 청구항 49.

제 41 항에 있어서, R<sub>3</sub> 이 메틸렌디옥시 기 또는 하나 이상의 -F 또는 -Cl 로 치환될 수 있는 벤질인 화합물.

#### 청구항 50.

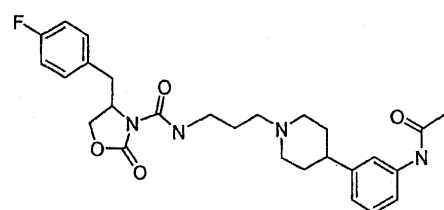
제 49 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:



[식 중, Y 는 각각 독립적으로 수소 또는 -F 이다].

#### 청구항 51.

제 50 항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:



**청구항 52.**

제 1 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항에 있어서, 거울상 이성질체 (enantiomer) 관점에서 순수한 화합물.

**청구항 53.**

제 1 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항에 있어서, 부분 입체이성질체 관점에서 순수한 화합물.

**청구항 54.**

제 52 항 또는 제 53 항에 있어서, 거울상 이성질체 및 부분 입체이성질체 관점에서 순수한 화합물.

**청구항 55.**

제 1 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항에 따른 치료적 유효량의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 의약 조성물.

**청구항 56.**

제 55 항에 있어서, 화합물의 양이 약 0.01 mg 내지 약 500 mg 인 의약 조성물.

**청구항 57.**

제 56 항에 있어서, 화합물의 양이 약 0.1 mg 내지 약 60 mg 인 의약 조성물.

**청구항 58.**

제 57 항에 있어서, 화합물의 양이 약 1 mg 내지 약 20 mg 인 의약 조성물.

**청구항 59.**

제 55 항에 있어서, 담체는 액체이고, 조성물은 용액인 의약 조성물.

**청구항 60.**

제 55 항에 있어서, 담체는 고체이고, 조성물은 정제인 의약 조성물.

**청구항 61.**

제 55 항에 있어서, 담체는 젤이고, 조성물은 좌약인 의약 조성물.

**청구항 62.**

제 1 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항의 화합물의 치료적 유효량과 약학적으로 허용가능한 담체를 혼합하는 것을 포함하는 의약 조성물의 제조 방법.

**청구항 63.**

우울증, 신경불안, 충동 과다, 또는 비만으로 이루어지는 군에서 선택되는 질병으로 고생하는 대상의 치료 방법으로서, 제 1 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항의 화합물의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

**청구항 64.**

제 63 항에 있어서, 치료적 유효량이 1일 당 약 0.03 mg 내지 약 1000 mg 인 방법.

**청구항 65.**

제 64 항에 있어서, 치료적 유효량이 1일 당 약 0.30 mg 내지 약 300 mg 인 방법.

**청구항 66.**

제 65 항에 있어서, 치료적 유효량이 1일 당 약 1.0 mg 내지 약 100 mg 인 방법.

**청구항 67.**

제 63 항에 있어서, 상기 질환이 우울증인 방법.

**청구항 68.**

제 63 항에 있어서, 상기 질환이 신경불안인 방법.

**청구항 69.**

제 63 항에 있어서, 상기 질환이 비만인 방법.



**청구항 70.**

제 63 항에 있어서, 상기 질환이 충동 과다인 방법.

**청구항 71.**

대상의 체중을 줄이는 방법으로서, 제 1 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항의 화합물을 대상의 체중을 줄이기에 효과적인 양으로 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 72.**

우울증으로 고생하는 대상의 치료 방법으로서, 제 1 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항의 화합물을 대상의 우울증을 치료하기에 효과적인 양으로 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 73.**

신경불안으로 고생하는 대상의 치료방법으로서, 제 1 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항의 화합물을 대상의 신경불안을 치료하기에 효과적인 양으로 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 74.**

과활동성 방광으로 고생하는 대상의 배뇨 충동 과다를 경감하는 방법으로서, 제 1 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항의 화합물을 대상의 배뇨 충동 과다를 경감하기에 효과적인 양으로 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 75.**

체중 감소가 필요한 대상의 비만 조절 방법으로서, 제 1 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항의 화합물을 대상의 체중 감소를 유도하기에 효과적인 양으로 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 76.**

체중 감소를 겪은 대상의 비만 조절 방법으로서, 제 1 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항의 화합물을 대상의 체중 감소 유지에 효과적인 양으로 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 77.**

대상의 과활동성 방광의 치료 방법으로서, 제 1 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항의 화합물을 대상의 과활동성 방광을 치료하기에 효과적인 양으로 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 78.**

대상의 증상이 MCH1 안타고니스트를 사용한 치료에 의해 경감될 수 있고, MCH1 안타고니스트는 제 1 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항의 화합물인, 대상의 장애 치료 방법.

**청구항 79.**

증상의 경감에 효과적인 양의 MCH1 안타고니스트를 대상에게 투여함을 포함하고, MCH1 안타고니스트는 제 1 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항의 화합물인, 대상의 장애 증상 경감 방법.